

RÉDUCTION COMPARABLE DES NOUVEAUX CAS DE DIABÈTE DE TYPE 2 SOUS SARTAN ET SOUS INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE :

Comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le but de cet article est de comparer deux méta-analyses des essais cliniques évaluant l'effet de l'inhibition du système rénine-angiotensine, soit avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), soit avec un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA), sur l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 chez des sujets avec hypertension artérielle ou insuffisance cardiaque congestive. L'effet de protection est comparable avec les IEC dans 6 essais sur un total de 24.623 patients (hasard ratio : 0,77; IC 95 % 0,72-0,81; $p < 0,00001$) et avec les ARA dans 5 essais sur un total de 14.344 patients (hasard ratio : 0,79; IC 95 % 0,73-0,85; $p < 0,00001$). Il est mis en évidence quel que soit le comparateur, un diurétique thiazidique, un bêta-bloquant, un antagoniste calcique dihydropyridinique ou un placebo. La grande étude ONTARGET, actuellement en cours, permettra une comparaison directe entre un IEC, le ramipril, et un ARA, le telmisartan, et testera également l'intérêt éventuel de combiner les deux types de médicaments. L'inhibition du système rénine-angiotensine doit faire désormais partie des stratégies pharmacologiques possibles de prévention du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : *Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine - Bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II - Insuffisance cardiaque - Diabète sucré - Médecine factuelle - Hypertension artérielle - Métaanalyse - Prévention*

INTRODUCTION

Au vu de l'épidémie de diabète de type 2 annoncée, notamment en relation avec celle de l'obésité et du syndrome métabolique (1), la prévention de ce type de diabète est considérée comme un important objectif de santé publique (2). L'apparition d'un diabète de type 2 peut être évitée chez les sujets à risque grâce à une série d'interventions à visée préventive (3). Celles-ci doivent se baser sur un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, mais peuvent également faire appel à divers médicaments qui ont montré leur efficacité chez les sujets avec diminution de la tolérance au glucose. C'est le cas pour la metformine dans le «Diabetes Prevention Program», l'acarbose dans l'essai «STOP-NIDDM» et l'orlistat dans l'étude «XENDOS» (revue dans 3). Nous avons rapporté dans un article précédent que le blocage du système rénine-angiotensine (RAS) permet de réduire l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2

SIMILAR REDUCTION IN NEW CASES OF TYPE 2 DIABETES WITH ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER AND ACE INHIBITOR : COMPARISON OF META-ANALYSES OF PROSPECTIVE RANDOMISED TRIALS

SUMMARY : This paper aims at comparing two meta-analyses of clinical trials having investigated the effect of the inhibition of the renin-angiotensin system either with an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or with a selective angiotensin receptor blocker (ARB) on the incidence of new cases of type 2 diabetes mellitus in subjects with arterial hypertension or with congestive heart failure. The protection appears similar with ACEIs in six trials in a total of 24.623 patients (hazard ratio : 0.77; CI 95 % 0.72-0.81; $p < 0.00001$ and with ARBs in five trials in a total of 14.344 patients (hazard ratio : 0.79 ; CI 95 % 0.73-0.85; $p < 0.00001$). It is consistent whatever the comparator, a thiazide diuretic agent, a beta-blocker, a dihydropyridine calcium channel blocker or a placebo. The large ongoing ONTARGET controlled study will allow a direct comparison between an ACEI, ramipril, and an ARB, telmisartan, and will also investigate the potential benefit of a combined treatment with both drugs. The inhibition of the renin-angiotensin system should be considered among pharmacological strategies of prevention of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS : *ACE inhibitor - AT1 receptor blocker - Congestive heart failure - Diabetes mellitus - Evidence-Based Medicine - Hypertension - Meta-analysis - Prevention*

chez des sujets hypertendus (4). Depuis cette première analyse, plusieurs grandes études ont été publiées confirmant cet effet positif (revue dans 5). La plupart de ces travaux ont été réalisés chez des sujets avec hypertension artérielle essentielle dont on sait qu'elle est étroitement intriquée avec la problématique du diabète de type 2 (6) et que son traitement par certains agents antihypertenseurs est susceptible d'aggraver le risque de diabète sucré (7-9). Certaines études ont montré le même effet protecteur de l'inhibition du RAS chez des patients avec insuffisance cardiaque, une autre condition caractérisée par un risque accru de diabète de type 2 (10). Environ la moitié des essais a eu recours à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et une autre moitié a testé l'effet d'un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA) (5). Dans ces études prospectives, le comparateur a été variable, allant du placebo aux antagonistes calciques en passant par les bêta-bloquants ou encore les diurétiques thiazidiques (5).

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

Le but de ce travail est de comparer les effets de prévention du diabète de type 2 obtenus avec un IEC et avec un ARA. Pour ce faire, nous avons réalisé une analyse comparative de deux méta-analyses des essais cliniques publiés avec ces deux classes de médicaments inhibant le RAS chez les sujets avec hypertension artérielle ou avec insuffisance cardiaque congestive.

MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES PUBLIÉES

Onze études, ayant comme objectif principal le pronostic cardio-vasculaire, ont analysé l'effet d'un blocage du RAS sur l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2, soit comme critère d'évaluation secondaire, soit lors d'une analyse *post-hoc*, après un suivi moyen de 1 à 6 années : six avec un IEC et cinq avec un ARA, par comparaison à un placebo ou un médicament de référence (bêta-bloquant, diurétique, ou amlodipine). Neuf essais ont concerné des sujets hypertendus : STOP Hypertension-2, CAPPP, HOPE, ALLHAT, ANBP2, LIFE, SCOPE, ALPINE et VALUE (Tableau I). Deux essais ont concerné des patients avec insuffisance cardiaque congestive : SOLVD et CHARM. Au total, 2.813 nouveaux cas de diabète (7,2 %) ont été observés dans le groupe des 38.967 patients bénéficiant d'un IEC ou d'un ARA par comparaison à 4.042 événements (9,5 %) dans le groupe des 42.768 patients témoins. La méta-analyse globale montre une réduction relative du risque, avec une moyenne pondérée de 23 % (intervalle de confiance à 95 % ou 95 % IC : 19-26; $p < 0,00001$), pour ce qui concerne la survenue d'un diabète de type 2 après inhibition du RAS. L'effet bénéfique se retrouve chez les patients avec hypertension artérielle (hasard ratio : 0,78; IC 95 % 0,74-0,82; $p < 0,00001$) ou avec insuffisance cardiaque (hasard ratio : 0,73; IC 95 % 0,61-0,89; $p < 0,001$). Il est observé quel que soit le comparateur utilisé : un bêta-bloquant ou un diurétique (hasard ratio : 0,76; IC 95 % 0,71-0,81; $p < 0,00001$), l'amlodipine, un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines (hasard ratio : 0,81; IC 95 % 0,75-0,87; $p < 0,00001$) ou un placebo (hasard ratio : 0,72; IC 95 % 0,63-0,82; $p < 0,00001$). Il existe donc une remarquable concordance entre les résultats de ces différents essais cliniques. Parmi l'ensemble de ces études, ce sont les deux essais avec l'effectif de sujets le plus faible (étude SOLVD et étude ALPINE) qui montrent les réductions d'incidence les plus fortes, mais avec l'intervalle de confiance le plus large (moins grande puissance statistique). Globalement, le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un

TABEAU I : RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LES EFFETS DE L'INHIBITION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE (RAS) SUR L'INCIDENCE DE NOUVEAUX CAS DE DIABÈTE SOUS IEC OU SOUS ARA (LES RÉFÉRENCES DE CES ÉTUDES SONT DISPONIBLES DANS LES REVUES 5 ET 12).

1) IEC

- CAPPP : captopril vs thiazide ou bêta-bloquant
«Captopril Prevention Project»
- STOP-2 : lisinopril ou énalapril vs bêta-bloquant ou diurétique
«STOP Hypertension-2»
- HOPE : ramipril vs placebo
«Heart Outcomes Prevention Evaluation»
- ALLHAT : lisinopril vs chlorthalidone et lisinopril vs amlodipine
« Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial»
- ANBP2 : énalapril vs hydrochlorothiazide
« Second Australian National Blood Pressure Study »
- SOLVD (*) : énalapril vs placebo
"Studies Of Left Ventricular Dysfunction"

2) ARA

- LIFE : losartan vs aténolol
"Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study"
- SCOPE : candésartan vs placebo
« Study on Cognition and Prognosis in the Elderly»
- ALPINE : candésartan vs placebo
« Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy Evaluation»
- VALUE : valsartan vs amlodipine
« Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation»
- CHARM (*) : candésartan vs placebo
« Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity»

(*) Etude réalisée dans l'insuffisance cardiaque congestive alors que tous les autres essais ont été effectués dans l'hypertension artérielle.

nouveau cas de diabète de type 2 en bloquant le RAS dans cette population de sujets hypertendus ou décompensés cardiaques est de 43 patients sur une période de 4-5 années.

A) ÉTUDES AVEC LES IEC

Six études prospectives ayant évalué les effets d'un IEC sur le risque de développer un diabète de type 2 ont été identifiées (Figure 1). Cinq essais évaluent un IEC chez des sujets hypertendus : CAPPP (captopril vs thiazide ou bêta-bloquant), STOP Hypertension-2 (lisinopril ou énalapril vs bêta-bloquant ou diurétique), HOPE (ramipril vs placebo), ALLHAT avec deux comparateurs (lisinopril vs chlorthalidone et lisinopril vs amlodipine) et ANBP2 (énalapril vs hydrochlorothiazide). Une étude, avec un échantillon plus limité, a concerné des sujets avec décompensation cardiaque, à savoir une sous-analyse de l'étude SOLVD (énalapril vs placebo). La méta-analyse de ces 6 essais montre la survenue de 1.625 nouveaux cas de diabète

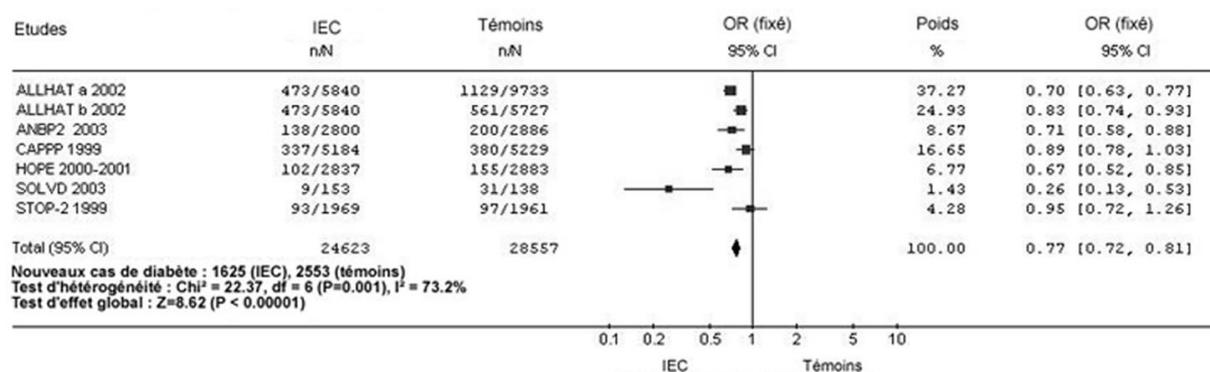


Figure 1 : Méta-analyse des études ayant évalué les effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC = traitement) *versus* un comparateur (témoin) sur l'incidence de diabète de type 2. n = nombre de nouveaux cas de diabète de type 2. N = nombre total de sujets non diabétiques à l'inclusion dans l'essai. ALLHATa : lisinopril vs chlorthalidone. ALLHATb : lisinopril vs amlodipine.

parmi les 24.623 patients sous IEC (6,6 %) vs 2.553 nouveaux cas de diabète parmi les 28.557 témoins (8,9 %). La réduction du risque absolu de développer un diabète de type 2 sous IEC est de 2,3 %, ce qui donne un NNT de 43 sujets à traiter pendant 4-5 ans pour éviter un événement. La réduction du risque relatif est de 23 %, avec un hazard ratio de 0,77 (IC 95 % 0,72-0,81; $p < 0,00001$).

B) ETUDES AVEC LES ARA

Cinq études prospectives ayant évalué les effets d'un ARA sur le risque de développer un diabète de type 2 ont été identifiées (Figure 2). Quatre essais ont testé un ARA chez des sujets avec hypertension artérielle : LIFE (losartan vs aténolol), SCOPE (candésartan vs placebo), ALPINE (candésartan vs placebo) et VALUE (valsartan vs amlodipine). Une étude importante a concerné des sujets avec décompensation cardiaque, l'étude CHARM (candésartan vs placebo). La méta-analyse de ces 5 essais montre la survenue de 1.188 nouveaux cas de diabète parmi les 14.344 patients sous ARA (8,3 %) vs 1.489 nouveaux cas de diabète parmi les 14.231 témoins (10,5 %). La réduction du risque absolu

de développer un diabète de type 2 sous IEC est de 2,2 %, ce qui donne un NNT de 45 sujets à traiter pendant 4-5 ans pour éviter un événement. La réduction du risque relatif est de 21 %, avec un hazard ratio de 0,79 (IC 95 % 0,73-0,85; $p < 0,00001$).

DISCUSSION

L'hypertension artérielle (6) et l'insuffisance cardiaque congestive (10) sont deux pathologies dont les anomalies hémodynamiques sont intimement associées à une perturbation de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Les sujets présentant ces maladies cardio-vasculaires sont considérés à risque de développer un diabète de type 2, au même titre que les sujets en surpoids et/ou avec diminution de la tolérance au glucose (11).

La méta-analyse de l'ensemble des 11 essais cliniques publiés indique que l'inhibition du RAS permet de réduire l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 de 20-25 % environ (12,13). Deux limitations méritent, cependant, d'être mentionnées : la première réside dans le fait que la survenue de nouveaux cas de diabète

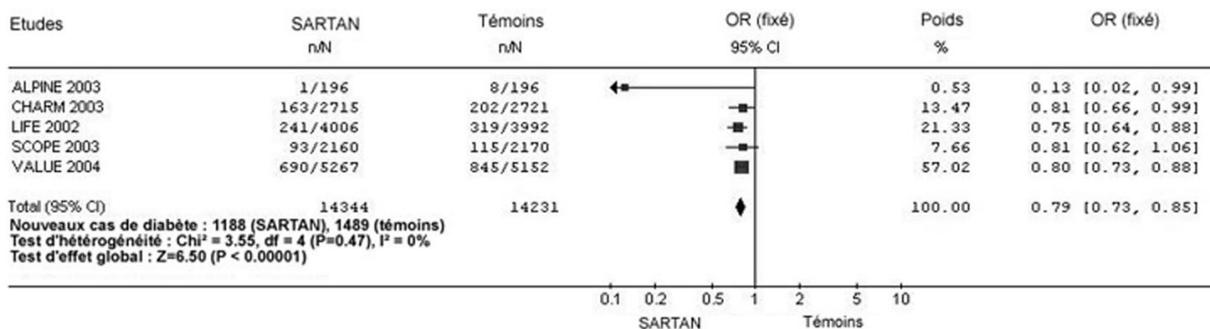


Figure 2 : Méta-analyse des études ayant évalué les effets d'un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA ou sartan = traitement) *versus* un comparateur (témoin) sur l'incidence de diabète de type 2. n = nombre de nouveaux cas de diabète de type 2. N = nombre total de sujets non diabétiques à l'inclusion dans l'essai.

ne constituait jamais le critère d'évaluation principal (critère secondaire ou analyse *post-hoc*) dans les études incluses dans cette méta-analyse; la seconde est que les critères de diagnostic de diabète sont assez hétérogènes d'une étude à l'autre. Les nouvelles études en cours (voir ci-dessous) répondront à ces deux critiques, mais les analyses comparatives des résultats de l'étude HOPE ont déjà montré que les critères de diagnostic de diabète ne semblent pas influencer la protection apportée par l'IEC (5). Il paraît important d'éviter l'apparition d'un diabète sucré chez un patient traité pour hypertension artérielle. En effet, il a été montré qu'un sujet hypertendu avec un nouveau diabète sous traitement présente, après un suivi de 6 années, un risque cardio-vasculaire accru à un niveau identique à celui d'un patient avec un diabète déjà connu avant l'initiation du traitement anti-hypertenseur (risque relatif d'environ 3 par rapport à un sujet non diabétique) (14).

Globalement, la comparaison des deux méta-analyses présentées dans les figures 1 et 2 montre que la protection observée est sensiblement identique que l'inhibition soit exercée en recourant à un IEC ou à un ARA. Par ailleurs, elle s'observe chez les sujets avec hypertension artérielle et avec décompensation cardiaque, deux pathologies dans lesquelles une résistance à l'action de l'insuline a été démontrée. L'effet protecteur avec les agents inhibiteurs du RAS est observé quel que soit le comparateur. C'est le cas *versus* un diurétique thiazidique ou un agent bêta-bloquant, deux classes pharmacologiques suspectées de réduire la sensibilité à l'insuline et de favoriser la survenue d'un diabète de type 2 (7,8). C'est également le cas *versus* l'amlodipine, un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines considéré comme neutre sur le plan métabolique (7,8). C'est enfin le cas *versus* un placebo, ce qui démontre bien l'effet intrinsèque de protection des deux classes d'inhibiteurs du RAS.

Les mécanismes initialement invoqués pour expliquer cette prévention du diabète de type 2 faisaient appel à des facteurs hémodynamiques bien connus du blocage du RAS. Ainsi que nous l'avions brièvement discuté dans un premier article (4), ces deux classes de médicaments entraînent une vasodilatation, notamment dans le territoire musculaire, ce qui peut contribuer à favoriser l'action de l'insuline dans les muscles squelettiques et, donc, améliorer la sensibilité à l'insuline. Cette explication est cependant sans doute un peu trop simpliste et, depuis cette hypothèse princeps, de nombreux autres effets ont été invoqués. Ceux-ci sont susceptibles de

réduire l'insulinorésistance par un effet direct sur la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline ou par un effet sur le tissu adipeux. Un effet positif sur la sécrétion à l'insuline a été également décrit dont le mécanisme reste mal précisé, mais pourrait faire appel à une meilleure vascularisation des îlots de Langerhans du pancréas (5,15).

Certaines études avaient évoqué un effet supérieur des IEC par comparaison aux ARA en ce qui concerne la sensibilité à l'insuline (16) et un effet propre de la bradykinine sur la sensibilité à l'insuline avait été mis en évidence (17). Rappelons que les taux de bradykinine sont augmentés par les IEC (qui inhibent également des kininases responsables de la dégradation de la bradykinine), mais pas par les ARA. La comparaison des deux méta-analyses avec les IEC et avec les ARA suggère que ces deux classes de médicaments exercent le même effet protecteur sur l'apparition d'un diabète de type 2 chez les sujets hypertendus ou décompensés cardiaques. Il faut cependant souligner les limites de pareille comparaison de méta-analyses (18). Aucune des études supportant ces méta-analyses n'a comparé directement les effets d'un IEC ou d'un ARA dans le même essai clinique et il faut toujours se méfier des conclusions dérivées de comparaisons indirectes. Une comparaison directe sera bientôt disponible avec l'étude ONTARGET («Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint»). Il s'agit d'une grande étude double-aveugle, en groupes parallèles, comparant un ARA (telmisartan 80 mg), un IEC (ramipril 10 mg) et une combinaison des deux (telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg) chez 22.400 patients à haut risque cardio-vasculaire recrutés dans 40 pays et suivis pendant 5,5 années (19). Le critère d'évaluation primaire sera un critère cardio-vasculaire combiné, mais la survenue d'un diabète de type 2 fait partie des critères d'évaluation secondaires définis *a priori*. La survenue de diabète sera suivie de façon prospective selon des critères précis et dûment validés. Ce programme d'exploration permettra donc de comparer directement les effets d'un ARA et d'un IEC ainsi que l'intérêt éventuel de recourir à une double inhibition du RAS. L'apport du telmisartan dans cette indication est d'autant plus intéressant à étudier que quelques travaux récents ont montré que cet ARA exerce un effet agoniste partiel sur les récepteurs PPAR-gamma, récepteurs activés par les thiazolidinediones (glitazones) utilisées comme insulinosensibilisateurs dans le traitement du diabète de type 2 (20).

Enfin, comme déjà mentionné (4), un IEC (ramipril) sera spécifiquement comparé à un insulinosensibilisateur pur, la rosiglitazone, dans l'étude DREAM ("Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications") et un ARA (valsartan) sera spécifiquement comparé à un insulinosécrétagogue avec effet sélectif sur la première phase de la réponse de la cellule B, le natéglinide, dans l'étude NAVIGATOR ("Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research"). Ces deux derniers essais cliniques ont comme objectif primaire d'étudier l'incidence du diabète de type 2 chez des sujets à risque. Ils présenteront le grand intérêt de démontrer si les effets protecteurs attendus sont, au moins partiellement, additifs chez les sujets recevant à la fois le ramipril et la rosiglitazone dans DREAM, le valsartan et le natéglinide dans NAVIGATOR. Ces deux études ont, en effet, été conçues selon ce qu'il est convenu d'appeler un «double factorial design» (4 groupes : verum 1 + verum 2, verum 1 + placebo, verum 2 + placebo, placebo + placebo).

CONCLUSIONS

Au vu des résultats concordants des essais cliniques analysant les effets du blocage du RAS sur la survenue d'un diabète de type 2 chez les sujets avec hypertension artérielle essentielle ou avec insuffisance cardiaque congestive, cette stratégie doit dorénavant être considérée parmi les stratégies de prévention du diabète de type 2. La comparaison des méta-analyses des essais analysant les effets d'un IEC ou d'un ARA plaide pour un effet comparable des deux classes de médicaments en ce qui concerne la protection vis-à-vis du diabète de type 2. Cette conclusion, basée sur les données actuelles fournies par la médecine factuelle, devra être confirmée dans le grand essai en cours ONTARGET comparant directement le ramipril et le telmisartan.

RÉFÉRENCES

- Scheen AJ.— L'"épidémie" des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
- American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases.— The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 742-749.
- Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
- Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
- Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
- Scheen AJ, Estrella F, Weekers L.— Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 789-795.
- Padwal R, Laupacis A.— Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 247-255.
- Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM.— Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, 509-512.
- Opie LH, Schall R.— Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens*, 2004, **22**, 1453-1458.
- Grundy SM.— Higher incidence of new-onset diabetes in patients with heart failure. *Am J Med*, 2003, **114**, 331-332.
- Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
- Scheen AJ.— VALUE : analysis of results (Letter to the Editor). *Lancet*, 2004, **364**, 932-933.
- Scheen AJ.— Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diab Metab*, 2004, **30**.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al.— Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*, 2004, **43**, 963-969.
- Scheen AJ.— Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diab Metab*, 2004, **30**, 498-505.
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al.— ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **32**, 616-620.
- Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al.— ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle : roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol*, 1999, **277**, R332-336.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 41-46.
- The ONTARGET/TRANSCEND Investigators.— Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients : the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*, 2004, **148**, 52-61.
- Scheen AJ.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.