

LES ANTAGONISTES CALCIQUES ONT-ILS BIEN UNE PLACE DE PREMIÈRE LIGNE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

J.-M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : Une controverse s'est installée dans les années 90 concernant le risque potentiel d'utilisation des antagonistes calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle. Plusieurs études récentes, dont l'étude INSIGHT commentée ici, ont infirmé ce risque à condition d'utiliser des molécules à longue durée d'action. Il ressort cependant que le bénéfice à attendre des molécules antihypertensives passe avant tout par l'importance de l'abaissement tensionnel observé.

HAVE CALCIUM ANTAGONISTS A FIRST LINE PLACE FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION ?
SUMMARY : During the nineties, a controversy was noted in the literature about the potential risk of using calcium antagonists in the treatment of hypertension. Several recent studies, such as the INSIGHT's one have not confirmed this provided that one uses long-acting molecule. But the real beneficial effect due to the different antihypertensive classes is mainly linked to the magnitude of the blood pressure lowering effect.
KEYWORDS : Hypertension – Calcium antagonists – Treatment – INSIGHT study

INTRODUCTION

Sous ce titre provocateur, nous voulons revoir quelques éléments concernant l'usage des antagonistes calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle, surtout à la faveur de la lecture de la brochure "La place des médicaments dans le traitement de l'hypertension artérielle" publiée par l'INAMI en novembre 2001 (folio 2001) (1).

Nous avons souligné l'intérêt des antagonistes calciques en 1984 (2) dans une revue de leurs propriétés physiologiques intéressantes et leur avons promis un bel avenir. Depuis, quelques ombres concernant leur utilisation sans risque sont apparues dans la littérature.

POSITION DU PROBLÈME

L'hypertension artérielle voit sa prévalence augmenter avec l'âge dans nos sociétés industrialisées et constitue, malgré une meilleure compréhension de son risque cardio-vasculaire et une amélioration de sa prise en charge, un réel problème dans l'économie de la santé.

Conformément aux principes de la médecine basée sur les preuves, les diurétiques et les bêta-bloquants ont été considérés pendant de nombreuses années comme les médicaments de première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle (folio 2001) (1). Ces deux types de traitement se sont caractérisés par une amélioration du pronostic cardio-vasculaire, principalement au niveau de la diminution de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et de l'incidence de décompensation cardiaque. Par contre, au niveau de la prévention des coronaropathies, les résultats ont été inférieurs à ceux attendus par les observations épidémiologiques (3, 4).

L'avènement de nouvelles classes thérapeutiques tels que les antagonistes calciques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou plus récemment les "sartans" a conduit à proposer d'autres premières lignes de traitement dans l'hypertension artérielle; c'est ce qui a été notamment proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Société Internationale d'Hypertension en 1999 (5).

En ce qui concerne les antagonistes calciques, une polémique était cependant née dans le courant des années 90 concernant le risque d'aggravation d'une coronaropathie lors de leur utilisation, risque aussi de développer un nombre plus important de cancer ou de provoquer des saignements.

En 1997, le bureau de l'OMS et de la Société Internationale d'Hypertension a publié un bulletin dans le *Journal of Hypertension* (6) soulignant qu'après revue d'études, rétrospectives le plus souvent, il n'y avait pas d'évidence disponible pour prouver l'existence d'effets soit bénéfiques, soit délétères des antagonistes calciques sur les risques d'événements coronariens majeurs incluant les infarctus myocardiques avec ou sans décès; il n'y avait pas non plus d'évidence d'un risque accru de cancer ou de saignement. Il fallait cependant vérifier ces affirmations.

Dans l'étude TOMHS (HTA légère, PAD < 100 mmHg) (7), toutes les classes thérapeutiques et antihypertensives ont été utilisées pendant 4 ans, dont une dihydropyridine à longue durée d'action (amlodipine), et ont montré la même efficacité antihypertensive sans différence dans les risques majeurs. Un doute quant à l'absence de risque lors de l'utilisation des antagonistes calciques subsistait cependant pour le traitement de l'hypertension artérielle (8-10).

Depuis lors, plusieurs études utilisant des antagonistes calciques de type dihydropyridine

(1) Professeur de Clinique, Agrégé du service de Néphrologie et Hypertension Artérielle (Pr. G. Rorive) CHU Sart Tilman; Chef de Service Médecine Interne CHU Ourthe-Ambève, Esneux

ont permis de démontrer que ces molécules amélioreraient le pronostic des patients hypertendus, que ce soit en Asie par l'étude STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly) (11) ou en Europe par l'étude SYSTEUR (SYSTolic hypertension in EUROpe) (12). Ces essais thérapeutiques utilisaient soit la nifédipine (Adalat®) contre placebo chez des patients de plus de 60 ans hypertendus pour l'étude STONE, soit la nitrendipine (Baypress®) dans un contexte d'hypertension systolique isolée pour l'étude SYSTEUR.

Il restait à démontrer que ces molécules étaient au moins aussi efficaces qu'un autre traitement antihypertenseur actif, par exemple les diurétiques, molécules de référence dans le traitement de l'hypertension artérielle notamment associée à un risque cardio-vasculaire plus élevé en Europe. C'est le but de l'étude INSIGHT (International Nifedipine Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), publiée dans le Lancet 2000 (13) et remise plus récemment au goût du jour (14).

L'ÉTUDE INSIGHT

Cet essai thérapeutique en double aveugle et prospectif consistait à utiliser la nifédipine à longue durée d'action (Adalat Oros®) en comparaison avec un diurétique thiazide associé à l'amiloride et à tester leur effet sur la mortalité et la morbidité d'origine cardio-vasculaire dans un contexte d'hypertension artérielle systolodiastolique avec, en outre, au moins un facteur de risque cardio-vasculaire additionnel. Cette étude a donc le mérite de s'être intéressée aux patients hypertendus fréquemment rencontrés dans nos consultations.

Les *objectifs primaires* de l'étude comprenaient un critère de jugement composite : les décès par toutes causes cardio-cérébro-vasculaires associés à une morbidité due à l'AVC non fatal, à l'infarctus du myocarde et à l'insuffisance cardiaque.

Les *objectifs secondaires* étaient constitués de la mortalité totale ou le décès d'origine vasculaire ou encore les événements vasculaires non fatals (accident ischémique transitoire, angine de poitrine).

Enfin, cette étude s'est intéressée à l'évolution de la fonction rénale et au développement de nouveaux cas de diabète de type II, maladie particulièrement prévalente en Europe.

TRAITEMENT

La population étudiée a été recrutée en Europe et en Israël. Chez les patients hypertendus (> 150/95 mmHg ou hypertension systolique au-delà de 160 mmHg) âgés de plus de 55 ans et présentant au moins un facteur de risque supplémentaire, le traitement étudié comprenait la nifédipine GITS 30 mg *versus* l'hydrochlorothiazide associé à l'amiloride (amiloride 2,5 mg et hydrochlorothiazide 25 mg). Il y avait trois niveaux de traitement. D'abord, on utilisait les posologies citées plus haut. Après 4 semaines existait la possibilité de doubler cette dose, puis dans les 12 premières semaines, d'ajouter soit l'aténolol ou l'énalapril ou encore n'importe quel autre antihypertenseur, à l'exclusion des antagonistes calciques et des diurétiques. Cette adaptation posologique devait viser à normaliser la pression artérielle (PA < 140/90 mmHg) ou la diminuer de plus de 20 mmHg/10 mmHg au cours des 12 premières semaines de titration. Ensuite, on ne pouvait plus modifier le traitement.

Les patients étaient ensuite vus 3 fois/an pendant quatre ans.

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION, FACTEURS DE RISQUES ASSOCIÉS ET/OU COMPLICATIONS AU DÉPART (tableau I)

Parmi ceux-ci, l'hypercholestérolémie était le plus souvent rencontrée. Plus de 50 % des patients présentaient, en effet, hypertension et hypercholestérolémie; plus de 25 % du tabagisme; 20 % des antécédents familiaux; 20 % un diabète de type II; HVG chez 10 %. Cette prévalence de complications ou facteurs de risque était identique dans les deux populations (3.157 patients dans le groupe "nifédipine" et 3.164 dans le groupe "diurétiques").

La pression artérielle moyenne de départ dans l'ensemble de la population après une période placebo de 4 semaines était de 173/99 mmHg. La pression moyenne finale enregistrée sous traitement actif (2/3 restaient en monothérapie) fut de 138/82 mmHg.

RÉSULTATS

Objectif primaire composite : les résultats ont été similaires dans les deux bras du traitement : observation de l'une ou l'autre des complications reprises au critère composite chez 6,3 % dans le groupe nifédipine et 5,8 % dans le groupe "diurétiques" (NS).

Objectif secondaire : la mortalité totale, les décès d'origine vasculaire, les événements vas-

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE INSIGHT.

	Nifédipine (n = 3.157)	← NS →	Diurétique (n = 3.164)
Démographie			
Genre (M/F) %	46,1/53,9		46,6/53,4
Age (années) %			
< 60	24,1		22,3
60-70	47,9		49,2
> 70	28		28,6
PA au départ (mmHg)		173/99 (± 14/8)	
après 1 an		138/82 (± 15/9)	
Facteurs de risques associés			
Hypercholestérolémie (> 250 mg%)	52,1%		52%
Fumeur	28,2%		28,5%
Histoire familiale d'HTA	20,5%		20,9%
Diabète type 1 et 2	20,6%		20,6%
HVG	10,7%		10,7%
Antécédent d'infarctus	6,2%		5,9%
Artériopathie périphérique	5,7%		5,5%
Protéinurie	3,1%		2,3%

culaires non fatals ont montré la même fréquence dans les deux populations traitées.

Autres analyses : il a été constaté que la baisse du taux de filtration glomérulaire et l'apparition de nouveaux cas de diabète étaient plus fréquents dans le groupe sous diurétiques. Il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des cancers.

Effets secondaires occasionnant un arrêt de traitement : pendant la phase de titration, des oedèmes des membres inférieurs ont été constatés beaucoup plus fréquemment dans le groupe nifédipine. Par la suite, les effets secondaires n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes : 880 effets secondaires sérieux avec les diurétiques contre 796 pour la nifédipine. La différence entre les deux groupes portait principalement sur les troubles métaboliques (hypokaliémie, hyponatrémie, hyperlipémie, hyperuricémie) plus souvent notés sous diurétique.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Suite à des observations chez l'animal de propriétés anti-athéroscléreuses de certains antihypertenseurs dont les antagonistes calciques (15), deux sous-études de la grande étude INSIGHT ont été récemment publiées, l'une par Simon et coll. dans *Circulation* (16) et l'autre par Motro et Shemesh dans *Hypertension* (17).

a) La première sous-étude comprenait 439 patients étudiés sous l'aspect de l'épaisseur intima-média de la carotide sous traitement soit par diurétiques, soit par nifédipine GITS. Des 439 patients de départ, 324 ont été suivis sur plus d'une année et 242 sur la totalité des quatre années de l'étude INSIGHT. Les objectifs pri-

maires étaient de comparer les vitesses de progression de l'épaisseur intima-média; les objectifs secondaires comprenaient la mesure des changements de cette épaisseur par rapport à la valeur de base ainsi qu'une étude du diamètre de l'artère et de l'épaisseur circonférentielle de l'intima-média.

Pour ce qui est du groupe suivi pendant 1 an, il n'y a pas eu de différence dans la vitesse de progression de l'épaisseur intima-média entre les deux traitements. Pour ceux qui ont été étudiés jusqu'à la fin, soit 242 patients, on a cependant pu constater que l'épaisseur intima-média n'évoluait pas sous nifédipine. Par contre, elle augmentait sous diurétiques et ce, malgré une même efficacité antihypertensive.

b) L'autre étude (17) ne comprenait malheureusement que 201 patients et portait sur l'appréciation des calcifications coronaires chez les hypertendus traités soit par diurétiques, soit par antagonistes calciques. La technique utilisée comportait une tomодensitométrie à double hélice, non invasive, capable de détecter et de mesurer les calcifications coronaires. On a pu constater que les calcifications coronaires des patients sous nifédipine progressaient de façon beaucoup moins rapide que celles des patients sous diurétiques, ce pourcentage de degré de calcification étant par ailleurs corrélé à la sévérité de l'athérosclérose.

DISCUSSION

L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur partiellement réversible. Dans l'étude INSIGHT, pour un abaissement de la pression artérielle identique chez des patients hypertendus avec au moins un autre facteur de risque, un antagoniste calcique à

longue durée d'action (nifédipine GITS) a été aussi efficace qu'un diurétique de référence dans la prévention des complications majeures de l'hypertension artérielle, avec moins d'effets métaboliques délétères. Cette observation confirme bien la possibilité de premier choix potentiel de cette catégorie de médicaments dans le traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle associée à un risque cardio-vasculaire élevé. L'absence sous antagonistes calciques de nécessité de contrôles biologiques fréquents peut en faire, en outre, un maître choix chez ce type de patient en terme d'économie de la santé, même si le coût de la molécule au départ est plus important.

En outre, contrairement à certaines publications antérieures (18) suggérant un danger d'utiliser, chez les patients diabétiques, certains antagonistes calciques plutôt que les IEC, l'excellente tolérance de la nifédipine chez ces patients confirme les résultats obtenus dans l'étude SYSTEUR (19). Il a même été constaté une évolution moins fréquente vers le diabète des sujets à risque par rapport aux diurétiques. Enfin, il n'y a pas eu plus de saignement ou de cancers dans le groupe sous antagonistes calciques que dans le groupe sous diurétiques. Tous ces points sont donc fort rassurants et confirment le commentaire qu'un groupe d'experts a publié en se basant sur des observations rétrospectives (6).

Quoi qu'il en soit, la constatation que l'épaisseur intima-média et que les calcifications coronaires évoluent de façon moins rapide dans le groupe sous antagonistes calciques aurait permis d'attendre de meilleurs résultats sous antagonistes calciques que sous diurétiques en terme de prévention cardio-vasculaire. Une étude publiée par O'Leary et coll. (20) avait d'ailleurs permis de constater qu'une augmentation de l'épaisseur intima-média au niveau de l'artère carotide, mesurée par ultrasonographie, était directement associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez des adultes âgés.

L'absence de prévention supplémentaire des accidents cardio-vasculaires sous nifédipine, alors que cet antagoniste calcique freine la progression de l'épaisseur intima-média, paraît donc discordante mais rencontre deux autres études sur le sujet. La première, la plus ancienne, menée par Borhani et coll. (21) a constaté que, s'il y avait effectivement un ralentissement de l'évolution de l'épaisseur intima-média sous isradipine par rapport au groupe traité par un diurétique (22), à 3 ans on notait dans le groupe sous antagonistes calciques une

incidence, à la limite de la signification, plus élevée d'événements cardio-vasculaires (21). Plus récemment, l'étude PREVENT (23) a pu démontrer une moindre évolution par rapport au placebo de l'épaisseur intima-média carotidienne sous amlodipine, mais n'a pas permis de mettre en évidence d'effet sur la progression de l'athérosclérose coronaire ou sur le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs.

Ces données remettent en question l'intérêt des mesures indirectes de l'athérosclérose sur le pronostic à long terme des patients. Cette discordance entre une observation d'un phénomène favorable mais intermédiaire et l'absence, voire même des effets délétères cardio-vasculaires à court terme, pourrait s'expliquer par une durée insuffisante d'observation sous traitement. Ces études portent sur 3 à 5 ans, alors que l'athérosclérose est un processus de beaucoup plus longue durée. Or, on a appliqué ce traitement chez des patients ayant déjà, par ailleurs, de l'athérosclérose. Il a bien été démontré précédemment que les antagonistes calciques ont des propriétés anti-athérogènes limitant la progression des nouvelles lésions (24). Par contre, sur les lésions déjà constituées, ils n'induisent pas de régression.

Enfin, on sait, même si cela n'était pas noté au niveau de la fréquence cardiaque, que les antagonistes calciques exercent un effet hémodynamique antihypertenseur accompagné d'une stimulation orthosympathique réactionnelle. Cette stimulation pourrait avoir participé à l'absence d'effets significatifs constatés lors de l'utilisation d'antagonistes calciques même à longue durée d'action dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Remarquons qu'une seconde étude publiée dans le même numéro du *Lancet* (25), à savoir l'étude NORDIL, comparait un autre antagoniste calcique de type non dihydropyridine, le diltiazem, aux diurétiques et/ou bêtabloquants. Aucune différence dans la mortalité et dans la survenue des complications cardio-vasculaires ne fut notée entre les deux bras de l'étude chez des patients âgés de plus de 50 ans qui avaient une hypertension diastolique (valeurs de PA diastolique de départ > 100 mmHg).

Ceci nous amène donc à la notion que toutes les classes thérapeutiques antihypertensives à contrôle tensionnel identique s'accompagnent de résultats similaires dans la prévention cardio-vasculaire, qu'il s'agisse des vieilles molécules antihypertensives (diurétiques ou bêtabloquants) ou des nouvelles (antagonistes calciques et IEC, notamment l'étude CAPPP) (26). La diminution

de pression artérielle est d'importance majeure dans la prévention de ces événements cardio-vasculaires (27). Ceci a bien été démontré dans l'étude STOP 2 (28). Il n'y a pas de réel argument pour une supériorité d'une classe thérapeutique par rapport à une autre (29), même si certaines propriétés vasculaires potentiellement favorables sont notées (amélioration de l'épaisseur intima-média carotidien, de la dysfonction endothéliale, du remodelage vasculaire, des calcifications coronariennes...) avec les nouvelles molécules.

Dans la méta-analyse publiée récemment par Staessen et coll. (30), il apparaît cependant que les antagonistes calciques pourraient être un peu plus efficaces dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral, mais ceci n'a pas été observé dans l'étude INSIGHT.

EN CONCLUSION

Les antagonistes calciques peuvent rivaliser avec les diurétiques et bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle avec moins d'effets métaboliques et une bonne tolérance à condition d'utiliser les molécules à longue durée d'action. Comme pour les IEC, il a été noté une tendance moindre au développement de diabète.

Donc, chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, il est possible de les utiliser sans danger contrairement aux premières publications sur des petites séries de patients et avec des agents ayant une action de durée brève.

Le traitement de l'hypertension artérielle reste difficile malgré l'apport de nouveaux agents antihypertenseurs. Si on veut réduire au maximum les complications cardio-vasculaires, il faut une approche individuelle prenant en compte tous les facteurs de risque et appliquer une stratégie multifactorielle pour tenter de les corriger. Les règles hygiéno-diététiques sont capitales et doivent toujours être appliquées.

Tous les traitements antihypertenseurs sont possibles. Le choix doit être fonction de l'historique clinique du patient. Le but est de normaliser la pression artérielle, nécessitant le recours régulier à des associations. Les antagonistes calciques sont donc souvent incontournables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité.— La place des médicaments dans le traitement de l'hypertension. *Folia Pharmaceutica*, 2001, 11.
2. Krzesinski J-M, Rorive GL.— Les antagonistes des flux calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1984, 39, 232-237.

3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.— Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet*, 1990, 335, 827-838.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J.— Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335, 765-774.
5. Guidelines subcommittee.— 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17, 151-183.
6. Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension.— Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens*, 1997, 15, 105-115
7. Neaton J, Grimm R, Prineas R, et al.— Treatment of mild hypertension study. Final study. *JAMA*, 1993, 270, 713-724.
8. Abernethy D and Schwartz JB.— Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*, 1999, 341, 1447-1457.
9. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S.— Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet*, 1997, 349, 594-598.
10. Dargie HJ.— Calcium-channel blockers : managing uncertainty. *Lancet*, 1996, 348, 487-488.
11. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al.— Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*, 1996, 14, 1237-1245.
12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.— Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997, 350, 757-764.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.— Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study : Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000, 356, 366-372.
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.— Principal results from the International Nifedipine GITS Study : Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Eur Heart J*, 2001, 3 (suppl B), B20-B26.
15. Chobanian AV.— Can antihypertensive drugs reduce atherosclerosis and its clinical complications? *Am J Hypertens*, 1994, 7, 119S-125S.
16. Simon A, Gariépy J, Moysé D, et al.— Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation*, 2001, 103, 2949-2954.
17. Motro M, Shemesh J.— Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension*, 2001, 37, 1410-1413.
18. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al.— The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, 338, 645-652.
19. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, et al.— Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*, 1999, 340, 677-684.

20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.— Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 14-22.
21. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al.— Final outcome results of the multicenter Isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). *JAMA*, 1996, **276**, 785-791.
22. Borhani NO.— *Calcium antagonists and atherosclerosis : current status, new directions*. Elsevier Science BV, 1995, 545-548.
23. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al.— Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 2000, **102**, 1503-1510
24. Waters D, Lespérance J, Francetich M, et al.— A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1990, **82**, 1940-1953.
25. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al.— Effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000, **356**, 359-365.
26. Hansson L, Lingholm LH, Niskanen L, et al.— Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 611-616.
27. MacMahon S, Neal B.— Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*, 2000, **356**, 352-353.
28. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al.— Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*, 1999, **354**, 1751-1756.
29. Ruilope L, Schifffrin E.— Blood pressure control and benefits of antihypertensive therapy - Does it make a difference which agents we use? *Hypertension*, 2001, **38** (part 2), 537-542.
30. Staessen JA, Wang JI-G, Thijs L.— Cardiovascular protection and blood pressure reduction. *Lancet*, 2001, **358**, 1305-1315.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Médecine Interne, CHU Ourthe-Amblève, Rue Grandfosse 31, 4130 Esneux.