

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## L'étude LIFE : protection cardio-vasculaire du patient hypertendu par le losartan

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'étude LIFE ("Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study") démontre un effet protecteur cardio-vasculaire d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, le losartan, par comparaison à un bêta-bloquant cardiosélectif, l'aténolol, chez des sujets hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche. A contrôle tensionnel comparable et par comparaison avec l'aténolol, le losartan entraîne une réduction relative du risque de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (décès, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) de 13 % ( $p = 0,021$ ) dans la cohorte complète de 9.193 patients étudiés après un suivi moyen de 4,7 années. Dans un sous-groupe de 1.195 patients diabétiques, l'effet protecteur a été encore plus marqué avec une réduction du même risque relatif combiné de 24 % ( $p = 0,031$ ) et une diminution de la mortalité totale de 39 % ( $p = 0,002$ ). En conclusion, le losartan est plus efficace que l'aténolol pour réduire la morbidité cardio-vasculaire et la mortalité et cet effet favorable du losartan paraît s'exercer au-delà de la réduction de la pression artérielle.

L'hypertension artérielle est un facteur classique de risque cardio-vasculaire ainsi que l'on a démontré de nombreuses études épidémiologiques et il est essentiel d'obtenir le meilleur contrôle tensionnel possible (1). La correction de l'hypertension artérielle par des moyens pharmacologiques permet de diminuer l'incidence des complications cardio-vasculaires et d'améliorer le pronostic vital des patients hypertendus. La démonstration a été apportée quel que soit le moyen pharmacologique utilisé (diurétique, bêta-bloquant, antagoniste calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et quel que soit le degré (hypertension légère, modérée et sévère) ou le type (hypertension systolique ou diastolique) de l'hypertension (2). Le débat issu de la comparaison des données d'observation et d'intervention a surtout porté sur le fait de savoir si le gain final n'était pas inférieur à celui que l'on aurait pu escompter de l'abaissement de la pression artérielle. Si tel est le cas, ce constat plaiderait pour l'intervention d'effets délétères de certains antihypertenseurs, comme des perturbations métaboliques rapportées avec certains diurétiques ou bêta-bloquants (2).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) et, plus récemment, les antagonistes sélectifs des récepteurs AT1 de l'an-

### THE LIFE STUDY : CARDIOVASCULAR PROTECTION OF THE HYPERTENSIVE PATIENT BY LOSARTAN

**SUMMARY :** The LIFE study ("Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study") demonstrated a significant cardiovascular protection by an angiotensin AT1 receptor antagonist, losartan, in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. At similar blood pressure control, losartan, as compared to atenolol, reduced the relative risk of primary cardiovascular event (death, myocardial infarction, or stroke) by 13 % ( $p = 0.021$ ) in the whole cohort of 9.193 patients after a mean follow-up of 4.7 years. In a subgroup of 1.195 diabetic patients, the protection was even more marked with a reduction of the combined risk of 24 % ( $p = 0.031$ ) and a fall of the mortality of 39 % ( $p = 0.002$ ). In conclusion, losartan prevents cardiovascular morbidity and death more effectively than atenolol, and seems to confer benefits beyond reduction in blood pressure.

**KEYWORDS :** *Angiotensin receptor antagonist - Cardiovascular complication - Death - Diabetes - Hypertension - Losartan - Prevention*

giotensine II (ARA) ont laissé entrevoir des effets vasculaires positifs en plus de leur effet strict d'abaissement de la pression artérielle (3). Ainsi, une action favorable sur l'hémodynamique intra-rénale amenant à une meilleure néphroprotection, en particulier chez le patient diabétique, et une certaine correction de la dysfonction endothéliale susceptible d'améliorer le pronostic vasculaire des sujets à risque ont été rapportées. L'intérêt éventuel de ce dernier type d'action ne pourra être jugé que sur des résultats d'essais cliniques analysant le pronostic de sujets hypertendus traités par IEC ou ARA en comparaison avec d'autres antihypertenseurs classiques comme les diurétiques ou les bêta-bloquants (4). Diverses études comparatives directes, prospectives et menées en double insu, ont montré que les IEC étaient plus efficaces que les comparateurs pour réduire la morbidité et la mortalité de patients en post-infarctus, avec décompensation cardiaque, atteints de néphropathie diabétique, ou encore avec antécédents d'accident vasculaire cérébral (revue in 5). Des résultats favorables ont également été rapportés récemment avec deux ARA, l'irbésartan et le losartan, chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie (6, 7).

Nous résumons ici les résultats de l'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) qui viennent d'être publiés sous forme de deux articles jumelés dans le *Lancet* du 23 mars 2002 (8, 9). L'étude LIFE a pour but d'analyser si l'inhibition sélective des

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

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DES PATIENTS ÉTUDIÉS DANS L'ÉTUDE LIFE. IL N'Y A PAS DE DIFFÉRENCE SIGNIFICATIVE ENTRE LES DEUX GROUPES DE TRAITEMENT, LOSARTAN *VERSUS* ATÉNOLOL.

Paramètres	Population générale		Population diabétique	
	Losartan n = 4.605	Aténolol n = 4.588	Losartan n = 586	Aténolol n = 609
Age (années)	66,9	66,9	67,4	67,4
Sexe ratio (% F/ % H)	54/46	54/46	52/48	55/45
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28	28	30,0	30,0
Fumeurs (%)	16	17	12	15
Antécédents vasculaires (%)	26	24	35	35
Indice de Sokolow (ECG) (mm)	30,0	30,1	28,8	28,3
Score de risque de Framingham (%)	22,3	22,5	30,4	31,2
PA initiale (mmHg)	174/98	174/98	176/97	176/97
PA sous traitement (mmHg)	144/81	145/81	146/79	148/79

récepteurs AT1 de l'angiotensine II par le losartan (Cozaar<sup>®</sup>, Loortan<sup>®</sup>) améliore l'hypertrophie ventriculaire gauche, un marqueur de risque indépendant, et par voie de conséquence, réduit la morbi-mortalité cardio-vasculaire de patients hypertendus avec ou sans diabète associé.

#### ETUDE LIFE DANS LA POPULATION HYPERTENDUE

Ce vaste essai clinique contrôlé compare, en double insu, un traitement par losartan ou par atémolol en une prise par jour. Au total, l'étude a randomisé 9.193 patients âgés de 55 à 80 ans, avec une hypertension artérielle (pression en position assise de 160-200/95-115 mmHg) et avec hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (8). Le suivi a été d'au moins 4 ans et s'est prolongé jusqu'à ce que 1.040 patients aient présenté un événement cardio-vasculaire primaire (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), critère combiné de jugement principal.

Les caractéristiques initiales des 4.605 patients inclus dans le bras "losartan" et des 4.588 patients inclus dans le bras atémolol sont comparables (âge moyen de 67 ans, 54 % de femmes, 92 % de sujets blancs, pression artérielle de départ de 174,4/97,8 mmHg, indice de masse corporelle

de 28 kg/m<sup>2</sup>, 25 % avec histoire médicale de maladie vasculaire, 13 % avec diabète sucré) (tableau I). En fonction de la réponse de la pression artérielle, la dose de départ du médicament pouvait être doublée (passage de 50 à 100 mg/jour dans les deux groupes), un diurétique (hydrochlorothiazide 12,5 puis éventuellement 25 mg/jour) pouvait être associé ou, *in fine*, d'autres antihypertenseurs pouvaient être ajoutés. La diminution finale de pression artérielle a été similaire dans les deux groupes, sans différence significative dans les doses de médicaments utilisées ou dans les traitements antihypertenseurs associés: - 30,2/16,6 mmHg dans le groupe losartan et - 29,1/16,8 mmHg dans le groupe atémolol (NS). Les principaux résultats obtenus après un suivi moyen de 4,8 années sont résumés dans le tableau II (partie de gauche). Par comparaison à l'atémolol, le losartan entraîne une réduction significative du critère composite de jugement principal (23,8 *versus* 27,9 événements par 1.000 années-patients; risque relatif de 0,87 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,77 et 0,98; p = 0,021). L'effet le plus favorable est observé sur la réduction des accidents vasculaires cérébraux (risque relatif 0,75; 95 % IC 0,63-0,89; p = 0,001), alors qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne les complications coronariennes.

TABLEAU II. COMPARAISON DES EFFETS PROTECTEURS DU LOSARTAN ET DE L'ATÉNOLOL SUR LES ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES ET LA MORTALITÉ GLOBALE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE HYPERTENDUE ET DANS LE SOUS-GROUPE DES PATIENTS DIABÉTIQUES. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CUMULÉS SUR LES 4,8 ANNÉES DE SUIVI SOUS LES DEUX TRAITEMENTS ET PAR LE RISQUE RELATIF (RR) SOUS LOSARTAN PAR COMPARAISON À L'ATÉNOLOL.

Critères d'évaluation	Population générale				Population diabétique			
	Losartan n = 4.605	Aténolol n = 4.588	RR	p =	Losartan n = 586	Aténolol n = 609	RR	p =
Critère combiné principal *	508	588	0,87	0,021	103	139	0,76	0,031
Décès cardio-vasculaires	204	234	0,89	0,206	38	61	0,63	0,028
Infarctus du myocarde	198	188	1,07	0,491	41	50	0,83	0,373
Accidents vasculaires cérébraux	232	309	0,75	0,001	51	65	0,79	0,204
Mortalité totale	383	431	0,90	0,128	63	104	0,61	0,002

\* Le critère d'évaluation principal est un critère composite combinant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardio-vasculaire

Les critères électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche sont davantage améliorés sous losartan que sous aténolol ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, les effets indésirables sont plus fréquemment observés sous aténolol que sous losartan, qu'il s'agisse de l'ensemble des manifestations, de celles directement liées à la prise du médicament et des effets indésirables graves. Il en résulte un taux supérieur d'abandons de traitement sous aténolol que sous losartan.

Les résultats de cette partie principale de l'étude démontrent donc que, chez des patients hypertendus à haut risque d'accidents cardio-vasculaires en raison d'une hypertrophie ventriculaire gauche, un traitement par losartan améliore significativement le pronostic cardio-vasculaire par comparaison à l'aténolol, et ce pour un même niveau de réduction de la pression artérielle et avec un meilleur profil de tolérance.

#### ETUDE LIFE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Parmi les patients avec hypertension artérielle et hypertrophie ventriculaire gauche de l'étude LIFE, 1.195 individus étaient diabétiques (9). Ils ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant le losartan, l'autre l'aténolol, selon les mêmes modalités que dans l'étude principale. Les caractéristiques de départ des patients diabétiques étaient comparables à celles des patients non diabétiques en termes d'âge, de sexe ratio et de niveau de pression artérielle. Par contre, les patients diabétiques avaient un indice de masse corporelle plus élevé (30,0 *versus* 27,7 kg/m<sup>2</sup>), un score de risque cardio-vasculaire selon Framingham plus important (0,308 *versus* 0,212) et des antécédents vasculaires plus fréquents (35 *versus* 24 %) (tableau I). Le traitement antidiabétique comprenait des agents hypoglycémisants oraux (sulfonylurées, metformine ou association) chez 44 % des patients, de l'insuline chez 16 % et des mesures hygiéno-diététiques seules pour le reste, sans différence significative entre les deux sous-groupes. Les critères d'évaluation primaire et secondaires ont été les mêmes que ceux décrits ci-dessus pour l'étude principale. La pression artérielle en fin d'étude était de 146/79 mmHg dans le groupe losartan et de 148/79 mmHg dans le groupe aténolol (NS). La glycémie à jeun était élevée et relativement stable tout au long de l'étude, aux environs de 9,5 mmol/l (170 mg/dl) dans les deux groupes, témoignant d'un diabète imparfaitement équilibré.

Les principaux résultats obtenus après un suivi moyen de 4,7 années sont résumés dans le

tableau II (partie de droite). Par comparaison à l'aténolol, le losartan entraîne une réduction significative du critère composite de jugement principal (39,2 *versus* 53,6 événements par 1.000 année-patients; risque relatif de 0,76 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,58 et 0,98;  $p = 0,031$ ). Les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires sont plus spectaculaires chez les patients diabétiques que dans la population générale, avec une réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire (-37 %,  $p = 0,028$ ) et, plus encore, de la mortalité totale (-39 %,  $p = 0,002$ ). Compte tenu d'un nombre de patients moins élevé et donc d'un nombre d'événements plus restreint, les réductions observées, sous losartan par rapport à l'aténolol, dans l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (-21 %) et des infarctus du myocarde (-17 %) n'atteignent pas le seuil de la signification statistique.

Les résultats de cette sous-étude démontrent donc que, chez des patients diabétiques hypertendus à haut risque d'accidents cardio-vasculaires en raison d'une hypertrophie ventriculaire gauche, un traitement par losartan réduit significativement la morbi-mortalité cardio-vasculaire et la mortalité globale par comparaison à l'aténolol. Cet effet favorable paraît s'exercer au-delà de la diminution de la pression artérielle, comparable dans les deux groupes de traitement.

#### DISCUSSION

Classiquement, les médicaments considérés comme premier choix chez le patient hypertendu sont les diurétiques et les bêta-bloquants (1). Ces médicaments peuvent cependant exercer certains effets métaboliques délétères, en particulier sur la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose et le profil lipidique, susceptibles de faire perdre une partie du bénéfice procuré par l'abaissement de la pression artérielle (2). Les médicaments inhibant le système rénine-angiotensine sont réputés avoir un profil métabolique neutre, voire légèrement favorable (amélioration de la sensibilité à l'insuline rapportée sous IEC). Par ailleurs, les IEC et les ARA semblent exercer un effet bénéfique sur la paroi vasculaire, indépendamment de leurs effets sur la pression artérielle *stricto sensu* (3). Les résultats de l'étude LIFE démontrent une protection cardio-vasculaire supérieure avec le losartan, la première molécule de la nouvelle classe des ARA, par comparaison avec un bêta-bloquant cardio-sélectif, l'aténolol (8). Il est intéressant de comparer les résultats de l'étude LIFE avec ceux de deux autres études importantes, l'étude CAPPP

(10, 11) et l'étude HOPE (12, 13). Le "Captopril Prevention Project" (CAPPP) (10,11) était un essai thérapeutique prospectif, randomisé, ouvert, visant à comparer l'efficacité du captopril ( $n = 5.492$ ) à celle d'un traitement conventionnel ( $n = 5.493$ ), comprenant un diurétique ou un bêta-bloquant, dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires chez des patients avec hypertension artérielle (pression diastolique  $> 100$  mmHg). Après un suivi moyen de 6,1 années, les résultats n'ont pas montré de différences significatives entre les deux modalités thérapeutiques pour ce qui concerne le même critère d'évaluation primaire que celui de l'étude LIFE. La seule différence, par ailleurs inattendue et difficile à expliquer, consistait en une incidence un peu plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe captopril par rapport au groupe traité de façon conventionnelle (+ 25 %,  $p = 0,044$ ), alors que l'étude LIFE démontre un effet favorable de l'inhibition du système rénine-angiotensine sur cette complication. L'étude CAPPP était la première à démontrer, chez des patients hypertendus, que le captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, exerce une protection cardio-vasculaire comparable à celle d'un traitement conventionnel comprenant un diurétique ou un bêta-bloquant. L'étude HOPE ("Heart Outcomes Prevention Evaluation") (12, 13) a été réalisée chez des sujets âgés d'au moins 55 ans à haut risque cardio-vasculaire, soit parce que déjà porteurs de signes d'atteinte vasculaire (prévention secondaire), soit parce que associant un diabète sucré et un autre facteur de risque (prévention primaire). Elle a démontré un effet protecteur cardio-vasculaire très significatif (RRR : - 22 %,  $p < 0,001$ ) d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le ramipril à la dose de 10 mg/jour, par rapport à un placebo, mais il n'y avait pas de comparateur de référence (un bêta-bloquant, par exemple) dans cet essai.

Les résultats obtenus dans le sous-groupe des patients diabétiques de l'étude LIFE sont encore plus spectaculaires que dans la population générale (9). Les patients diabétiques sont à plus haut risque cardio-vasculaire que les sujets non diabétiques, et ce même si l'on compare des sujets avec hypertension artérielle, un autre facteur de risque bien connu (14). Les résultats de l'étude LIFE confirment cet état de fait en montrant une incidence presque double d'événements cardio-vasculaires dans le décours du suivi chez les patients diabétiques par comparaison aux sujets non diabétiques (9). Classiquement, plus le risque vasculaire est élevé, plus l'impact d'un

traitement à visée protectrice est évident et plus l'intérêt d'instaurer ce type de traitement est indiscutable.

Le traitement de l'hypertension artérielle est particulièrement important chez les patients diabétiques (15) et les objectifs de pression artérielle doivent être plus bas dans ce groupe de patients ( $< 130/85$  mm Hg) que dans la population non diabétique ( $< 140/90$  mm Hg), comme l'ont indiqué les résultats de l'étude HOT ("Hypertension Optimal Treatment") (16). L'étude UKPDS ("United Kingdom Prospective Diabetes Study") a suggéré que le traitement de l'hypertension artérielle était aussi, voire plus important que le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, mais n'a pas montré de différences significatives en termes de complications vasculaires entre un IEC, le captopril, et un bloquant bêta-1 sélectif, l'aténolol (17). Il faut cependant noter que les patients diabétiques recrutés dans l'étude LIFE étaient à plus grand risque cardio-vasculaire que ceux de l'étude UKPDS en raison d'un âge plus élevé, d'une durée du diabète plus longue et de la présence systématique d'une hypertrophie ventriculaire gauche (critère d'inclusion). Enfin, une étude a récemment démontré les effets de prévention du losartan sur la progression de la néphropathie de patients diabétiques de type 2 (7), résultats positifs également obtenus avec l'irbésartan (6). Ces études RENAAL et IDNT n'avaient pas pu établir un éventuel avantage de l'ARA sur le placebo (ou sur l'amlodipine) quant à la prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (critère combiné secondaire). Il faut cependant dire qu'elles n'avaient pas été conçues en première intention pour démontrer un tel effet puisqu'elles étaient consacrées prioritairement à la problématique rénale. L'étude LIFE, centrée sur la prévention cardio-vasculaire, a apporté cette démonstration chez des patients diabétiques hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche, et ce en comparant le losartan à l'aténolol, un bêtabloquant cardiosélectif de référence (9).

## CONCLUSIONS

En conclusion, l'étude LIFE démontre qu'un traitement par antagoniste spécifique des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (losartan) réduit la morbi-mortalité cardio-vasculaire par comparaison à un agent bêta-bloquant cardiosélectif (aténolol) chez des sujets hypertendus à haut risque en raison de l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiogra-

prique. Les différences apparaissent encore plus marquées dans le sous-groupe des patients diabétiques chez lesquels une diminution hautement significative de la mortalité globale de 39 % a été observée. Ces résultats apparaissent pour un même niveau de réduction de la pression artérielle, ce qui suggère un rôle protecteur spécifique de l'inhibition du système rénine-angiotensine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 265-270.
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N.— Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*, 2000, **356**, 1955-1964.
3. Brunner HR.— Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (8A), 3C-9C.
4. Rorive G.— Hypertension artérielle 2000. Des directives à la médecine basée sur des évidences scientifiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 265-270.
5. Brunner HR, Gavras H.— Angiotensin blockade for hypertension : a promise fulfilled. *Lancet*, 2002, **359**, 990-992.
6. Weekers L, Krzesinski J-M.— Rôle protecteur des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) dans le diabète de type 2 : résultats des études IDNT et RENAAL. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 723-726.
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.— Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 861-869.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
9. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al, for the LIFE study group.— Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 1004-1010.
10. Hansson L, Lindholm 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.
11. Scheen AJ.— L'étude CAPPP : The Captopril Prevention Project. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 197-199.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med*, 2000, **342**, 145-153.
13. Scheen AJ.— L'étude HOPE : démonstration de la protection cardio-vasculaire du ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 835-836.
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.— Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 434-444.
15. Scheen AJ, Estrella F, Weekers L.— Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 789-795.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
17. UK Prospective Diabetes Study Group.— Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *Br Med J*, 1998, **317**, 713-721.

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