LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Albuminurie, pronostic rénal et cardiovasculaire, sécurité d'emploi

RESUMÉ : Un effet spécifique, c'est-à-dire strictement indépendant de la diminution de pression artérielle, en termes de protection rénale des bloqueurs du système rénine-angiotensine, ne peut être strictement affirmé au terme des données les plus récemment disponibles.

L'indication d'une association d'un IEC et d'un ARA 2 ne peut pas être établie avec un rapport bénéfice/risque suffisant en 2011.

Bien que malmenée par plusieurs publications, la sécurité d'emploi des ARA 2 a été réaffirmée par plusieurs études et analyses en 2011.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte

1. Effets cardiovasculaires et rénaux des bloqueurs du système rénine-angiotensine

Plusieurs essais cliniques et leurs méta-analyses ont montré que les IEC et les ARA 2 sont supérieurs aux autres classes thérapeutiques pour prévenir l'apparition d'une micro-albuminurie, pour prévenir le passage de la micro-albuminurie à la macro-albuminurie, voire de la macro-albuminurie à l'insuffisance rénale chez les patients ayant un risque de maladie rénale. Toutefois, l'effet spécifique de prévention de l'insuffisance rénale de ces traitements reste discuté. Cela tient probablement au fait du manque de preuves solides et concordantes d'un tel effet, probablement du

fait de la faible puissance des études disponibles et/ou de la diversité des critères évalués dans les études (débit de filtration glomérulaire, albuminurie, élévation de la créatininémie, doublement de la créatininémie, passage à la dialyse, aiguë ou continue, passage à la transplantation rénale...) et/ou des différentes caractéristiques des patients inclus (niveau de protéinurie initiale, pression artérielle initiale et sous traitement...).

Deux méta-analyses font référence sur le sujet :

- Dans la première, parue en 2005 dans le *Lancet*, il a été montré que, comparativement aux autres traitements, les IEC ou les ARA 2 ne modifient pas significativement le débit de filtration glomérulaire, mais permettent de réduire significativement la survenue d'une insuffisance rénale terminale, préviennent significativement l'augmentation

de la créatininémie, mais ne diminuent pas significativement le risque de doublement de la créatininémie et diminuent significativement l'albuminurie. Constatation particulière de ce travail : la prévention de l'insuffisance rénale terminale et de l'augmentation de l'albuminurie semble essentiellement induite par la diminution de pression artérielle. Ainsi, par exemple, chez les diabétiques, quand la différence de pression artérielle était faible entre les groupes recevant un IEC ou un ARA 2 et ceux recevant le comparateur, il n'y avait pas d'effet significatif des IEC ou des ARA 2 sur le pronostic rénal.

- Dans la seconde, parue en 2008, les ARA 2 sont supérieurs au placebo et aux antagonistes calciques, mais ont un effet équivalent à celui des IEC pour réduire la protéinurie entre 1 et 12 mois de suivi, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est supérieure à un ARA 2 seul mais n'est pas supérieure à un IEC seul pour réduire la

protéinurie à 12 mois. L'effet sur le pronostic rénal de l'association IEC et ARA 2 n'a pu être déterminé du fait d'un manque de puissance des études disponibles.

Bien que la méta-analyse de 2008 n'ait pas permis de conclure sur ce point, plusieurs études ont cependant suggéré que l'association d'un IEC et d'un ARA 2 pourrait être supérieure à l'utilisation de chacune de ces classes utilisée séparément pour prévenir les événements rénaux chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires et d'insuffisance rénale.

Les analyses complémentaires des études HOPE et PEACE avait par ailleurs montré que les IEC pouvaient diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et ayant une insuffisance rénale modérée. De ce fait, un essai dénommé ONTARGET a évalué l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (mais aussi rénaux) chez des patients recevant un IEC ou un ARA 2 ou l'association d'un IEC et d'un ARA 2. Cette étude n'a pas montré de différence significative dans l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs entre les trois groupes comparés : l'association d'un IEC et d'un ARA 2 n'est pas supérieure à l'utilisation d'une seule de ces classes thérapeutiques pour diminuer le risque cardiovasculaire. Les ARA 2 ne sont pas associés à un pronostic cardiovasculaire différent de celui des IEC.

Plus encore, à l'inverse de ce qui avait été envisagé, les premiers résultats de cette étude avaient montré une plus grande incidence d'insuffisance rénale et/ou de passage en dialyse chez les patients ayant reçu l'association d'un IEC et d'un ARA 2 par rapport aux patients ayant reçu l'IEC seul.

Il a alors été admis, compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans l'étude ONTARGET, que l'association d'un IEC et d'un ARA 2 ne devait pas être proposée chez les patients à faible risque rénal, mais que cette association

pouvait être envisagée chez les patients ayant une protéinurie importante, car elle permet de diminuer de façon plus importante la protéinurie que l'utilisation d'un IEC seul ou d'un ARA 2 seul. Elle pourrait donc ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Deux questions devaient donc être évaluées : chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et/ou une protéinurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est-elle supérieure à un IEC pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires ? Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et/ou une protéinurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est-elle supérieure à un IEC pour retarder l'aggravation de la fonction rénale ?

Les auteurs des études ONTARGET et TRANSCEND (étude complémentaire d'ONTARGET évaluant un ARA 2 contre placebo chez les patients intolérants aux IEC) ont donc effectué une analyse complémentaire de leurs essais en évaluant l'effet de ces traitements en fonction de la fonction rénale et de l'existence d'une protéinurie à l'inclusion.

Au premier semestre 2011, deux autres publications ont aussi eu trait à ce sujet : – une analyse complémentaire de deux études ayant évalué un ARA 2 contre placebo (ou contre un antagoniste calcique) les études RENAAL et IDNT, – et, enfin, les résultats de l'étude ROADMAP évaluant un ARA 2 qui ont abouti à un résultat paradoxal : les ARA 2 préviennent la micro-albuminurie chez les diabétiques, mais leur sécurité cardiovasculaire n'est pas affirmée. Ce qui a contribué à mettre en valeur les données publiées lors du premier semestre sur la sécurité d'emploi des ARA 2.

2. Sécurité d'emploi des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

La sécurité d'emploi des ARA 2 est parfois remise en cause dans les suites de deux publications :

– la première, parue en 2004 dans le *British Medical Journal*, était un avis d'expert indiquant, au terme de l'analyse partielle (sinon partielle) de quelques études, que les ARA 2 pouvaient être associés à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou tout au moins à une moins bonne protection contre ce risque par rapport aux autres antihypertenseurs,

– la seconde, parue en 2010 dans le *Lancet Oncology*. Dans ce travail regroupant les données de 9 essais thérapeutiques contrôlés contre placebo ou traitements comparateurs, il avait été indiqué une possibilité d'augmentation du risque de cancer lors de l'utilisation d'un ARA 2 (risque relatif : 1,08 ; IC 95 % : 1,01-1,15) et notamment du risque de cancer du poumon (risque relatif : 1,25 ; IC 95 % : 1,05-1,49), sans toutefois d'augmentation du risque de décès par cancer.

Si la première mise en cause a depuis été réfutée par de nombreux travaux et méta-analyses, des données parues en 2011 l'ont rendue de nouveau d'actualité et en ont encore démontré la vacuité. La seconde remise en cause étant plus récente, les publications de 2011, notamment dans la même revue, l'ont aussi rendue inappropriée. La FDA au terme d'une analyse des données disponibles a ainsi conclu que les ARA 2 n'augmentent pas le risque de cancer.

Analyse complémentaire des études ONTARGET et TRANSCEND

1. Méthodes

Dans l'étude parue dans *Circulation*, les patients inclus dans les études ONTARGET et TRANSCEND ont été divisés en 6 groupes selon qu'ils avaient ou non une altération de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire, DFG, inférieur ou supérieur à 60 mL/min/1,73 m²), et pas de protéinurie ou une micro-albuminurie ou une macro-albuminurie.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Ainsi, dans ONTARGET, 5 623 (24,0 %) des patients avaient un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², 3 809 (16,3 %) avaient une micro-albuminurie et 1 287 (5,5 %) avaient une macro-albuminurie. Dans l'analyse de l'étude ONTARGET, ont été comparés le groupe ayant reçu l'association de l'IEC et de l'ARA 2 aux deux groupes ayant reçu pour l'un l'IEC, pour l'autre l'ARA 2, considéré comme un seul groupe qualifié de recevant une monothérapie.

Le critère cardiovasculaire évalué était les infarctus du myocarde, les AVC, les décès cardiovasculaires et l'apparition d'une insuffisance cardiaque, et le critère rénal principal évalué était le passage en dialyse chronique ou le doublement de la créatininémie.

2. Résultats

Dans l'étude ONTARGET, quel que soit le sous-groupe considéré, et notamment le sous-groupe avec altération de la fonction rénale et macro-albuminurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 n'a pas été supérieure à un IEC seul pour réduire l'incidence des événements cardiovasculaires.

Chez les patients n'ayant pas de protéinurie, la mortalité totale a été significativement plus élevée sous association d'un IEC et d'un ARA 2 que sous monothérapie (10,29 % vs 9,21 % ; RR: 1,13 ; IC 95 % : 1,02-1,24 ; p = 0,018).

L'incidence des événements du critère rénal a été plus élevée sous l'association d'un IEC et d'un ARA 2 que sous monothérapie (augmentation relative du risque de 21 % ; IC 95 % : 0 à 46 %). Dans aucun sous-groupe il n'y a eu de bénéfice rénal de l'association d'un IEC et d'un ARA 2. De plus, il y a eu une augmentation de l'incidence des événements du critère rénal chez les patients ayant le taux de filtration glomérulaire le plus faible et une macro-albuminurie (augmentation relative du risque de 63 % ; IC 95 % : 5 à 151 %).

Il y a eu significativement plus de dialyse aiguë (0,08 vs 0,04 pour 100 patients par an, p = 0,02) et plus d'hyperkaliémie (1,29 vs 0,74 pour 100 patients par an, p < 0,001) sous association que sous monothérapie.

L'analyse de l'étude TRANSCEND a montré que lorsqu'un ARA 2 est comparé au placebo, il y a une tendance à un bénéfice rénal avec l'ARA 2 chez les patients ayant une micro-albuminurie ou une macro-albuminurie, mais une tendance à plus d'événements rénaux chez ceux n'ayant pas de protéinurie.

3. Commentaires

Associer un IEC et un ARA 2 permet en général une plus grande diminution de la pression artérielle et de la protéinurie que l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA 2 seul. Malgré cela, dans l'étude ONTARGET, cette association n'a pas été supérieure à une monothérapie par IEC ou ARA 2 pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires ou rénaux. Plus encore, chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et une macro-albuminurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 a augmenté le risque de passage en dialyse chronique ou de doublement de la créatininémie par rapport à l'utilisation d'une monothérapie par IEC ou ARA 2.

Bien que cette étude complémentaire ait été effectuée *a posteriori* et sans recueil et analyse centralisée des prélèvements sanguins et urinaires, et ait été une analyse en sous-groupe, ce résultat pose plusieurs questions : la protéinurie est-elle un critère intermédiaire permettant de prédire l'effet d'un traitement sur le risque cardiovasculaire et rénal ? Pourquoi un traitement qui permet de réduire la protéinurie et la pression artérielle n'améliore-t-il pas le pronostic cardiovasculaire et rénal ?

Dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats, deux médecins

font remarquer que, si à la fin de l'étude ONTARGET, la pression artérielle a été plus basse dans le groupe ayant reçu l'association de l'IEC et de l'ARA 2, cela n'a pas été le cas lors des deux premières années de suivi de l'étude : cette absence de différence de pression artérielle pourrait ainsi rendre compte du résultat enregistré. Si la remarque est judicieuse, elle renforce la notion que le bénéfice du traitement pas des bloqueurs du système rénine-angiotensine pourrait alors être plutôt pression-dépendant que groupe thérapeutique-dépendant.

Analyse complémentaire des études RENAAL et IDNT

En juin, est parue dans l'*European Heart Journal* une analyse complémentaire, elle aussi *a posteriori*, des études RENAAL et IDNT. Ces deux études avaient évalué l'effet d'un ARA 2 contre placebo (ou contre antagoniste calcique) chez 2 900 patients ayant un diabète et une néphropathie définie par une protéinurie. Dans l'analyse publiée, les auteurs ont évalué les relations entre modification de la pression artérielle et de la protéinurie à 6 mois et la survenue d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires).

Une des premières constatations de ce travail a été de montrer une discordance de réponse au traitement en termes de diminution de la pression artérielle systolique (PAS) et réduction de la protéinurie. Ainsi, parmi les patients ayant reçu l'ARA 2, 17,3 % (211) ont eu une réduction significative de la PAS à 6 mois, mais pas de réduction de la protéinurie dans ce délai, et 17,2 % (210) ont eu une réduction de la protéinurie à 6 mois, mais pas de réduction de la PAS. Dans les groupes contrôles, de mêmes discordances ont aussi été constatées.

Le résultat principal de ce travail a cependant été de mettre en évidence

une relation linéaire entre la réduction des événements cardiovasculaire et la diminution de PAS obtenue à 6 mois, comme avec la réduction de la protéinurie obtenue à 6 mois. Le plus faible taux d'événements cardiovasculaires étant survenu chez les patients ayant et la PAS la plus basse et la protéinurie la plus basse à 6 mois.

L'étude ROADMAP

1. Principes et résultats

Ils étaient attendus depuis novembre 2009, date de leur présentation publique, ils sont enfin parus en mars 2011 dans le *New England Journal of Medicine*. Pour certains, cette durée aurait été mise à profit pour tenter de comprendre un effet paradoxal constaté dans cette étude.

L'essai a eu pour objectif de répondre à une question aussi simple que son principe: un traitement par ARA 2 (l'olmésartan à 40 mg/j) peut-il prévenir l'apparition d'une micro-albuminurie chez des diabétiques à risque de néphropathie? Le principe de l'étude a été celui d'un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo chez 4447 diabétiques normo-albuminuriques. Le suivi médian a été de 3,2 ans et tous les patients devaient avoir durant l'étude une pression artérielle diminuée en dessous de 130/80 mmHg (ce qui a été obtenu chez 80 % des patients sous ARA 2 et 71 % des patients sous placebo).

La différence de pression artérielle entre les groupes comparés a été de 3,1/1,9 mmHg, plus faible dans le groupe sous olmésartan.

Une micro-albuminurie est apparue chez 8,2 % (178) des patients sous olmésartan et chez 9,8 % (210) des patients sous placebo, soit une réduction significative de 23 % en ampleur relative (réduction relative: 0,77; IC 95 % : 0,63-0,94; $p = 0,01$).

Le résultat paradoxal de cette étude, positive concernant son critère primaire, est qu'il y a eu un événement cardiovasculaire fatal chez 15 patients (0,7 %) dans le groupe sous ARA 2 et chez 3 patients (0,1 %) dans le groupe placebo, et que cette différence a été évaluée comme significative ($p = 0,02$).

2. Conséquences

Le paradoxe constaté dans l'étude ROADMAP est apparu d'autant plus troublant qu'une étude de même nature menée avec la même molécule contre placebo chez 566 diabétiques au Japon et à Hong Kong (l'étude ORIENT) est arrivée à un résultat du même ordre: 10 décès cardiovasculaire sous ARA 2 contre 3 sous placebo.

Ces résultats ont conduit la FDA américaine à analyser le dossier de l'olmésartan et à rendre un avis le 14 avril 2011: au terme de cette analyse basée sur le dossier clinique de l'olmésartan et sur celui de l'ensemble des ARA 2, cet avis réaffirme le caractère suffisamment sûr de la prescription d'olmésartan, permettant de continuer à le prescrire dans l'hypertension artérielle sans modification des indications et des précautions d'emploi déjà établies.

Le paradoxe constaté dans ces études (diminution d'apparition de la micro-albuminurie et augmentation de la mortalité cardiovasculaire) n'est pas parfaitement expliqué et plusieurs hypothèses ont été émises:

- effet hasard dû au faible nombre d'événements, ce d'autant qu'il ne s'agissait pas d'un des critères principaux de l'étude et que les événements cardiovasculaires non fatals ont eu tendance à être moins élevés sous ARA 2;
- diminution trop importante de la pression artérielle sous traitement: la majorité des événements fatals sont en effet survenus chez des coronariens et chez les patients ayant les valeurs les plus basses de pression artérielle dans l'étude;

- effet molécule ou effet classe thérapeutique.

Concernant cette dernière hypothèse, les éléments parus en 2011 sont plutôt rassurants.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 et infarctus du myocarde

En mars 2011, est parue dans le *British Medical Journal* une méta-analyse de 37 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des ARA 2 contre placebo ou contre un autre traitement antihypertenseur. Ce travail rassure parfaitement sur le bénéfice cardiovasculaire des ARA 2 et indique même qu'ils pourraient avoir un effet supérieur aux autres classes thérapeutiques en termes de prévention des AVC. Ainsi, comparativement aux autres classes thérapeutiques, il est mis en évidence sous ARA 2:

- une diminution significative des AVC (risque relatif: 0,94; IC 95 % : 0,84-0,98);
- une diminution significative des insuffisances cardiaques (risque relatif: 0,87; IC 95 % : 0,81-0,98),
- une diminution significative d'apparition d'un diabète (risque relatif: 0,85; IC 95 % : 0,78-0,93),
- pas de différence dans l'incidence des infarctus du myocarde (risque relatif: 0,99; IC 95 % : 0,92-1,07),
- pas de différence dans l'incidence de la mortalité toute cause (risque relatif: 1,00; IC 95 % : 0,97-1,02),
- pas de différence dans l'incidence de la mortalité cardiovasculaire (risque relatif: 1,01; IC 95 % : 0,94-1,10),
- pas de différence dans l'incidence de l'angor (risque relatif: 1,03; IC 95 % : 0,99-1,08).

Ces données sont donc éminemment rassurantes concernant cette classe thérapeutique.

Concernant la mortalité cardiovasculaire augmentée dans les études

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

ROADMAP et ORIENT, il est à remarquer qu'il y a eu dans ces deux études 31 décès cardiovasculaires, alors que la méta-analyse du BMJ totalise 5 373 décès cardiovasculaires dans les études ayant comparé un ARA 2 à un traitement actif et ne met en évidence aucun effet néfaste de cette classe thérapeutique sur ce critère. Cette donnée renforce les hypothèses autres que celles relatives à l'effet classe proposées comme explications des résultats des études ROADMAP et ORIENT et rend plus probable l'hypothèse d'un effet hasard.

De même, dès lors que, dans ce travail, la mortalité cardiovasculaire n'est pas différente sous ARA 2 et sous une autre classe thérapeutique et, dès lors qu'il en est de même pour la mortalité totale, il apparaît peu probable que les ARA 2 augmentent le risque de décès par cancer.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 et cancer

1. Une première méta-analyse

C'est en janvier et dans le *Lancet Oncology* qu'est parue une nouvelle méta-analyse évaluant le risque de cancer chez les patients recevant un ARA 2. Cette méta-analyse a inclus les données de 70 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 324 168 patients.

Dans l'ensemble de ces essais, l'incidence des cancers chez les patients sous ARA 2 n'a pas été différente (2,04 %) par rapport à celle constatée sous placebo (2,02 % ; risque relatif : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,09), sous IEC (2,03 % ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,92-1,09), bêta-bloquants (1,97 % ; risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,88-1,07), antagonistes calciques (2,11 % ; risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,96-1,13), diurétiques (2,02 % ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,90-1,11) ou autre traitement actif (1,95 % ; risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,74-1,24).

De même, il n'y a pas eu de différence significative entre les ARA 2 et les différentes classes antihypertensives concernant la mortalité par cancer.

Cependant, ce travail indique qu'il pourrait y avoir une augmentation du risque de cancer lors de l'association d'un IEC et d'un ARA 2 qui pourrait être de 10 % en valeur relative.

2. Une autre méta-analyse faite par la FDA

Peu après cette publication, la FDA rendait un avis concluant que les ARA 2 n'augmentent pas le risque de cancer. Après la publication du *Lancet Oncology* de 2010 suggérant un tel effet, la FDA a effectué une analyse des données disponibles et a conduit une méta-analyse de 31 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 156 000 patients. Ce travail n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer sous ARA 2 : l'incidence des cancers chez les patients ayant reçu un ARA 2 a été de 1,82 pour 100 patients-années et de 1,84 chez les patients n'ayant pas reçu d'ARA 2 (risque relatif : 0,99 ; IC 95 % : 0,92-1,06).

De même, sous ARA 2 comparativement aux autres traitements ou au placebo, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des décès par cancer (risque relatif : 1,04 ; IC 95 % : 0,96-1,13), des cancers du sein (risque relatif : 1,06 ; IC 95 % : 0,90-1,23), des cancers du poumon (risque relatif : 1,07 ; IC 95 % : 0,89-1,29) et des cancers prostatiques (risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,95-1,17).

3. Une troisième méta-analyse faite par des investigateurs d'essais

Enfin, en avril est parue dans le *Journal of Hypertension* une troisième méta-analyse faite par les investigateurs principaux de 15 essais thérapeutiques ayant eu un suivi compris entre 23 et 60 mois. Dans ce travail ont été analysées les données de 138 769 patients inclus dans les études ayant évalué le telmisartan

(51 878 patients), l'irbésartan (14 859 patients), le valsartan (44 264 patients), le candésartan (18 566 patients) et le losartan (9 193 patients).

Dans ce travail ayant totalisé 8 405 cancers, il n'a été mis en évidence aucune augmentation du risque de cancer sous ARA 2 par rapport aux autres traitements comparateurs (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,95-1,04).

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'augmentation du risque de cancer sous l'association d'un IEC et d'un ARA 2 par rapport à l'utilisation d'un IEC seul (risque relatif : 1,10 ; IC 95 % : 0,94-1,10) ou par rapport à l'utilisation d'un ARA 2 seul (risque relatif : 1,02 ; IC 95 % : 0,91-1,13), ou sous ARA 2 comparativement à un IEC (risque relatif : 1,06 ; IC 95 % : 0,97-1,16) et sous ARA 2 par rapport au placebo (risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,91-1,04).

Bibliographie

1. TOBE SW, CLASE CM, GAO P *et al.* on behalf of the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1098-1107.
2. HOLTkamp FA, DE ZEEUW D, DE GRAEFF PA *et al.* Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 1493-1499.
3. HALLER H, ITO S, IZZO JL *et al.* ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 907-917.
4. BANGALORE S, KUMAR S, WETTERSLEV J *et al.* Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011 Apr 26 ; 342 : d2234. doi : 10.1136/bmj.d2234.
5. BANGALORE S, KUMAR S, KJELDSEN SE *et al.* Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*, 2011 ; 12 : 65-82.