

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Sevikar® ou Forzaten® : combinaison fixe olmésartan médoxomil-amlodipine bésylate dans le traitement de l'hypertension artérielle

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

**RÉSUMÉ :** L'intérêt pour de nouvelles associations antihypertensives très efficaces et, si possible, encore mieux tolérées est grand dans le domaine de l'hypertension artérielle, vu l'échec relatif de la prise en charge actuelle de cette pathologie. L'association entre un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, l'olmésartan, et un antagoniste calcique de type dihydropyridine à longue durée d'action, l'amlodipine, vient certainement renforcer notre arsenal médicamenteux. L'effet synergique des deux molécules potentialise l'effet antihypertenseur, ce qui permet d'améliorer la qualité et la rapidité du contrôle de la pression artérielle. De plus, la combinaison fixe devrait favoriser une meilleure adhérence à ce nouveau traitement. Cette association est cependant contre-indiquée dans les situations où les sartans sont eux-mêmes à éviter. L'effet secondaire le plus fréquemment rencontré avec l'amlodipine, les oedèmes, survient dans une proportion beaucoup moindre avec la combinaison de l'olmésartan.

**MOTS-CLÉS :** Hypertension artérielle - Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II - Antagoniste calcique - Dihydropyridine - Olmésartan - Amlodipine - Traitement combiné

### INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est un facteur bien connu de problèmes cardiovasculaires affectant plus d'un milliard de personnes à travers le monde. Elle est responsable, à elle seule, de décès prématurés et de complications entraînant un handicap physique chez de très nombreux patients (1). Plus de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et près de 50% de problèmes coronariens sont attribuables à l'augmentation de pression artérielle, que ce soit chez le patient hypertendu avéré ou, peut-être de façon moins connue, chez les personnes avec une pression artérielle dite normale haute (130-139/85-89 mmHg) et qui cumulent d'autres facteurs de risque comme ceux appartenant au syndrome métabolique (obésité centrale, glycémie légèrement au-dessus de la norme, dyslipidémie). Ceci démontre à souhait l'impact économique énorme lié à l'hypertension artérielle et l'importance d'un excellent contrôle, ce qui a conduit à la publication régulière de recommandations internationales (2).

**SEVIKAR® OR FORZATEN® : OLMESARTAN MEDOXOMIL AND AMLODIPINE BESYLATE FIXED COMBINATION IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION**

**SUMMARY :** The interest for powerful and better tolerated antihypertensive combinations is searched in the field of hypertension, because of a too large number of people still not well controlled. The recent association between an angiotensin receptor blocker, olmesartan, and a long-acting dihydropyridine, amlodipine, reinforces our therapeutic possibilities. The synergistic effect of the two molecules potentiates the antihypertensive activity, which allows improving the quality and the rapidity of the blood pressure control. Furthermore, the fixed combination should improve patient's compliance. The contraindications still remain those of the sartan family. The most frequent side-effect of amlodipine monotherapy, oedema, occurs in a much lower proportion with the addition of olmesartan.

**KEYWORDS :** Arterial hypertension - Angiotensin receptor blocker - Calcium channel blocker - Olmesartan - Amlodipine - Drug combination

### PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Force est cependant de constater que la prise en charge d'une hypertension artérielle, malgré les informations répétées vis-à-vis du grand public et un arsenal thérapeutique médicamenteux de plus en plus large, reste insuffisante. On n'arrive pas à bien contrôler la pression artérielle des patients hypertendus dans une proportion supérieure à 40%. Les motifs de cet échec de prise en charge sont évidemment multiples (3). Une cause importante, unanimement reconnue, est la prise irrégulière de médicaments chez des patients peu ou asymptomatiques (4). Ceci est d'autant plus vrai que le patient hypertendu est confronté à un nombre relativement important de comprimés à prendre quotidiennement; en effet, outre la présence d'une élévation de la pression artérielle qui, dans bien des cas, nécessite déjà la prise de plusieurs antihypertenseurs, le patient hypertendu cumule souvent une hypercholestérolémie, nécessitant une prise en charge diététique et médicamenteuse (statine), un risque cardiovasculaire élevé, qui motive la prescription d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique) et, parfois aussi, une dysglycémie et une insulino-résistance qui justifient alors une prescription de metformine. La mauvaise observance thérapeutique représente un problème de santé publique majeur dans la prévention des maladies cardiovasculaires, comme nous l'avons

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

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

discuté précédemment (4). Une seconde raison, souvent citée, est l'inertie du médecin hésitant à ajouter un médicament supplémentaire et/ou à augmenter la posologie des médicaments antihypertenseurs déjà prescrits; ceci s'explique souvent par le prétexte que la mesure au cabinet de consultation ne reflète peut-être pas la réalité du niveau habituel de la pression du patient et/ou par la crainte de l'apparition de manifestations indésirables suite à l'intensification du traitement pharmacologique.

Le développement de molécules à action pharmacodynamique puissante et complémentaire, associées dans un même comprimé, augmente en théorie l'efficacité antihypertensive de ces molécules utilisées en monothérapie, tout en limitant souvent les effets secondaires induits par l'autre partenaire dans le comprimé (Tableau I). Ces associations permettent de diminuer aussi le nombre de médicaments à prendre quotidiennement et ainsi, on peut l'espérer, d'améliorer l'adhérence au traitement.

L'association olmé sartan médoxomil - amlodipine bésylate (Sevikar® ou Forzaten®) en est un nouvel exemple (5). Il s'agit de la seconde association d'un inhibiteur des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (sartan) avec un antagoniste calcique de type dihydropyridine. La première association (Exforge®), comprenant du valsartan et de l'amlodipine, a fait aussi l'objet d'un article «Médicament du mois» paru en 2007 dans cette revue (6).

#### INTÉRÊT D'UNE ASSOCIATION SARTAN-ANTAGONISTE CALCIQUE DE TYPE DIHYDROPYRIDINE

Les sartans constituent une famille de médicaments particulièrement bien tolérée par rapport aux autres classes de médicaments à action antihypertensive. Le maintien de la prescription à un an des sartans dépasse les 60%, contrairement à moins de 30% pour les patients soumis à une monothérapie par diurétique, par exemple. Par ailleurs, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ont montré leur capacité à exercer une protection cardio-rénale dans différentes populations (7).

TABLEAU I. INTÉRÊT DES ASSOCIATIONS FIXES DE MOLÉCULES ANTIHYPERTENSIVES À MÉCANISMES D'ACTION COMPLÉMENTAIRES

1. Augmentation du pourcentage de répondeurs;
2. Efficacité supplémentaire par complémentarité;
3. Adhérence supérieure à celle de la prise des 2 comprimés séparés;
4. Réduction des effets secondaires respectifs;
5. Coût réduit par rapport à la prescription de 2 molécules différentes.

Le recours à un antagoniste calcique de type dihydropyridine a aussi sa raison d'être. Les antagonistes calciques de type dihydropyridine ont, en effet, apporté la preuve d'un intérêt majeur dans le traitement de l'hypertension artérielle. Plusieurs études récentes ont toutes démontré l'innocuité des antagonistes calciques qui avait été remise en cause il y a une dizaine d'années (suspicion de risque de saignement, de cancer, ...), et les bienfaits majeurs sur le plan cardiovasculaire de cette classe thérapeutique, surtout bien documentés pour l'amlodipine. On se souviendra notamment de l'étude ASCOT (8) où l'amlodipine (souvent associée à du péridopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou IEC) était comparée en première intention à de l'aténolol, un bêtabloquant cardio-sélectif (associé à de l'hydrochlorothiazide) ou encore de l'étude VALUE (9) où l'amlodipine était comparée au valsartan. A chaque fois, l'amlodipine est sortie vainqueur de ces comparaisons directes.

Très récemment nous avons commenté dans cette revue les résultats de l'étude ACCOMPLISH (10) qui utilisait, chez des patients hypertendus à caractère systolique, à haut risque cardiovasculaire et âgés de plus de 60 ans, un IEC avec, en association, soit l'amlodipine, soit un diurétique (hydrochlorothiazide). L'association du blocage du système rénine-angiotensine et de l'antagoniste calcique y a largement démontré sa supériorité en termes de morbi-mortalité, à contrôle tensionnel similaire, par rapport à la combinaison IEC-thiazide. Ce dernier travail risque d'ailleurs de remettre en question le choix des associations médicamenteuses pour lutter contre une hypertension artérielle rebelle (10), dont les dernières publiées en 2007 (2). Si, en 2007, dans cette même revue, l'association olmé sartan et diurétique (hydrochlorothiazide) avait été bien analysée quant à ses effets antihypertenseurs favorables (11), en présence d'un risque cardiovasculaire fort élevé, il serait probablement plus intéressant, en 2009, d'utiliser des associations contenant un bloqueur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique, par exemple de l'amlodipine, plutôt qu'un diurétique thiazidique. Pour rappel, outre la combinaison valsartan-amlodipine (Exforge®) déjà citée (6), il existe également l'association ramipril (IEC) et fêlodipine (autre antagoniste calcique de type dihydropyridine) commercialisé en Belgique sous le nom de Tazko® ou encore, plus récemment, l'association péridopril-amlodipine (Coveram®) dont nous avons déjà commenté les caractéristiques principales et l'intérêt potentiel (12).

## COMBINAISON FIXE OLMÉSARTAN-AMLODIPINE

### INTÉRÊT DE L'OLMÉSARTAN DANS L'ASSOCIATION FIXE

La première question importante quant au choix du sartan est celle de l'intérêt potentiellement supérieur de l'olmésartan par rapport au valsartan dans cette association. Le valsartan a, en effet, été très largement utilisé dans différentes études dans les domaines de l'hypertension artérielle, avec notamment le grand essai VALUE déjà cité (9), de la décompensation cardiaque (étude VALHEFT) (13) ou encore de l'insuffisance coronarienne (étude VALLIANT) (14). Dans toutes ces études, ce médicament s'est révélé bien toléré et efficace.

Que peut apporter de plus l'olmésartan médoxomil (commercialisé sous le nom Olmetec® ou Belsar® en Belgique) par rapport au valsartan ? Nous avons, en 2004, présenté l'olmésartan médoxomil dans cette même revue (15) et, en 2007, sa combinaison fixe avec l'hydrochlorothiazide avait été également rapportée (11). Cette molécule, développée par le laboratoire Sankyo et commercialisée en partenariat avec Ménarini, a, comme unique indication actuelle, le traitement de l'hypertension artérielle. Son efficacité, dose-dépendante, est particulièrement rapide. Comme pour le valsartan, la métabolisation de l'olmésartan ne passe pas par le cytochrome P450. Les deux sartans ont une élimination mixte, biliaire et rénale. Leur biodisponibilité est similaire; l'olmésartan médoxomil est une prodrogue métabolisée en olmésartan alors que le valsartan est directement actif. L'intérêt de l'olmésartan pourrait résulter d'une plus grande rapidité d'action par rapport au valsartan, avec une efficacité antihypertensive à 15 jours légèrement supérieure (5, 15). Ceci peut être un atout dans le contexte d'un patient à haut risque cardiovasculaire. En effet, l'étude VALUE, utilisant le valsartan comparé à l'amlodipine, avait montré la survenue très précoce de complications cardiovasculaires lors d'un changement thérapeutique antihypertenseur et l'intérêt d'utiliser dans ce cadre des agents antihypertenseurs efficaces et à action rapide (9). L'olmésartan semble avoir une efficacité remarquable, bien mise en évidence à 8 semaines. Récemment, mais à partir de comparaisons de données de la littérature portant sur des populations hypertendues différentes, il a été suggéré que l'association olmésartan et amlodipine, après soustraction de l'effet placebo, avait une efficacité antihypertensive supérieure à celle de l'association valsartan - amlodipine (5, 16). Ce point mériterait bien

sûr d'être validé dans des études comparatives directes testant les mêmes patients. Actuellement, un intérêt à ne pas négliger de l'olmésartan (Olmetec® - Belsar®) est son prix public inférieur comparé aux autres sartans, notamment le valsartan, pour une efficacité antihypertensive identique, voire légèrement supérieure.

### INTÉRÊT DE L'AMLODIPINE DANS L'ASSOCIATION FIXE

L'amlodipine est un antagoniste calcique de type dihydropyridine à très longue durée d'action, puisque sa demi-vie est entre 30 et 50 heures. L'installation de son action antihypertensive est très progressive au cours du nyctémère. Sa métabolisation est hépatique, comme celle de l'olmésartan.

L'amlodipine, rappelons-le, peut interférer avec le métabolisme des médicaments qui sont dégradés par le cytochrome CYP3A. Une augmentation théorique des concentrations de ciclosporine peut avoir lieu, mais sa signification clinique reste incertaine (17).

L'amlodipine, largement utilisée dans le domaine de l'hypertension artérielle, est aussi un médicament puissamment actif dans l'angine de poitrine. Il a des effets métaboliques neutres tant sur les lipides que sur la sensibilité à l'insuline. Il peut cependant activer le système sympathique durant la journée. Cet effet n'a cependant pas eu de traduction clinique très particulière et, de toute façon, est vraisemblablement annulé dans une association comprenant un sartan puisque l'inhibition du système rénine-angiotensine s'accompagne en général d'une réduction concomitante de l'activité adrénergique. L'effet secondaire souvent cité avec l'amlodipine, et en quelque sorte le revers de son efficacité antihypertensive, est la survenue d'oedèmes au niveau des chevilles, liés à l'ouverture des sphincters artériolaires précapillaires, surtout en orthostatisme. Cette manifestation indésirable, incommode mais non dangereuse, est limitée par la co-administration d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (voir plus loin).

### EFFETS SYNERGIQUES DE L'ASSOCIATION FIXE

#### Effets pléiotropes

L'antagoniste calcique a des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, indépendantes de son effet d'abaissement de la pression artérielle, et synergiques des propriétés vaso-protectrices des bloqueurs du système rénine-angiotensine dont l'olmésartan (étude EUTOPIA) (18). Dans une étude récente (Vascular Improvement with medOxomil Study :

VIOS), l'olmésartan a rendu réversibles les anomalies de remodelage des vaisseaux de type résistances de patients hypertendus par comparaison avec un bêta-bloquant, l'aténolol (19) et ce, pour un même contrôle de pression artérielle dans les deux groupes. L'olmésartan améliore aussi l'état morphologique et fonctionnel des grosses artères. On attend cependant le résultat des études sur la mortalité qui confirmeraient l'intérêt des propriétés protectrices vasculaires de ce sartan.

### Efficacité antihypertensive

Comme dans l'association amlodipine-valsartan, l'association olmésartan-amlodipine potentialise nettement l'effet antihypertenseur de chaque monothérapie, sartan ou dihydropyridine (5). Diverses combinaisons ont été tentées comprenant de l'amlodipine 5 ou 10 mg et de l'olmésartan 10, 20 ou 40 mg (5, 20, 21). L'efficacité antihypertensive était dose dépendante, la plus importante étant observée avec la combinaison amlodipine 10 mg + olmésartan 40 mg.

### Tolérance

Les effets secondaires d'œdèmes sont nettement moins fréquents avec cette association sartan-amlodipine par rapport à l'amlodipine seule (5), comme cela avait déjà été démontré dans l'association amlodipine-valsartan (6). L'antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II provoque une vasodilatation artériolaire et veineuse, alors que les dihydropyridines provoquent uniquement une dilatation artériolaire. La réduction de la vasoconstriction veineuse liée au sartan permet de réduire la pression capillaire et donc l'extrasation de liquides plasmatiques observée sous antagoniste calcique.

Un autre avantage potentiel de cette association réside dans la neutralité métabolique, déjà signalée, de l'amlodipine et l'effet favorable du sartan sur la sensibilité à l'insuline, ce qui en fait une combinaison bien plus intéressante chez les sujets à risque métabolique (obésité abdominale, syndrome métabolique, diabète de type 2) que l'association anciennement recommandée diurétique-bêtabloquant, par exemple (22).

### CONTRE-INDICATIONS À L'UTILISATION DE CETTE ASSOCIATION FIXE

Comme pour les sartans utilisés de façon isolée, l'association ne peut pas être proposée chez les femmes enceintes, ou chez les patients présentant une sténose d'artère rénale. Un danger d'hyperkaliémie est à redouter chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou qui sont

éventuellement déjà traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des bloqueurs de l'action de l'aldostérone. Une pathologie hépatique, notamment une obstruction biliaire ou une hépatite sévère, est également une contre-indication.

Rappelons aussi que l'usage de lithium contre-indique la prescription des sartans dont l'olmésartan fait partie, en raison d'une augmentation des concentrations sériques de lithium avec possibilité d'une toxicité potentielle accrue.

### PLACE DES ASSOCIATIONS SARTAN-ANTAGONISTE CALCIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire dont la cible thérapeutique doit être en dessous de 130/80 mm Hg, chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux chez qui la même cible de 130/80 mm Hg doit être recherchée, la place pour ce genre d'associations est certainement réelle. Les deux molécules sont généralement bien tolérées, à condition d'augmenter progressivement les posologies respectives. Comme toujours dans le domaine de l'hypertension artérielle, les patients dont la pression artérielle dépasse de 20/10 mm Hg les valeurs cibles systolique et diastolique, respectivement, sont aussi de bons candidats pour ce type d'association, particulièrement efficace et sans effet secondaire majeur à attendre (Fig. 1).

L'étude COACH, publiée récemment (23), a recruté 1.940 sujets, d'un âge moyen de 54

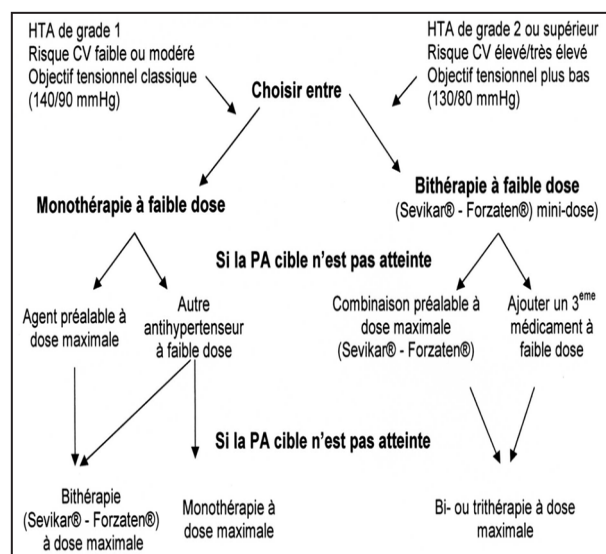


Figure 1. Monothérapie *versus* associations et place de l'association olmésartan - amlodipine (Sevikar® - Forzaten®). HTA : hypertension artérielle. PA : pression artérielle. CV : cardiovasculaire.



ans et dont près de 20 % étaient âgés de plus de 65 ans, avec un niveau initial de pression artérielle de 164/102 mm Hg. La combinaison olméstartan-amlodipine a permis une réduction de pression artérielle de façon dose-dépendante. La pression systolique a diminué de 23 mm Hg avec l'association olméstartan-amlodipine 20/5 mg et jusqu'à 30 mm Hg avec l'association olméstartan-amlodipine 40/10 mg. Pour la pression diastolique, l'abaissement de pression artérielle était, respectivement, de 14 mm Hg pour l'association 10/5 mg olméstartan-amlodipine, et de 19 mm Hg avec les doses élevées de 40/10 mg des deux molécules. Remarquons que 53 % des patients atteignaient les cibles tensionnelles avec les valeurs posologiques élevées contre 32% avec les doses élevées des mêmes molécules, mais utilisées en monothérapie, sans doute grâce à l'atténuation du phénomène de contre-régulation tensionnelle observée lors du blocage d'un seul système de contrôle de la pression artérielle.

Les antagonistes calciques sont généralement peu recommandés en première intention dans le cadre d'une protéinurie. L'association antagoniste calcique et sartan offre, cependant, l'avantage d'une potentialisation de l'effet antihypertenseur; de plus, vu la présence du sartan dont une des propriétés intéressantes est d'ouvrir l'artériole efférente glomérulaire et ainsi de réduire la pression intraglomérulaire, la combinaison aboutit généralement à une diminution significative du niveau de protéinurie.. Une grande étude internationale de prévention cardio-rénale avec l'olméstartan (étude ROADMAP) chez 4.400 patients diabétiques de type 2 est en cours d'analyse (24). Elle devrait apporter prochainement la preuve que l'addition d'olméstartan, à la dose de 40 mg par jour, permet de réduire l'incidence de microalbuminurie (et de protéinurie), à contrôle tensionnel comparable, chez les patients diabétiques de type 2; cette étude, dont les résultats sont attendus avec intérêt, ambitionne aussi de démontrer une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires avec l'olméstartan, par rapport à un placebo, dans cette population à haut risque (24).

Outre les avantages escomptés en termes d'efficacité, un avantage déjà bien démontré et expliqué ci-dessus, de l'addition d'un sartan, comme l'olméstartan à l'amlodipine, est de limiter nettement le risque d'oedèmes malléolaires observé avec l'amlodipine en monothérapie, surtout à forte dose. Cette meilleure tolérance est également un gage pour une meilleure observance du traitement prescrit.

## PRÉSENTATION DU FORZATEN® ET DU SEVIKAR®

L'association fixe olméstartan-amlodipine est disponible en boîtes de 28 et 98 comprimés de 5 mg ou 10 mg d'amlodipine et 20 ou 40 mg d'olméstartan. Le remboursement, dans notre pays, est obtenu selon les mêmes règles que celles appliquées à la famille des sartans, à savoir l'existence d'une hypertension artérielle résistante au traitement et à l'essai inefficace ou mal toléré de deux molécules antihypertensives.

## CONCLUSION

L'association olméstartan-amlodipine, combinant un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et un antagoniste calcique à longue durée d'action de la famille des dihydropyridines, réduit la pression artérielle par des mécanismes complémentaires, ce qui améliore le contrôle tensionnel au sein de la population des patients hypertendus. C'est d'autant plus vrai que la combinaison fixe devrait améliorer l'observance thérapeutique, point essentiel dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle et, de façon plus générale, de la protection cardiovasculaire. La rapidité d'action de l'olméstartan offre peut-être un avantage dans les situations de haut risque cardiovasculaire par rapport au valsartan. Ce point mériterait la réalisation de travaux visant à tester spécifiquement cette protection cardiovasculaire plus élevée, par rapport au valsartan qui a déjà prouvé, en monothérapie, son intérêt cardio- et néphro-protecteur.

L'association sartan-dihydropyridine réduit la survenue des oedèmes générés souvent avec la monothérapie d'amlodipine, oedèmes proportionnels à la posologie de cet antagoniste calcique.

Les contre-indications de l'utilisation de cette association sont essentiellement celles des sartans ainsi que celles dues à une intolérance à un des composants du comprimé. Une posologie progressivement croissante est toujours conseillée à l'initiation du traitement, ce qui permet d'encore optimiser le profil de tolérance. La place de cette association est, bien sûr, l'hypertension artérielle difficile à contrôler en monothérapie par dihydropyridine ou chez les patients à haut risque cardiovasculaire et/ou diabétique. Pour ceux qui présentent un syndrome métabolique, cette association est certainement intéressante en permettant, probablement, une réduction de l'incidence de nouveaux cas de diabète, notamment en comparaison avec une combinaison bêta-bloquant-thiazide.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lawes C, Vander Hoorn S, Rodgers A; for the International Society of Hypertension.—Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet*, 2008, **371**, 1513-1518.
2. Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
3. Krzesinski JM.— Comment gérer une hypertension artérielle qui devient résistante ? *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 171-175.
4. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
5. Sanford M, Keam SJ.— Olmesartan medoxomil/amlodipine. *Drugs*, 2009, **69**, 717-729.
6. Krzesinski JM, Scheen AJ.— EXFORGE® : première association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 688-694.
7. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
8. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *versus* atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.
9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.— VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, **363**, 2022-2031.
10. Krzesinski JM, Scheen AJ.— L'étude ACCOMPLISH: remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-108.
11. Lancellotti P.— Olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide (Olmetec Plus® ou Belsar Plus®). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 175-179.
12. Scheen AJ, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 223-227.
13. Cohn JN, Tognoni G.— A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure; Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) investigators. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1667-1675.
14. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al.— Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1893-1906.
15. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Olmésartan médoxomil (Belsar® ou Olmetec®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 607-611.
16. Venkata C, Ram S.— Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: a review of factorial-design studies. *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 177-185.
17. Krzesinski JM, Cohen EP.— Exforge® (amlodipine/valsartan combination) in hypertension : the evidence of its therapeutic impact. *Core Evidence*, 2008, **3**, 117-126.
18. Fliser D, Buchholz K, Haller H.— European trial on olmesartan and pravastatin in inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA). Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*, 2004, **110**, 1103-1107.
19. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al.— The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (the VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, **6**, 335-342.
20. Pimenta E, Oparil S.— Fixed combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan – amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, **4**, 653-664.
21. Chrysant SG, Sugimoto DH, Lefkowitz M, et al.— The effects of high-dose amlodipine/benazepril combination therapies on blood pressure reduction in patients not adequately controlled with amlodipine monotherapy. *Blood Press*, 2007, **1**, 10-17.
22. Scheen AJ.— Réduction comparable des nouveaux cas de diabète de type 2 sous sartan et sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.
23. Chrysant SG, Melino M, Karki S, et al.— The Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine besylate in Controlling High blood pressure : COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*, 2008, **30**, 587-604.
24. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al.— Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*, 2006, **24**, 403-408.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, service de Néphrologie-Dialyse, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.  
Email: jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be