

# L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS

## ADVANCE :

### amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2

A.J. SCHEEN (1), J.M. KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** L'essai contrôlé ADVANCE a comparé l'incidence des complications sévères macrovasculaires et microvasculaires chez 5.569 patients diabétiques de type 2 recevant une combinaison fixe perindopril-indapamide et chez 5.571 patients recevant un placebo, suivis pendant une période moyenne de 4,3 années. La réduction de pression artérielle systolique (différence de 5,6 mm Hg) et diastolique (différence de 2,2 mm Hg) est plus importante dans le groupe actif que dans le groupe placebo bien que les médecins avaient le loisir d'ajuster le traitement antihypertenseur si nécessaire dans les deux groupes. L'incidence cumulée des événements macro- et micro-vasculaires sévères (critère d'évaluation principal) est significativement diminuée de 9 % ( $p = 0,041$ ), et l'effet est d'amplitude comparable pour les deux types de complications (bien que la réduction ne soit pas significative lorsque l'analyse est faite séparément). Le risque relatif de décès est significativement réduit de 14 % ( $p = 0,025$ ), essentiellement suite à moins de décès d'origine cardio-vasculaire (-18 %;  $p = 0,027$ ). Les événements coronariens sont significativement diminués (-14 %;  $p = 0,020$ ), avec seulement une tendance à la diminution pour les événements cérébro-vasculaires. L'incidence des événements rénaux est très significativement réduite (-21 %;  $p < 0,0001$ ) alors que les événements oculaires ne sont guère modifiés (-5 %; NS). Le traitement a été bien toléré et facile à administrer. Il suffit de traiter 79 patients diabétiques de type 2 pendant 5 ans par cette combinaison perindopril-indapamide pour éviter un décès. L'effet protecteur est observé indépendamment de la pression artérielle initiale et de l'administration d'autres traitements concomitants.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Hypertension - Indapamide - Perindopril - Néphropathie - Maladies cardio-vasculaires

#### INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 2 est exposé à un risque important de complications cardio-vasculaires et rénales en raison de la présence de multiples facteurs de risque associés dont très fréquemment une hypertension artérielle (1, 2). Ces complications ont un impact considérable sur le coût de la maladie (3) et la prévention cardio-vasculaire représente un objectif majeur dans cette population (4). Dès lors, il est important

**ADVANCE : IMPROVED SURVIVAL AND BETTER VASCULAR AND RENAL OUTCOMES WITH A FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**SUMMARY :** The controlled ADVANCE trial compared the incidence of major macrovascular and microvascular complications in 5.569 type 2 diabetic patients randomised to a fixed combination of perindopril and indapamide and in 5.571 patients randomised to placebo, followed for a mean duration of 4.3 years. Compared with patients assigned placebo, those assigned active therapy had a mean reduction in systolic blood pressure of 5.6 mm Hg and diastolic blood pressure of 2.2 mm Hg, despite the fact physicians were allowed to adjust anti-hypertensive therapy *ad libitum*. The relative risk of a major macrovascular and microvascular event (primary endpoint) was reduced by 9 % ( $p = 0.041$ ) in the active group. The separate reductions in macrovascular and microvascular events were similar but were not independently statistically significant. The relative risk of death was significantly reduced by 14% ( $p = 0.025$ ), essentially due to a lower death rate from cardiovascular diseases (-18 %;  $p = 0.027$ ). The incidence of any coronary event was also significantly reduced (-14 %;  $p = 0.020$ ), while only a trend was observed for all cerebrovascular events. Finally, renal events were significantly less frequent (-21 %;  $p < 0.0001$ ) whereas all ocular events were only slightly reduced (-5 %; NS) in the active group as compared to the placebo group. The fixed combination of perindopril and indapamide was well tolerated and easy to administer. Overall one death due to any cause would be averted among every 79 diabetic patients assigned active therapy for 5 years. There was no evidence that the effects of the study treatment differed by initial blood pressure level or concomitant use of other treatments at baseline.

**KEYWORDS :** Type 2 diabetes - Hypertension - Indapamide - Perindopril - Cardiovascular disease - Nephropathy

de proposer une prise en charge globale visant non seulement à corriger l'hyperglycémie chronique, mais aussi les autres facteurs de risque associés (5, 6). La combinaison diabète de type 2 - hypertension artérielle est particulièrement délétère en ce qui concerne les complications de macro- et micro-angiopathie et il est admis qu'il convient d'obtenir un contrôle encore plus strict de la pression artérielle dans la population diabétique que dans la population générale si l'on veut prévenir ou enrayer la progression de ces complications (1, 2). Par ailleurs, l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» a bien montré l'importance d'une double approche ciblant un abaissement à la fois de la glycé-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman.

(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service de Néphrologie, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

mie et de la pression artérielle dans la population diabétique de type 2 (7).

Nous rapportons les résultats de l'étude ADVANCE («Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation») présentée début septembre 2007 au congrès annuel de la Société Européenne de Cardiologie et publiée simultanément online dans le Lancet (8). Cet essai clinique, contrôlé *versus* placebo, évalue les effets d'une combinaison fixe perindopril-indapamide (Preterax®, BiPreterax®) (9) sur les complications macrovasculaires et microvasculaires (rénales et rétinienues) chez 11.140 patients diabétiques de type 2.

## ETUDE ADVANCE

L'étude ADVANCE représente un vaste essai clinique international, prospectif contrôlé, réalisé en double aveugle, dans 20 pays. Elle comprend deux volets différents et complémentaires selon l'approche du «double factorial design» : un volet «contrôle de la pression artérielle» comparant les effets de la combinaison fixe perindopril-indapamide (Preterax®, BiPreterax®) avec ceux d'un placebo et un volet «contrôle de la glycémie» comparant les effets de la forme micronisée du gliclazide (UniDiamicon®) avec ceux d'un placebo (10). Seuls les résultats du volet «hypertension» ont été publiés, le volet «glycémie», toujours en cours d'évaluation, sera présenté fin 2008. ADVANCE concerne des patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 55 ans, ayant déjà présenté un accident cardiovasculaire majeur ou ayant au moins un autre facteur de risque de maladie cardio-vasculaire. Les patients devaient, par ailleurs, avoir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) supérieur à 6,5 % et ne pas être candidats à une insulinothérapie d'emblée. Il est important de noter qu'aucun critère de pression artérielle n'était retenu pour entrer dans l'étude. Il faut également mentionner que les patients pouvaient recevoir, à l'inclusion dans l'étude, n'importe quel traitement, y compris du perindopril, un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (si oui, interrompu à l'entrée dans l'étude) ou un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine. L'étude comprenait, chez tous les patients, un traitement d'essai de 6 semaines par perindopril 2 mg + indapamide 0,625 mg avant la randomisation pour tester la bonne tolérance de l'association, traitement ajouté aux médicaments déjà en cours. Après randomisation, la moitié des patients ont poursuivi ce traitement pendant 3 mois, puis la dose a été doublée avec

poursuite jusqu'à la fin de l'étude de la combinaison perindopril 4 mg – indapamide 1,25 mg; l'autre moitié des patients a reçu un placebo. Les autres traitements pouvaient être ajustés ou ajoutés à la discrétion des médecins en charge des patients avec cependant deux restrictions : 1) le seul IEC qui pouvait être ajouté était le perindopril (à une dose maximale de 4 mg, de façon à garantir que la dose totale de perindopril dans le groupe actif ne dépassait pas la dose maximale autorisée de 8 mg par jour); et 2) l'ajout d'un diurétique thiazide n'était pas autorisé pour éviter des troubles ioniques en association avec l'indapamide. Si le clinicien jugeait qu'un autre IEC devait être prescrit ou que le patient devait bénéficier d'un traitement par thiazide, le patient devait être sorti de l'étude.

Les principales caractéristiques de la population incluse dans l'essai ADVANCE sont les suivantes : âge moyen : 66 ans; proportion de femmes : 43 %; âge moyen au diagnostic du diabète : 58 ans; indice de masse corporelle : 28 kg/m<sup>2</sup>; HbA<sub>1c</sub> : 7,5 %; histoire d'événements macrovasculaires majeurs : 32 % (12 % d'infarctus du myocarde et 9 % de thrombose cérébrale); histoire d'événements microvasculaires majeurs : 10 % (dont 4 % de macroalbuminurie et 7 % de rétinopathie, certains patients pouvant avoir les deux; en outre, à noter 26 % de microalbuminurie); tabagisme actif : 15 %. La pression artérielle à l'inclusion était en moyenne de 145/81 mm Hg et 68 % avaient une histoire d'hypertension artérielle traitée et 43 % recevaient déjà un IEC. A la fin des 4,3 années de suivi, près de trois quarts des patients inclus dans l'essai étaient toujours sous traitement proposé lors de la randomisation. Il est à noter que, dans le décours de l'essai, du perindopril a été ajouté en ouvert au traitement en cours chez 55 % des patients du groupe placebo et chez 45 % des patients du groupe combinaison fixe.

Les résultats principaux, analysés en intention de traiter, sont résumés dans le tableau I. L'ajout au traitement en cours de la combinaison fixe perindopril-indapamide au lieu d'un placebo réduit significativement l'incidence de survenue du critère d'évaluation primaire, combinant tous les événements sévères macro- et microvasculaires; la réduction est d'amplitude comparable pour les deux types de complications, mais n'atteint pas la signification statistique lorsqu'elle est considérée séparément (Tableau I). Par ailleurs, les incidences de décès toutes causes et de décès d'origine cardio-vasculaire, des événements coronariens de tous types et de l'ensemble des événements rénaux sont significativement diminuées sous traitement combiné. En ce qui

TABLEAU I : PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE LA COMBINAISON FIXE PERINDOPRIL-INDAPAMIDE DANS L'ÉTUDE ADVANCE  
PARMI LA POPULATION DIABÉTIQUE DE TYPE 2

| Critères d'évaluation           | Perindopril +<br>Indapamide<br>(n = 5569)<br>Incidence (%) | Placebo<br>(n = 5571)<br>Incidence (%) | Réduction du<br>risque relatif<br>(IC 95 %)<br>(%) |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Critère principal combiné       | 15,5                                                       | 16,8                                   | 9 (0 à 17)                                         |
| Complications macro-vasculaires | 8,6                                                        | 9,3                                    | 8 (-4 à 9)                                         |
| Complications micro-vasculaires | 7,9                                                        | 8,6                                    | 9 (-4 à 20)                                        |
| Décès toutes causes             | 7,3                                                        | 8,5                                    | 14 (2 à 25)                                        |
| Origine cardio-vasculaire       | 3,8                                                        | 4,6                                    | 18 (2 à 32)                                        |
| Origine non cardio-vasculaire   | 3,5                                                        | 3,8                                    | 8 (-12 à 24)                                       |
| Événements coronariens          | 8,4                                                        | 9,6                                    | 14 (2 à 24)                                        |
| Événements cérébro-vasculaires  | 5,1                                                        | 5,4                                    | 6 (-10 à 20)                                       |
| Événements rénaux               | 22,3                                                       | 26,9                                   | 21 (15 à 27)                                       |
| Événements oculaires            | 45,4                                                       | 46,9                                   | 5 (-1 à 10)                                        |

concerne la protection rénale, la diminution des événements sévères (macroprotéinurie, doublement de la créatinémie, nécessité d'une dialyse ou d'une transplantation, décès d'origine rénale) était à la limite de la signification statistique (réduction du risque relatif de 18 %; IC 95 % de + 1 à -32 %;  $p = 0,055$ ) tandis que l'apparition d'une microalbuminurie était très significativement réduite ( $p < 0,0001$ ). L'analyse des courbes actuarielles montre que l'effet sur la réduction de la mortalité apparaît dès après une année et que la diminution de tous les événements macro- et micro-vasculaires graves devient évidente après deux années de suivi.

Il n'y a pas d'interaction significative entre la protection apportée par la combinaison fixe perindopril-indapamide et le niveau de la pression artérielle systolique de départ. Enfin, une analyse par sous-groupes ne montre pas d'hétérogénéité en fonction de l'âge, du sexe, d'une hypertension artérielle préalable ou non, d'antécédents de maladies macrovasculaires ou micro-vasculaires, du niveau d'HbA<sub>1c</sub> de départ, d'un traitement concomitant par d'autres anti-hypertenseurs, par perindopril en ouvert, par statine ou par anti-agrégant plaquettaire. Enfin, le traitement a très bien été toléré dans l'ensemble, avec un nombre d'interruptions de traitement pour manifestations indésirables comparable dans les deux bras thérapeutiques.

## DISCUSSION

ADVANCE est une étude remarquable à la fois par les modalités de son approche et par les résultats obtenus importants pour la pratique clinique. ADVANCE est la première grande étude analysant spécifiquement les complications

macro- et micro-vasculaires sévères dans la population diabétique de type 2 avec une combinaison fixe anti-hypertensive. L'originalité de l'essai réside dans le fait que les patients n'ont pas été sélectionnés sur la base de leur niveau de pression artérielle. Ainsi, compte tenu des propriétés favorables sur le plan vasculaire à la fois du perindopril et de l'indapamide (11), le même raisonnement a été appliqué que celui admis maintenant pour les statines, à savoir que le traitement doit s'avérer efficace quel que soit le niveau du facteur de risque de départ, en l'occurrence la cholestérolémie pour les statines (12) et la pression artérielle pour la combinaison fixe perindopril-indapamide. Ce qui s'est révélé exact pour les statines (12) est confirmé dans la présente analyse pour l'association fixe anti-hypertensive. Par ailleurs, la combinaison fixe a été simplement ajoutée à n'importe quel traitement déjà en cours, que ce soit un traitement antihypertenseur ou tout autre traitement à visée de protection cardio-vasculaire (statine, antiagrégant plaquettaire, ...). Cela n'a pas empêché la combinaison fixe de se révéler efficace alors que l'on sait que, dans une approche de type «poly-pill», le médicament ajouté en dernier a généralement plus de difficulté à prouver son efficacité (13). Enfin, l'étude a une ampleur considérable puisqu'elle a enrôlé 11.140 patients diabétiques suivis pendant plus de 4 années. Comme les facteurs d'inclusion considérés étaient très larges, la population incluse dans l'essai concerne l'immense majorité des patients diabétiques de type 2 dans cette catégorie d'âge de plus de 55 ans, ce qui donne à cet essai une signification clinique potentiellement considérable.

Les effets observés sont d'autant plus impressionnants que le groupe recevant en double aveu-

gle le placebo pouvait être traité *ad libitum* par le médecin traitant et que bon nombre des patients dans ce groupe ont été traités par un IEC, pièce angulaire du traitement antihypertenseur chez le patient diabétique (14), en l'occurrence le perindopril (55 %) comme prévu dans le protocole. Les effets de la combinaison fixe ne s'analysent donc pas par rapport à une absence de traitement mais bien par comparaison à un groupe également traité activement. Le traitement laissé à l'appréciation du médecin est cependant moins efficace en termes de contrôle de la pression artérielle puisque les valeurs atteintes durant l'étude étaient plus basses de 5,6 mm Hg pour la systolique et de 2,2 mm Hg pour la diastolique dans le groupe «combinaison fixe» par rapport au groupe «placebo». Cette moins bonne efficacité est peut-être liée au fait que l'utilisation des diurétiques thiazidiques était, en fonction du protocole imposé, beaucoup moins importante dans le groupe contrôle. Or, il est reconnu qu'un diurétique doit, sauf contre-indication, faire partie de l'association de plusieurs antihypertenseurs. Cette différence de pression artérielle contribue certainement, de façon non négligeable, à la réduction des événements macro- et micro-vasculaires dans le groupe sous combinaison fixe perindopril-indapamide (15), au vu de la forte relation existant entre le niveau de pression artérielle et l'incidence des complications cardio-vasculaires et rénales, en particulier dans la population diabétique (16). Les raisons pour lesquelles les événements coronariens sont significativement réduits par le traitement actif, et non les événements cérébro-vasculaires, n'apparaissent pas clairement, d'autant plus que classiquement, la pression artérielle représente un facteur de risque cérébro-vasculaire important. Il est cependant important de rappeler que cette étude ne concernait pas spécifiquement des sujets hypertendus et que le niveau moyen de pression artérielle à l'inclusion n'était que modérément accru.

Compte tenu de l'importance croissante de la néphropathie dans la population avec un diabète de type 2 et du rôle majeur de l'hypertension artérielle dans cette problématique (17), les effets favorables exercés par la combinaison fixe perindopril-indapamide doivent également être soulignés, d'autant plus que la néphropathie diabétique est un facteur de risque de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire, même à un stade relativement précoce (18). Nous avons eu l'occasion de participer à l'étude internationale PREMIER démontrant qu'une faible dose de perindopril-indapamide réduit davantage l'albuminurie que l'énalapril, pour un même niveau

de pression artérielle, chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus et albuminuriques. Ces résultats suggèrent un effet protecteur de la combinaison fixe indépendant de la pression artérielle (19).

Les résultats de l'étude ADVANCE insistent sur l'importance d'atteindre une pression artérielle aussi basse que possible dans la population diabétique, *a fortiori* à risque de complications vasculaires et rénales, mais met aussi en évidence le retard de mise en place d'un traitement agressif approprié en pratique clinique (1, 2, 14). L'avantage de la combinaison fixe proposée est qu'elle a pu être appliquée facilement à l'ensemble de la population, sans ajustement posologique compliqué, avec un suivi clinique simple et avec une bonne tolérance. La fréquence des effets indésirables a été comparable dans les deux groupes, sans doute parce que beaucoup de patients étaient déjà traités par IEC auparavant et parce que les patients intolérants à la combinaison (très peu nombreux par ailleurs) avaient pu être exclus durant la période préalable de 6 semaines de traitement par perindopril en ouvert (15).

Au vu des résultats obtenus, les auteurs de l'étude ADVANCE considèrent que la prescription d'une combinaison fixe perindopril-indapamide se justifie chez une grande majorité de patients diabétiques de type 2. Ils ont calculé que si seulement la moitié des patients diabétiques de par le monde étaient traités par cette combinaison, un million de décès seraient évités en 5 ans, ce qui est tout à fait impressionnant. L'Editorial (15) nuance cependant ces conclusions, en insistant plutôt sur l'importance d'un excellent contrôle de la pression artérielle chez tout patient diabétique puisqu'il a été montré que le niveau atteint de pression artérielle jouerait un rôle plus important que le type de traitement appliqué pour l'atteindre (16). L'éditorialiste plaide plutôt pour une approche globale telle qu'elle peut être réalisée avec une stratégie de type «polypill», moins coûteuse dans l'absolu si l'on fait appel à des produits génériques (13). Pareille polypill n'est cependant pas encore disponible en clinique. Quoi qu'il en soit, les résultats de l'étude ADVANCE confortent les nouvelles recommandations dans le traitement de l'hypertension artérielle, avec le recours plus précoce à une bithérapie, notamment sous forme de combinaisons fixes, pour des raisons d'efficacité, de tolérance et d'observance thérapeutique (20).



## CONCLUSION

Les résultats de l'étude ADVANCE indiquent que l'administration d'une combinaison fixe perindopril-indapamide réduit le risque de décès et de complications macro- et micro-vasculaires sévères chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 55 ans et plus. Fait remarquable, cette protection survient indépendamment du niveau initial de la pression artérielle et des traitements ancillaires déjà prescrits. Au vu des critères d'inclusion très larges de l'étude, correspondant à la plupart des patients diabétiques de type 2 observés en pratique, de la bonne tolérance du traitement proposé, de la simplicité d'administration et de surveillance, il paraît logique d'envisager ce type de combinaison fixe en routine clinique. Par ailleurs, les observations de l'étude ADVANCE sont également un plaidoyer pour l'obtention d'un excellent contrôle de la pression artérielle et pour une approche multi-risques intensive dans la population diabétique de type 2. Les résultats du second volet de l'étude ADVANCE, à savoir le «contrôle de la glycémie» par la forme micronisée du gliclazide (UniDiamicron®), sont attendus avec intérêt et devraient être disponibles dans un an.

## BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Estrella F, Weekers L.— Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 789-795.
- Krzesinski JM, Weekers L.— Hypertension et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 572-577.
- Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen A.J.— Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 278-284.
- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
- Scheen AJ.— Les leçons de la « United Kingdom Prospective Diabetes Study ». *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 576-578.
- ADVANCE Collaborative Group.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
- Krzesinski JM.— Preterax®, la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 601-606.
- ADVANCE Management Committee.— Rationale and design of the ADVANCE study : a randomised trial of blood pressure and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-release Controlled Evaluation. *J Hypertens*, 2001, **19**, S21-28.
- Laurent S.— Very-low-dose combination of perindopril and indapamide : efficacy on blood pressure and target-organ damage. *J Hypertens*, 2003, **21**, S11-S18.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
- Scheen AJ, Rorive M, Estrella F, et al.— Recommandations à propos du traitement de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 376-382.
- Kaplan NM.— Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE ? *Lancet*, 2007, **370**, 804-805.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2005, **165**, 1410-1419.
- Krzesinski JM, Cohen EP.— Hypertension and the kidney. *Acta Clin Belg*, 2007, **62**, 5-14.
- Weekers L, Krzesinski JM.— La néphropathie diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 479-486.
- Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group (Scheen AJ as member and coauthor).— Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes : Preterax in albuminuria regression : PREMIER. *Hypertension*, 2003, **41**, 1063-1071.
- Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.

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