SRAA et insuffisance rénale.

Argumentaire et règles de prescription des IEC, des ARA2 et de la spironolactone chez l'insuffisant cardiaque-insuffisant rénal et le dialysé

M. GALINIER
Fédération des Services de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone constitue la base du traitement de l'insuffisance cardiaque, d'autant plus qu'elle est associée à une insuffisance rénale qui en aggrave le pronostic, le bénéfice des agents bloquant ce système étant alors au moins aussi important que celui observé chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Cependant, l'utilisation de ces agents, notamment lors de leurs associations, fait courir un risque d'aggravation de l'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Ils devront être introduits à faible dose et leur posologie optimale adaptée à la valeur de la clearance de la créatinine.

Le respect des règles de prescription et une surveillance biologique stricte seront les garants d'une bonne tolérance.

Au cours de l'année 2005, deux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), le candésartan et le valsartan, et un nouvel antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, l'éplérénone, ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché pour le traitement des dysfonctions ventriculaires gauches systoliques, symptomatiques ou non, en accord avec les nouvelles recommandations du traitement de l'insuffisance cardiaque [1]. Ces recommandations insistent sur le bénéfice d'un blocage optimal, car étagé, du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), précisant les possibilités d'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des ARA2 et des anti-aldostérones.

Ce traitement actuel de l'insuffisance cardiaque comporte deux risques rénaux principaux, l'aggravation d'une insuffisance rénale et le développement d'une hyperkaliémie. Classiquement, la survenue d'une altération de la fonction rénale sous IEC rendant parfois impossible son utilisation au cours de l'insuffisance cardiaque évoluée, signait un très mauvais pronostic [2]. La survenue en Ontario d'une véritable épidémie d'hyperkaliémie [3], après la publication des résultats de l'étude RALES [4] qui avait montré le bénéfice de l'association de la spironolactone aux IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en stade III ou IV, doit conduire à établir des règles de prescription précises, voire contraignantes, pour éviter qu'un tel phénomène ne se reproduise dans l'avenir.

Or les récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, qui ne s'appuient que sur les résultats d'essais réalisés sur des patients sélectionnés, loin des malades de la vraie vie, touchent là leurs limites, notamment dans le domaine des règles de prescription chez l'insuffisant cardiaque-insuffisant rénal [1]. En effet, malgré une révision récente, la fonction rénale y reste appréciée par le simple dosage de la créatinine plasmatique et non par le calcul de sa clearance et les niveaux de créatininémie constituant une contre-indication à la coprescription de ces agents sont par trop élevés, 220 μmol/L pour l'association IEC-spironolactone, au vu de l'âge avancé de nos patients.

INTERETS ET LIMITES DE L'UTILISATION DES AGENTS BLOQUANT LE SRAA CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE-INSUFFISANT RENAL

Au cours de l'insuffisance cardiaque, la baisse du débit cardiaque est à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal et de la volémie artérielle efficace qui entraînent l'augmentation de la libération de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, majorée par la stimulation du système nerveux sympathique. L'activation du SRAA aboutit à une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule qui permet de maintenir normal le débit de filtration glomérulaire au prix d'une augmentation de la fraction de filtration. Cela aboutit à une baisse de la pression hydrostatique et à une augmentation de la pression oncotique à l'intérieur des capillaires péritubulaires, favorisant la réabsorption sodée au niveau du tube proximal, qui se poursuit au niveau de l'anse de Henlé, d'autant que la baisse du flux sanguin médullaire entraîne une diminution du lavage médullaire des solutés de l'anse de Henlé.

De plus, au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur, l'augmentation des concentrations d'aldostérone majore la réabsorption de sodium. En réponse à ces agents vasoconstricteurs, la médullaire rénale sécrète des prostaglandines vasodilatatrices qui s'opposent à l'augmentation des résistances vasculaires rénales en vasodilatant l'artériole afférente du glomérule. Cela participe au maintien d'une fonction rénale normale en présence d'une réduction du débit sanguin rénal et limite la diminution de la natriurèse, rendant compte de l'effet délétère des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'insuffisant cardiaque.

En présence d'une insuffisance rénale, les capacités de l'autorégulation rénale sont plus rapidement épuisées et la diminution du débit sanguin rénal aboutit à une baisse du débit de filtration glomérulaire. A ce stade, les agents vasoconstricteurs antinatriurétiques deviennent prépondérants par rapport aux agents vasodilatateurs. La rétention hydrosodée, qui ne parvient plus à rétablir une volémie artérielle efficace, entraîne une augmentation de la précharge ventriculaire gauche qui, associée à l'élévation de la postcharge induite par ces agents vasoconstricteurs au premier rang desquels l'angiotensine 2, majore le travail cardiaque, favorisant la création d'un cercle vicieux cardiorénal.

Le SRAA étant au centre de ce cercle vicieux, son inhibition constitue actuellement la base du traitement de l'insuffisance cardiaque, d'autant plus qu'elle est associée à une insuffisance rénale. Ainsi, dans l'étude SAVE, en postinfarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche, les patients ayant une clearance de la créatinine < 60 mL/mn ont tiré un bénéfice du captopril au moins aussi important que celui observé chez les patients dont cette clearance était > 60 mL/mn [5]. Du fait des mécanismes d'échappement biologique de la formation de l'angiotensine 2 et d'aldostérone lors de l'utilisation des IEC, la notion d'un blocage étagé de ce système s'est progressivement imposée : les bêtabloquants diminuent la synthèse de rénine, les IEC la formation d'angiotensine 2 tout en augmentant les concentrations d'agents vasodilatateurs, les ARA2 s'opposent aux effets de l'angiotensine 2 résiduelle et les inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone à l'action de cette hormone, tant au niveau de ces récepteurs du tube contourné distal que myocardiques.

Les effets bénéfiques dans le traitement des dysfonctions ventriculaires gauches systoliques, symptomatiques ou non, de l'association IEC-ARA2 ont pu être confirmés par les essais CHARM [6] et Val-HeFT [7] et ceux de l'association IEC-anti-aldostérone par les essais RALES [4] et EPHESUS [8]. Ces essais ont abouti à leurs recommandations par les Sociétés savantes [1] et à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans ces indications du candésartan, du valsartan, de la spironolactone et de l'éplérénone.

Ces différents agents bloquant le SRAA possèdent des actions rénales ambivalentes. Les IEC et les ARA2, qui sont des vasodilatateurs artériels, diminuent la pression systémique et donc la pression de perfusion rénale. Au niveau intrarénal, la levée de la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire contribue à la chute de la pression de filtration glomérulaire. Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère, la pression artérielle moyenne étant très proche du seuil critique d'autorégulation rénale, leur introduction peut générer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Cependant, en administration chronique, leurs effets bénéfiques sur l'hémodynamique systémique vont avoir un effet compensateur. En augmentant le débit cardiaque et donc le débit sanguin rénal, ils restaurent une filtration glomérulaire satisfaisante. La diminution de l'angiotensine 2 intrarénale s'accompagne d'une augmentation du coefficient d'ultrafiltration. De plus, ils potentialisent l'effet du furosémide. En effet, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire augmente la quantité de sodium présentée au niveau de l'anse de Henlé et majore de ce fait l'effet natriurétique du furosémide. Leurs effets neurohormonaux, incluant une diminution des taux circulants d'arginine-vasopressine, permettent en association au furosémide la correction d'une hyponatrémie.

Cependant, IEC et ARA2 élèvent la kaliémie. Ainsi, l'association d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance cardiaque ne contre-indique pas l'utilisation des IEC ou

des ARA2. Mais, du fait du risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë lors de leur introduction, majorée par l'utilisation préalable de fortes doses de diurétiques ayant pu induire une hypovolémie et par l'existence d'une hyponatrémie qui traduit un hyper-réninisme, celle-ci doit être très prudente et progressive. Quant au choix entre IEC et ARA2 chez l'insuffisant cardiaque-insuffisant rénal, il ne semble pas avoir d'importance. La tolérance rénale du captopril et du losartan est apparue comparable au cours de l'essai ELITE [9] ; aucune différence significative n'est apparue en ce qui concerne les arrêts pour insuffisance rénale ou hyperkaliémie entre captopril et valsartan dans l'essai VALIANT [10] en postinfarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche. Quant aux antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, s'ils ne sont pas néphrotoxiques, ils font courir un risque plus élevé d'hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale associée à l'insuffisance cardiaque.

REGLES D'UTILISATION DES MEDICAMENTS BLOQUANT LE SRAA CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE-INSUFFISANT RENAL ET LE DIALYSE

Basées sur les schémas d'utilisation de ces médicaments au cours des essais cliniques, les recommandations sont particulièrement larges sur les possibilités de prescription de ces bloqueurs du SRAA chez les patients insuffisants cardiaques-insuffisants rénaux.

• En stratégie alternative, comme c'était le cas pour les IEC, aucun niveau de créatininémie ne contre-indique l'utilisation des ARA2 au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque.

• En association aux IEC, aucune valeur de la fonction rénale qui contre-indiquerait cette association n'est fournie. Il faut ainsi se baser sur les deux études ayant permis de retenir cette indication, la coprescription de candésartan aux IEC étant contre-indiquée pour une valeur de la créatininémie > 265 μmol/L dans l'essai CHARM-Added [6], alors que dans l'étude Val-HeFT [7], la dose de valsartan ne pouvait être augmentée que si la créatininémie était inférieure à 177 μmol/L ou si elle ne s'était pas élevée de plus de 50 % par rapport à l'état de base. Dans ces deux essais, les arrêts de traitement pour insuffisance rénale ou élévation de la créatininémie ont été plus fréquents dans le groupe ARA2 que sous placebo (1,1 sous valsartan vs 0,2 %, p < 0,001 ; 7,8 % sous candésartan vs 4,1 %, p = 0,001), ainsi que les hyperkaliémies (0,5 % sous valsartan vs 0,1 %, p < 0,01 ; 3, % sous candésartan vs 0,7 %, p < 0,0001).

• L'association d'un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone aux IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est contre-indiquée en cas de créatininémie > 220 μmol/L au vu des critères d'inclusion des études RALES [4] et EPHESUS [8]. Dans ce dernier essai, l'augmentation moyenne de la créatininémie à 1 an a été de 0,06 mg/dL sous éplérénone versus 0,02 mg/dL sous placebo (p < 0,001) et la fréquence de survenue d'une hyperkaliémie sévère (≥ 6 mmole/L) a été de 5,5 % sous éplérénone versus 3,9 % sous placebo (p = 0,002).

Ces recommandations soulèvent deux problèmes : l'utilisation de la créatininémie pour définir le seuil de fonction rénale et les biais d'inclusion de tous les essais thérapeutiques. Actuellement, il est en effet impossible de ne pas retenir la valeur de la clearance de la créatinine pour définir la fonction rénale, et cela d'autant que la population d'insuffisants cardiaques est âgée, 76 ans en moyenne en France. Ainsi, la valeur de 220 μmol/L de créatinine à partir de laquelle la spironolactone est contre-indiquée en association aux IEC peut correspondre à une insuffisance rénale très évoluée. Chez chaque insuffisant cardiaque, le niveau de fonction rénale doit être défini par la clearance de la créatinine selon la formule de Kocroft malgré les limites de cette dernière chez les sujets très âgés. On parle d'insuffisance rénale modérée pour une clearance de la créatinine comprise entre 60 et 30 mL/mn, sévère pour une clearance entre 30 et 10 et terminale pour une clearance < 10 mL/mn.

Le deuxième écueil est représenté par la population des essais cliniques qui est sélectionnée et non représentative des malades du monde réel, plus âgés et dont la fonction rénale est souvent altérée. Ainsi, dans l'étude RALES, la moyenne d'âge était de 65 ans et la créatininémie moyenne aux environs de 11 mg/L, expliquant la faible incidence des hyperkaliémies sévères [4]. Depuis, les registres, notamment celui réalisé en Ontario [3], ont rapporté que la fréquence des hospitalisations et des décès pour hyperkaliémie avait augmenté brutalement après la publication des résultats de l'étude RALES chez les insuffisants cardiaques traités par IEC et spironolactone et dont le profil ne correspondait pas aux patients de l'étude, puisque leur âge moyen était de 78 ans et que 40 % étaient diabétiques. C'est souligner la nécessité de suivre des règles d'utilisation plus contraignantes pour les associations IEC-ARA2 et ICE-anti-aldostérones et du respect de la non indication actuelle de la trithérapie bloquant le SRAA par l'association aux IEC d'un ARA2 et d'un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone du fait du risque d'hyperkaliémie.

Les IEC ou les ARA2, dont l'utilisation n'est pas contre-indiquée par l'existence d'une insuffisance rénale si elle n'est pas

terminale (clearance de la créatininémie > 10 mL/mn), devront être introduits très prudemment, au mieux en milieu spécialisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, et si possible après arrêt du traitement diurétique pendant 48 h. En effet, c'est la survenue d'une hypovolémie qui est le plus souvent à l'origine de la mauvaise tolérance rénale. Les posologies ne seront augmentées que très progressivement, la dose d'entretien sera adaptée au niveau de la fonction rénale préexistante et de l'évolution de cette dernière sous l'effet de ce traitement, en règle diminuée de moitié pour une clearance < 30 mL/mn et réduite à un quart de la posologie habituelle pour une clearance < 15 mL/mn. Le choix d'un IEC à élimination extrarénale ne semble pas s'imposer, pouvant être à l'origine d'une fausse sécurité. Chez tous les patients, la fonction rénale et les électrolytes devront être surveillés avant la mise en route du traitement, 1 à 2 semaines après chaque augmentation de posologie, puis au 3e mois, puis tous les 6 mois, ainsi que lorsqu'un médicament pouvant altérer la fonction rénale est associé [1]. Les recommandations stipulent que le traitement devra être arrêté en cas d'aggravation substantielle de la fonction rénale sans en préciser le niveau. En pratique, lors de l'introduction d'un IEC ou d'un ARA2, une augmentation de 10 à 15 % du taux de créatinine, voire de 30 % en cas d'insuffisance cardiaque sévère, peut être tolérée.

Un des problèmes non réglés par les dernières recommandations est le niveau de fonction rénale à partir duquel l'association des ARA2 aux IEC serait plus dangereuse qu'utile. En effet, les dernières recommandations se limitent à réserver aux spécialistes les patients dont la créatininémie est supérieure à 150 µmol/L. En pratique, chez les patients insuffisants cardiaques en stade II ou III demeurant symptomatiques, un ARA2 pourra être associé aux IEC si la clearance de la créatinine est > 30 mL/mn et la kaliémie < 5,5 mmol/L. L'association d'un ARA2 aux IEC nécessitera une surveillance stricte de la créatininémie et de la kaliémie qui, par souci de simplification et donc d'efficacité, devra être calquée sur celle de l'association IEC-anti-aldostérone. Ainsi, la créatinémie et la kaliémie devront être dosées avant la mise en route du traitement, une semaine après son initiation et après chaque augmentation de dose, puis tous les mois les trois premiers mois, puis tous les trois mois, ainsi qu'en cas de risque de déshydratation ou de l'adjonction d'un médicament potentiellement néphrotoxique. La posologie sera alors adaptée au niveau de créatininémie et de kaliémie.

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont classiquement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. En association aux IEC ou aux ARA2, ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance rénale définie selon les recommandations par une créatininémie > 220 µmol/L ou une kaliémie > 5 mmol/L du fait du risque d'hyperkaliémie. Leur initiation nécessite une fonction rénale stable et un état d'hydratation normal. Elle devra être particulièrement prudente chez les diabétiques et les sujets âgés qui présentent volontiers un syndrome d'hyporéninisme-hypo-aldostéronisme, et donc une tendance à développer une hyperkaliémie. Chez tous les patients, ils doivent être initiés à faible posologie (12,5 à 25 mg pour la spironolactone, 25 mg pour l'éplérénone) sous surveillance biologique stricte, avec un contrôle de la kaliémie et de la créatininémie entre le 4e et le 6e jour après la mise en route du traitement, voire dès les 48 premières heures en cas d'insuffisance rénale. Une supplémentation potassique ne doit pas être administrée après le début du traitement par un anti-aldostérone. Si, en cours de traitement, les symptômes persistent et la kaliémie reste normale, la posologie pourra être augmentée à 50 mg/j et la kaliémie ainsi que la créatininémie être contrôlées une semaine plus tard. Néanmoins, chez l'insuffisant rénal, il est prudent de limiter la posologie à 25 mg/j, le risque d'hyperkaliémie étant en relation linéaire avec la posologie. Si, en cours de traitement, la kaliémie se situe entre 5 et 5,5 mmol/L, une réduction de 50 % de la posologie s'impose et si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/L, le traitement doit être arrêté.

Un problème imparfaitement réglé par les dernières recommandations est le niveau de fonction rénale à partir duquel l'emploi des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone en association aux IEC fait courir un risque trop élevé d'hyperkaliémie. En effet, dans l'étude EPHESUS [8], les patients présentant une altération de la fonction rénale, définie par une clearance de la créatininémie < 50 mL/mn, ont présenté statistiquement plus d'élévations de la créatininémie et d'hyper-

POINTS FORTS

- **L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone constitue la base du traitement de l'insuffisant cardiaque-insuffisant rénal.**
- **Les IEC et les ARA2 en stratégie alternative ne sont pas contre-indiqués par l'existence d'une insuffisance rénale.**
- **Ils devront être introduits à faible dose, en l'absence d'hypovolémie, et leur posologie optimale adaptée à la valeur de la clearance de la créatinine.**
- **Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont contre-indiqués en présence d'une insuffisance rénale sévère.**
- **Leur association aux IEC ou aux ARA2 nécessite une surveillance biologique stricte.**
- **La trithérapie bloquant le SRAA par IEC-ARA2-anti-aldostérone n'est pas indiquée.**

kaliémies sévères, ce qui a conduit à limiter l'utilisation de l'éplérénone dans le postinfarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche systolique aux patients dont la clearance de la créatininémie est ≥ 50 mL/mn. Ainsi, il semble plus raisonnable pour éviter des hyperkaliémies mortelles de réserver l'utilisation des anti-aldostérones en association aux IEC ou aux ARA 2 au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque aux patients ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire dont la clearance de la créatininémie demeure ≥ 30 mL/mn, en dehors de cas particuliers en milieu spécialisé.

Quant à l'utilisation de la trithérapie IEC-ARA2-antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, qui n'est pas indiquée dans les dernières recommandations du fait du risque d'hyperkaliémie, elle doit demeurer exceptionnelle malgré le fait qu'elle ait été relativement bien tolérée chez les 222 patients où elle a été utilisée au cours de l'étude CHARM-Added [6], avec cependant un doublement de la créatininémie chez 11 % et la survenue d'une hyperkaliémie sévère (≥ 6 mmol/L) chez 4 % des patients suivis biologiquement. Elle ne pourrait se concevoir que chez les patients les plus sévères en stade III ou IV, restant symptomatiques sous une bithérapie bloquant le SRAA, présentant une fonction rénale non altérée (clearance de la créatinine ≥ 60 mL/mn) en l'absence d'hyperkaliémie (K+ < 5 mmol/L).

Chez les insuffisants rénaux dialysés, les IEC et les bêtabloquants demeurent le traitement de base et devront être administrés les jours de dialyse après la séance du fait de leur épuration en hémodialyse. La posologie des IEC devra être diminuée du fait de leur élimination rénale, que ce soit lors de leur initiation ou en traitement d'entretien, environ au quart des doses utilisées en l'absence d'altération de la fonction rénale. Pour le captopril, la posologie initiale est ainsi de 6,25 mg/j et la posologie maximale habituelle de 37,5 mg/j. Les effets secondaires, à craindre essentiellement lors de leur introduction, sont l'hypotension et l'hyperkaliémie. Pour les bêtabloquants utilisables dans l'insuffisance cardiaque, si leur élimination est essentiellement hépatique, comme pour le carvédilol et le métoprolol, ils ne nécessitent pas d'adaptation des posologies. Seules les doses de bisoprolol, qui est éliminé à 50 % par les reins, devront être réduites de moitié, la posologie maximale étant de 5 mg. Quant à la digoxine qui est non dialysable, son administration sera réalisée indifféremment avant ou après la séance et ses posologies nettement réduites, la dose d'entretien se situant entre 0,0125 et 0,0625 mg/j adaptée à son taux plasmatique.

CONCLUSION

Les associations d'agents bloquant le SRAA nécessitent dans tous les cas deux préalables : une éducation des patients qui devront spontanément et transitoirement arrêter les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone au moindre risque de déshydratation, comme une fièvre, des vomissements, un syndrome diarrhéique, un épisode de canicule… en attendant l'avis du médecin ; une surveillance biologique adaptée de la créatininémie et de la kaliémie, fruit d'une collaboration étroite entre spécialiste, cardiologue et néphrologue, et médecin généraliste, qu'elle soit ou non formalisée en un réseau de soin.

Ainsi encadrée, la prescription des agents bloquant le SRAA est possible et souhaitable chez les sujets insuffisants cardiaques-insuffisants rénaux, afin de ne pas entraîner pour nos patients, par un excès de prudence, une perte de chances liée à leur non utilisation. ■

Bibliographie

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 1 115-40.

2. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR *et al*. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 2 029-35.

3. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS *et al*. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 543-51.

4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ *et al*. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 709-17.

5. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction : the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*, 2004 ; 110 : 3 667-73.

6. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K *et al*. for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003 : 362 : 767-71.

7. Cohn JN, Topgnoni G for Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1 667-75.

8. Pitt B, Remme WJ, Zannad F *et al*. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1 309-21.

9. Pitt B, Segal R, Martinez FA *et al*. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, 1997 ; 349 : 747-52.

10. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ *et al*. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med,* 2003 ; 349 : 1 893-906.