

LE MÉDICAMENT DU MOIS

EXFORGE® :

première association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan)

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

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle est fréquente et constitue un facteur de risque important sur le plan cardio-vasculaire. Même identifiés et traités, beaucoup de patients hypertendus n'arrivent pas à un bon contrôle de leur pression artérielle. Beaucoup nécessitent souvent aussi au moins deux molécules antihypertensives dans leur traitement. Bien que de nombreuses combinaisons d'agents antihypertenseurs soient disponibles, le développement de nouvelles associations puissantes et bien tolérées est souhaitable de façon à atteindre plus aisément les cibles actuellement recommandées de pression artérielle lors d'un traitement médicamenteux et à normaliser la pression artérielle rapidement chez les sujets à risque. L'association amlodipine/valsartan (Exforge®) constitue une première en son genre, couplant dans un même comprimé un antagoniste calcique de type dihydropyridine et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Cette combinaison puissante atténue aussi certains effets secondaires spécifiques comme les oedèmes périphériques induits par l'amlodipine. Les premiers essais thérapeutiques avec cette nouvelle combinaison démontrent une efficacité certaine et une bonne tolérance, permettant chez un plus grand nombre de patients hypertendus de divers types et de tous les grades de sévérité de leur hypertension d'atteindre l'objectif tensionnel recommandé.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle - Traitement médicamenteux combiné - Antagoniste calcique - Amlodipine - Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II - Valsartan - Adhérence au traitement

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle, affection dont la prévalence ne fait qu'augmenter en rapport avec le vieillissement de la population, constitue toujours un tueur silencieux exposant le patient à un risque cardio-vasculaire proportionnel au niveau de pression artérielle et à la présence de différents facteurs de risque associés, souvent rencontrés chez la personne hypertendue (1).

Le traitement de l'hypertension artérielle a bien prouvé son utilité dans la prévention cardio-vasculaire, mais bien peu de patients, moins de 40 %, arrivent aux cibles tensionnelles de 140/90 mmHg, encore beaucoup moins dans

A FIRST DRUG COMBINATION FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH A CALCIUM CHANNEL ANTAGONIST (AMLODIPINE BESYLATE) AND AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (VALSARTAN) : EXFORGE®

SUMMARY : Hypertension is a common treatable risk factor for cardiovascular disease. Even when identified and treated, most patients with hypertension do not get to blood pressure goal and they often need at least two antihypertensive agents to achieve blood pressure control. Although various combination therapies are currently available for the treatment of hypertension, development of more powerful therapies is necessary to help implement guideline recommendations that call for more aggressive treatment options and early blood pressure control. Amlodipine/valsartan (Exforge®) is a new combination of antihypertensive agents that lower blood pressure via calcium channel blockade and angiotensin receptor antagonism. This potent dual mechanism of action is also likely to attenuate compound-specific adverse events, such as amlodipine-related peripheral oedema. Currently available data show that such a combination is a well-tolerated treatment that gets different kinds of patients with all grades of hypertension to their blood pressure goal.

KEYWORDS : Arterial hypertension - Drug therapy - Calcium channel blockade - Amlodipine - Angiotensin receptor blockade - Valsartan - Drug compliance

L'hypertension artérielle associée au diabète, à l'insuffisance rénale ou au risque cardiovasculaire élevé (cible de 130/80 mm Hg atteinte par < 20 %). Or, toutes les études s'accordent cependant pour dire que la réduction du risque chez le sujet hypertendu passe avant tout par un excellent contrôle de la pression artérielle. Dans l'étude HOT («Hypertension Optimal Treatment») (2), le traitement de l'hypertension s'est accompagné d'une réduction du risque cardio-vasculaire jusqu'à des valeurs de 138/82 mm Hg. Chez le patient avec des facteurs de risque associés, le résultat dépend aussi de la rapidité de l'obtention de ce contrôle (3).

L'échec thérapeutique peut être imputé au patient, aux médicaments et/ou au médecin. Le patient ne prend pas régulièrement son traitement dans le cadre de cette affection asymptomatique; le médicament peut générer des manifestations indésirables; enfin, le médecin n'est peut-être pas suffisamment incisif dans les adaptations thérapeutiques (associations différentes à sti-

(1) Chargé de cours, ULg, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur ordinaire, ULg, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

muler et/ou posologies plus élevées de médicaments à proposer).

COMMENT AMÉLIORER LE CONTRÔLE TENSIONNEL ?

Cette préoccupation de non-atteinte de la cible est d'autant plus importante qu'il est devenu évident que le niveau de pression artérielle à partir duquel le risque cardio-vasculaire augmente, est bien inférieur à 140/90 mm Hg. Certains le situent à partir de 115/75 mm Hg (4). Toute augmentation de 20 mmHg de la systolique à partir de cette valeur optimale de pression artérielle multiplie déjà par 2 le risque d'accident cérébro-vasculaire mortel ou de décès par coronaropathie chez les patients entre 40 et 70 ans. Il est aussi universellement admis, suite aux nombreux essais thérapeutiques publiés, que les patients nécessitent très souvent plusieurs agents antihypertenseurs administrés concomitamment pour abaisser les valeurs tensionnelles sous la cible. Cependant, le nombre de comprimés à prendre quotidiennement par un patient peu ou pas symptomatique est lié de façon inverse à l'adhérence au traitement (5). Il est donc tout à fait judicieux de tenter de développer des stratégies combinant, dans un même comprimé, des molécules antihypertensives à effets complémentaires.

Ainsi, on a vu éclore, depuis de très nombreuses années, des associations diurétiques et bêta-bloquants, diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ainsi que diurétiques et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, antagonistes calciques et bêta-bloquants et, plus récemment, des associations IEC et antagonistes calciques. Cette dernière association devrait être particulièrement intéressante au vu des résultats de l'étude ASCOT (Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial). Dans ce dernier essai thérapeutique, la plupart des patients prenaient au moins 2 médicaments antihypertenseurs à la fin de l'étude, avec les meilleurs résultats dans le groupe antagoniste calcique - IEC (6). Nous avons analysé cette étude précédemment dans cette revue (7).

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES, OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE ET MEILLEURE EFFICACITÉ

Forts de toute cette expérience du traitement de l'hypertension artérielle, les experts dans ce domaine viennent de publier des nouvelles directives en 2007 (8), que nous avons analysées récemment (9). Ils insistent particulièrement sur la nécessité d'atteindre les cibles tensionnelles selon une stratégie progressive (Fig. 1). Ils recommandent également d'utiliser

des associations thérapeutiques, si possible dans un seul comprimé de façon à réduire le nombre de comprimés à absorber par jour et donc, par là, tenter de réduire la non-observance (8). Pour augmenter la tolérance et donc l'adhérence chez un patient le plus souvent asymptomatique avant traitement, de faibles doses fixes sont d'abord proposées, comme par exemple le Preterax®, première association fixe très faiblement dosée d'un IEC et d'un diurétique thiazide, combinaison déjà commentée dans la rubrique «Le médicament du mois» (10).

Un autre facteur important à prendre en compte est l'efficacité antihypertensive. Cette nécessité d'associer des molécules, aux propriétés antihypertensives différentes, repose sur les multitudes de mécanismes générant l'augmentation de pression artérielle mais aussi sur les systèmes mis en place pour contrecarrer toute tentative d'abaisser la pression artérielle. Ainsi, un diurétique doit souvent être associé à un bêta-bloquant. En effet, ce dernier, par la réduction du débit plasmatique rénal induite, favorise secondairement une tendance à la rétention hydrosodée, contrecarrée par le diurétique. Le diurétique lui-même stimule les systèmes orthosympathique et rénine-angiotensine et cet effet est en partie annihilé par l'adjonction d'un bêta-bloquant et d'un IEC (ou d'un sartan), respectivement. Par ailleurs, de façon intéressante, le bêta-bloquant ou l'inhibiteur du système rénine-angiotensine tendent à produire une rétention potassique qui limite la déplétion induite par le diurétique thiazidique. En combinant des molécules à mécanisme complémentaire sur l'abaissement tensionnel, il est loisible d'utiliser des posologies plus faibles générant un bénéfice tensionnel substantiel tout en réduisant l'incidence des manifestations indésirables. Cette stratégie à posologie faible peut alors, dans un second temps, lorsque le patient s'est habitué à son traitement, être adaptée si nécessaire, avec augmentation des doses sans gros problème de tolérance (11).

Il est bien connu qu'un mauvais suivi du traitement s'accompagne, comme attendu, d'une moins bonne efficacité, avec un risque cardio-vasculaire accru, mais aussi d'une moins bonne tolérance, avec apparition de manifestations indésirables liées aux variations hectiques des concentrations sanguines des médicaments et de la pression artérielle, fonction de l'irrégularité de la prise des antihypertenseurs. Les deux composantes contribuent à un risque accru d'hospitalisation, voire de décès.

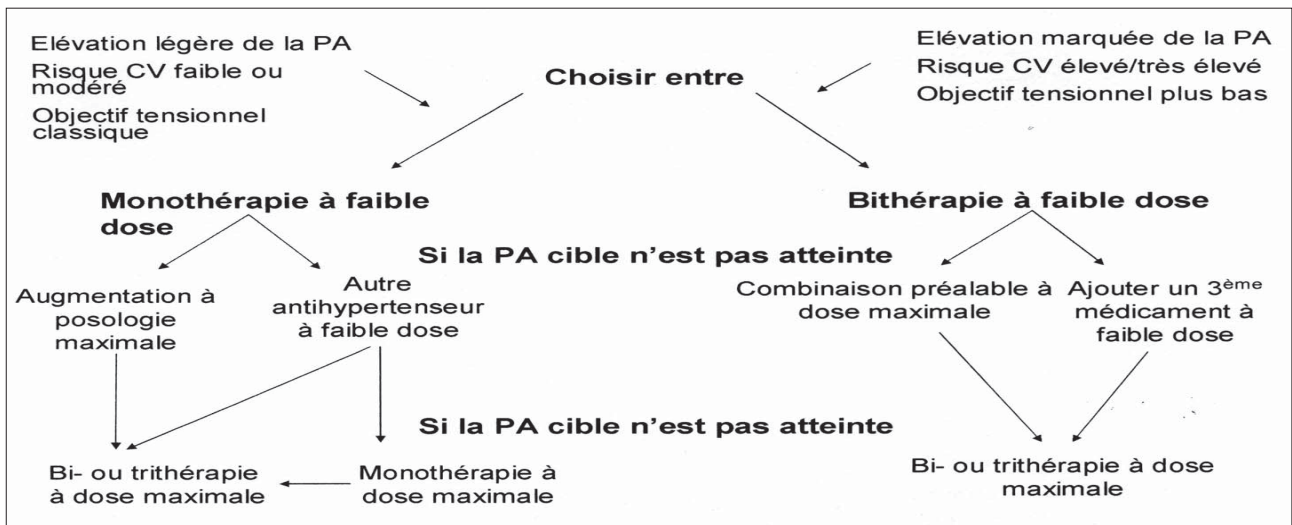


Figure 1 : Monothérapie versus associations

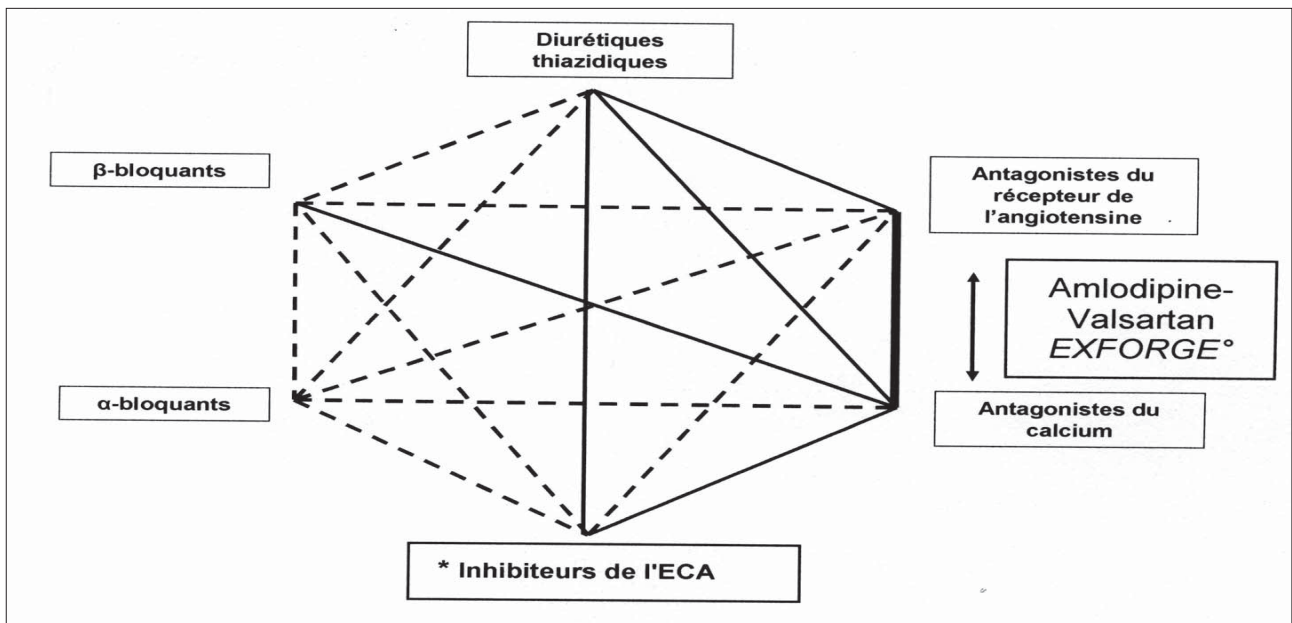


Figure 2 : Combinaisons possibles des différentes classes d'antihypertenseurs. Les combinaisons préférables pour la population hypertendue en général sont représentées par des traits pleins. Les cadres indiquent les classes d'agents dont l'efficacité a été démontrée dans le contexte d'études contrôlées interventionnelles. Les diurétiques et bêta-bloquants sont à utiliser avec discernement vu le risque métabolique et la moindre protection cardio-vasculaire (voir étude ASCOT). *ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine.

NOUVELLE ASSOCIATION DE MOLÉCULES ANTI-HYPERTENSIVES : EXFORGE[®]

Comme déjà rappelé plus haut, l'hypertension artérielle est généralement générée par des mécanismes divers. Les associations médicamenteuses permettent de contrôler un pourcentage plus élevé de patients qu'une monothérapie à dose importante. A côté des associations classiques d'agents antihypertenseurs, citées plus haut, vient d'être commercialisée en Belgique la première association entre un antagoniste calcique et un inhibiteur des récepteurs de l'an-

giotensine; il s'agit de Exforge[®], association de bésylate d'amlodipine et de valsartan avec les dosages 5/80, 5/160 et 10/160 mg (Fig. 2). Cette association permet d'obtenir des baisses importantes de la pression artérielle à tous les stades de l'hypertension, jusqu'à -43 mmHg pour la systolique (chez des patients avec une pression systolique de départ ≥180 mmHg) (19).

Cette association permet également de réduire les effets secondaires de l'amlodipine, molécule très efficace contre l'hypertension mais qui paie le prix de cette efficacité par un pourcentage

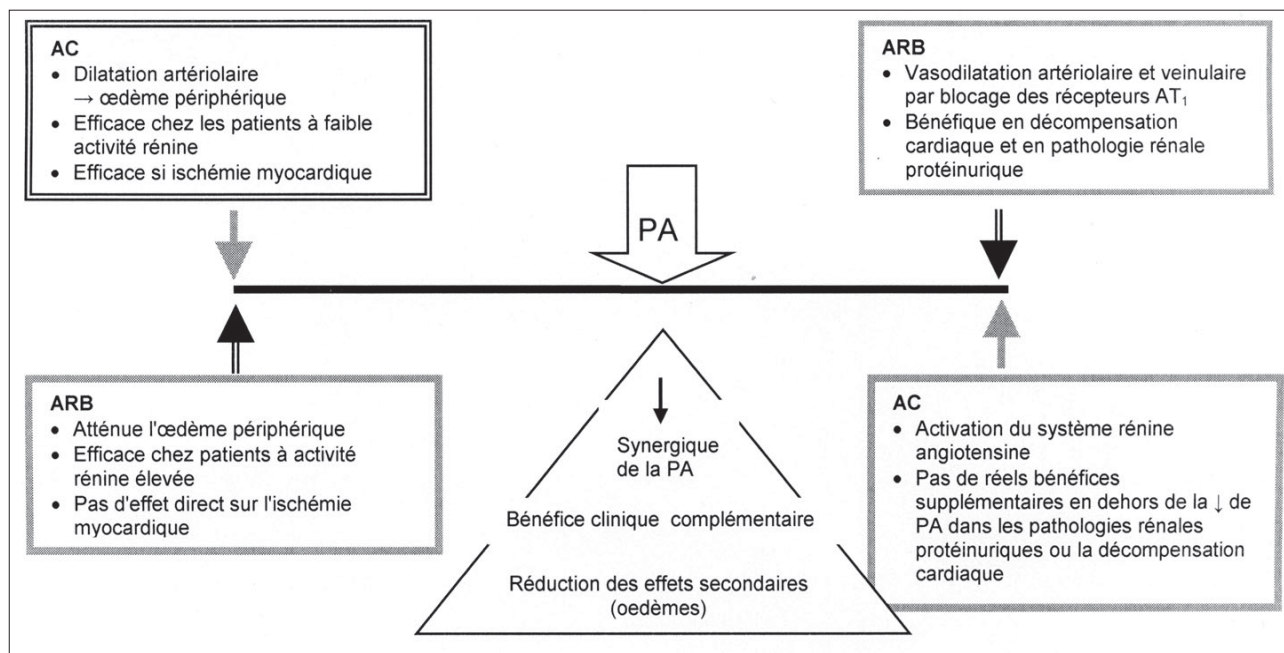


Figure 3 : Addition lors de l'utilisation de l'association antagoniste des récepteurs (ARB) de l'angiotensine II et d'un antagoniste calcique de type dihydropyridine (AC)

relativement élevé d'œdèmes des membres inférieurs, motivant parfois un arrêt de traitement (12). Le sartan, par contre, est réputé avoir une excellente tolérance.

Il est bien connu que les antagonistes calciques, médicaments très utiles dans le contrôle tensionnel et dont les propriétés cardio-protectrices ont été démontrées dans de nombreuses études, génèrent des œdèmes au niveau des chevilles dans un pourcentage non négligeable de situations (de 5 à 70 %). C'est notamment le cas avec les dihydropyridines, bien que le phénomène soit moins important et moins fréquent avec la dernière génération de ces molécules (lacidipine, barnidipine, lercanidipine). Ces œdèmes sont explicables par la vasodilatation artériolaire permettant en position debout à plus de sang d'arriver au niveau du territoire capillaire. Par contre, le territoire veineux reste proportionnellement plus en vasoconstriction. La pression exercée par le sang reste donc élevée dans ce territoire capillaire permettant une extravasation d'un ultrafiltrat plasmatique avec l'œdème des chevilles inesthétique et inquiétant pour les patients. Rappelons que cet œdème ne doit pas être traité par diurétique en première intention puisqu'il s'agit d'une situation accompagnée plutôt par une hypovolémie et non due initialement à une rétention hydrosodée.

L'inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II, comme d'ailleurs l'IEC, a, outre un effet vasodilatateur artériel, un effet de veino-dilatation; la quantité de sang s'accumulant au niveau du

capillaire est donc nettement moins importante. C'est la raison pour laquelle les œdèmes sont proportionnellement beaucoup moins fréquents lors de l'utilisation conjointe d'un antagoniste calcique dihydropyridine et d'un inhibiteur de l'axe rénine-angiotensine.

Par ailleurs, dans l'hypertension artérielle, le système orthosympathique est souvent activé. De plus, ce phénomène peut être accentué lors de l'utilisation d'antagonistes calciques de type dihydropyridine suite à leur effet vasodilatateur et hypotenseur. La prescription d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine diminue cette hyperactivité sympathique. Le recours à une association «antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et antagoniste calcique de type dihydropyridine», non seulement diminue l'incidence d'œdème, mais offre également un renforcement mutuel antihypertenseur. La synergie des effets respectifs permet un abaissement tensionnel intéressant avec, en outre, des propriétés favorables dans le contexte de l'athérosclérose, de la décompensation cardiaque ou de problèmes rénaux (Fig. 3). Enfin, l'utilisation d'une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, particulièrement actif chez les patients à haute activité rénine, et d'un antagoniste calcique, particulièrement efficace chez les patients à activité rénine effondrée, permet un excellent contrôle tensionnel, quel que soit le statut de l'activité rénine plasmatique des patients.

En ce qui concerne les agents antagonistes classiques de type dihydropyridine à courte durée d'action, ils s'accompagnent de sensation de flush, de tachycardie réflexe, de lipothymie, de céphalées ou d'angor, mais peu d'oedèmes. Ils ne devraient plus être utilisés dans l'hypertension artérielle, vu le caractère «brutal et incontrôlé» de la réponse. L'utilisation d'amlodipine, molécule ayant une très longue durée d'action, évite ces effets secondaires, tout en étant intéressante pour la symptomatologie angoreuse. Par contre, elle se caractérise par l'apparition d'oedème périphérique dépendant souvent de la posologie administrée; cet effet indésirable est plus souvent rapporté en position debout, par temps chaud, chez les femmes et les personnes âgées (13).

L'effet antihypertenseur est aussi souvent proportionnel à l'oedème constaté qui traduit, en fait, l'efficacité de la molécule. Récemment, Fogari et al. ont montré que l'utilisation de valsartan réduit fortement l'incidence d'oedème malgré l'utilisation conjointe d'une posologie élevée d'amlodipine (14). Le nombre de patients souffrant d'oedèmes des chevilles est passé de 24 sous amlodipine 10 mg en monothérapie à 6 sous l'association amlodipine-valsartan. Cette association a pourtant été plus efficace en termes d'abaissement de pression artérielle que la monothérapie. Dans ce travail, une mesure précise de déplacement de l'eau d'un bassin dans lequel sont plongées les chevilles a montré une réduction de 70 % de l'augmentation du volume des chevilles en passant de l'amlodipine 10 mg à l'association amlodipine 10 mg/valsartan 160 mg.

QU'ATTENDRE D'EXFORGE® EN TERMES DE PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE ?

L'amlodipine et le valsartan constituent des molécules qui, chacune, ont déjà démontré leur intérêt dans la prévention cardio-vasculaire chez le sujet hypertendu.

L'amlodipine a été utilisée, par exemple, dans le domaine de l'hypertension artérielle dans l'étude ALLHAT («Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial») déjà analysée dans cette revue (15), ou encore dans l'étude ASCOT («Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial») (6, 7). Dans ces deux études, l'effet protecteur de l'amlodipine sur le plan cardio-vasculaire a bien été démontré.

En ce qui concerne le valsartan dans l'hypertension artérielle, la grande étude VALUE («Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation») (3) a comparé valsartan et amlodipine.

Pour ce qui est de la mortalité cardiaque, il n'y a pas eu de différence entre les deux molécules, l'avantage du sartan se situant particulièrement dans la réduction de l'incidence de nouveaux cas de diabète (- 23 %). Chez le patient diabétique, l'utilisation de valsartan a été particulièrement intéressante pour réduire la microalbuminurie dans le contexte d'un diabète de type 2 (étude MARVAL, en double aveugle contrôlée contre l'amlodipine (16). Par ailleurs, le valsartan, comme les autres sartans, a des propriétés anti-inflammatoires associées à l'effet antihypertenseur, ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre d'une prévention des complications de l'athérosclérose (étude Val-MARC) (17).

L'association des deux molécules (sartan-antagoniste calcique) dans le comprimé d'Exforge® devrait cumuler ces propriétés intéressantes.

EVIDENCE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE ANTIHYPERTENSIVE DE L'ASSOCIATION AMLODIPINE-VALSARTAN

Cette association offre en fait une efficacité quel que soit le grade de l'hypertension artérielle, tant chez les sujets âgés que chez ceux avec hypertension systolique isolée, obèses, diabétiques, de race noire ou encore présentant une hypertension sévère (18).

- L'abaissement tensionnel est proportionnel aux valeurs de départ. Poldermans et al. (19) ont comparé l'effet antihypertenseur, sur 6 semaines en double aveugle, de l'association amlodipine-valsartan à celui lié à un traitement combinant du lisinopril avec l'hydrochlorothiazide. L'association amlodipine-valsartan a été légèrement plus efficace sur le contrôle tensionnel (sans atteindre le seuil de signification statistique) que lors de l'utilisation conjointe de l'IEC et une faible dose de diurétique.

- Izzo (20), dans une étude en double aveugle, a montré que les sujets (au nombre de 894, 92% de race blanche et d'âge moyen 58,5 ans) qui n'avaient pas répondu à une quelconque monothérapie administrée au préalable, bénéficiaient du recours (sans période placebo) à une association d'amlodipine-valsartan dont la posologie pouvait être augmentée en fonction de la réponse tensionnelle. Quelle que soit la monothérapie précédant le recours à l'association, on a pu constater un gain en termes d'abaissement de pression artérielle de 17,5 mmHg pour la PA systolique en position assise lors de l'utilisation de 5 mg d'amlodipine associés à 160 mg de valsartan. Cet abaissement tensionnel montait même à plus de 21 mmHg pour la pression systolique lorsque la posologie d'amlodipine était

de 10 mg associés à 160 mg de valsartan. Ceci permettait évidemment de contrôler un pourcentage important de patients. A la semaine 8, un bon contrôle a été obtenu chez plus de 70 % des patients pour la dose 5 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan et chez près de 80 % des patients lors de l'utilisation de 10 mg d'amlodipine avec 160 mg de valsartan. Cet effet se maintenait lors de la poursuite de l'étude jusqu'à 16 semaines, tant chez les patients non diabétiques que diabétiques, jusqu'à 9 patients/10 contrôlés à 16 semaines dans ce travail. L'incidence d'œdème des chevilles était un peu plus élevée avec 10 mg d'amlodipine dans l'association comme attendu. L'efficacité était aussi bonne chez les sujets plus âgés et chez les patients diabétiques.

- Un autre essai thérapeutique a comparé l'utilisation de ramipril associé à la fêlodipine (IEC + antagoniste calcique) à l'amlodipine 10 mg associé au valsartan 160 mg sur une période d'essai de 10 semaines. La première semaine les patients recevaient uniquement du ramipril, puis de la semaine 1 à la semaine 5, ils recevaient l'association IEC-antagoniste calcique. Ceux qui n'étaient pas contrôlés à la semaine 5 recevaient à la place l'association amlodipine 10 mg et valsartan 160 mg. Cette étude EXPRESS-C («Exforge® in Patients not controlled by other antihypertensives-Combinaison therapy with ACE inhibitor + CCB») était ouverte et séquentielle chez des patients non répondeurs présentant une hypertension artérielle modérée. Plus de 130 patients ont été inclus (21). L'association amlodipine-valsartan a montré une efficacité antihypertensive significativement supérieure par rapport au traitement par IEC et antagoniste calcique, avec, par ailleurs, une meilleure tolérance.

- Enfin, plusieurs travaux avaient déjà montré que les sartans pouvaient protéger contre la survenue de la fibrillation auriculaire (dont celui issu de l'étude LIFE pour «Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension») (22). Mugellini et al. (23) ont montré qu'on pouvait réduire le risque de récurrence de fibrillation auriculaire chez des patients hypertendus diabétiques de type 2 de 60% lors du recours à cette association amlodipine-valsartan par rapport à l'association amlodipine-aténolol appliquée pendant 12 mois chez les patients qui avaient une histoire récente de fibrillation auriculaire.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE CETTE NOUVELLE ASSOCIATION

Le valsartan est réputé avoir une excellente tolérance, avec une réduction de 23% de l'in-

cidence de diabète sucré par rapport à l'amlodipine dans l'étude VALUE (3), ce qui en fait un des maîtres achats chez les sujets prédisposés à ce trouble métabolique. Le sujet âgé ou de race noire, chez qui un antagoniste calcique est conseillé pour traiter l'hypertension, pourra tirer bénéfice de l'association avec le valsartan, vu la réduction de l'incidence d'œdèmes. Cependant, la femme désireuse de grossesse et les sujets avec sténose d'artère rénale ne peuvent recevoir cette association vu le danger potentiel respectif de malformations du fœtus ou de fléchissement fonctionnel rénal. Le recours fréquent aux anti-inflammatoires reste dangereux (hyperkaliémie et/ou insuffisance rénale). Le sujet avec insuffisance veineuse aura toujours un risque d'œdème difficilement prévenu par le recours à l'association.

FORMES DISPONIBLES

L'association peut comprendre de l'amlodipine 5 ou 10 mg avec du valsartan 160 mg. Il existe cependant une forme moins dosée comprenant seulement 5 mg d'amlodipine et 80 mg de valsartan. Toutes ces associations se retrouvent dans des boîtes de 28 et 98 comprimés. Leur indication est le traitement de l'hypertension artérielle. L'utilisation de cette association comprenant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le valsartan, n'échappe cependant pas à la règle du Bf, nécessitant une demande d'accord auprès du médecin conseil, selon les règles actuelles pour les sartans dont fait partie le valsartan. Pourront bénéficier de cette prescription, sur le plan légal, ceux qui auront testé deux agents antihypertenseurs classiques au moins et chez qui l'efficacité antihypertensive insuffisante et/ou les effets secondaires générés amèneront le médecin à s'interroger sur le bien-fondé de l'utilisation d'un sartan.

CONCLUSION

La nouvelle association antihypertensive originale amlodipine-valsartan, première du genre, réduit la pression artérielle par deux mécanismes complémentaires, ce qui à la fois potentialise l'effet antihypertenseur, quel que soit le grade de l'hypertension artérielle et le type de patients, et réduit un des effets désagréables des antagonistes calciques, à savoir les œdèmes périphériques. Vu la tolérance meilleure, l'adhérence au traitement devrait être bonne. Les patients-cible chez qui cette association est prônée actuellement sont ceux non contrôlés sous antagonistes calciques et notamment sous amlodipine. On

peut cependant imaginer que vu la remarquable efficacité (allant jusqu'à normaliser la pression artérielle chez 9 sujets sur 10) et la bonne tolérance de cette association, ce type de traitement puisse être utilisé chez les patients déjà en bithérapie qui ne répondent pas bien sur le plan du contrôle tensionnel ou qui présentent des manifestations indésirables. Les contre-indications de ce nouveau médicament sont celles liées à chaque molécule prise séparément. On peut s'attendre à un bénéfice en termes de réduction de l'incidence du diabète (par exemple patient avec syndrome métabolique) et à un effet protecteur chez le sujet angoreux.

BIBLIOGRAPHIE

- Krzesinski J-M.— Qualité de la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pouvons-nous, devons-nous faire mieux? *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 202-206.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
- Julius S, Kjeldsen S, Weber M.— 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.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.— Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, **360**, 1903-1913.
- Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
- 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.
- Krzesinski J-M.— Première démonstration d'une supériorité des agents antihypertenseurs modernes par rapport aux molécules plus anciennes dans la prévention cardio-vasculaire: résultats du bras «abaissement de pression artérielle» de l'étude ASCOT. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 820-826.
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertension*, 2007, **25**, 1105-1187.
- Krzesinski J-M, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
- Krzesinski J-M.— 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.
- Krzesinski J-M, Rorive M.— Y a-t-il une place d'emblée pour une bithérapie faiblement dosée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle? *Med Hyg*, 2003, **61**, 1556-1559.
- Weir M.— Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens*, 2003, **5**, 330-335.
- Sica D.— Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens*, 2003, **5**, 291-294.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al.— Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Human Hypertens*, 2007, **21**, 220-224.
- Scheen A, Krzesinski J-M.— Quel antihypertenseur en première intention? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
- Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators — Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, **106**, 672-678.
- Ridker P, Danielson E, Rifai N, et al.— Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein. Primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*, 2006, **48**, 73-79.
- Smith T, Philipp T, Vaisse B, et al.— Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 355-364.
- Poldermans D, Glazer R, Karagiannis S, et al.— Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*, 2007, **29**, 279-289.
- Izzo J.— A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy (abstract). *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 486.
- Trenkwalder P, Schaetz R, Borbas E, et al.— Efficacy and safety of the combination of amlodipine 10/valsartan 160 in hypertensive patients not controlled by the combination of ramipril 5/felodipine 5 – The EXPRESS-C trial (abstract). *J Hypertens*, 2007, **25**, S225.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al.— Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am J Coll Cardiol*, 2005, **45**, 712-719.
- Mugellini A, Preti P, Destro M, et al.— Valsartan amlodipine combination and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive diabetic patients (abstract). *J Hypertens*, 2006, S5.

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