

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Combinaison fixe périndopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle

A.J. SCHEEN (1), P. LANCELLOTTI (2), J-M. KRZESINSKI (3)

RÉSUMÉ : Triplixam® est une association fixe de trois antihypertenseurs bien connus, dotés de mécanismes complémentaires, pour contrôler la pression artérielle chez le patient hypertendu : le périndopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'indapamide, un diurétique proche des thiazides mais doté de propriétés spécifiques, et l'amlodipine, un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines à longue durée d'action. La complémentarité d'action permet un meilleur contrôle de la pression artérielle avec une seule prise par jour, tout en limitant la survenue de manifestations indésirables. Diverses présentations avec des dosages différents sont disponibles de façon à pouvoir individualiser le traitement. Les précautions d'emploi propres à chaque molécule doivent évidemment être respectées. L'utilisation d'une combinaison fixe de ce type doit permettre de limiter l'inertie clinique et d'améliorer l'observance thérapeutique.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle - Indapamide - Amlodipine - Périndopril - Combinaison fixe

FIXED DOSE COMBINATION PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE (TRIPLIXAM®) FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

SUMMARY : Triplixam® is a fixed dose combination of three well known antihypertensive agents, with complementary activities, to control blood pressure in patients with arterial hypertension : perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, indapamide, a diuretic with thiazide-like effects but also specific properties, and amlodipine, a long-acting calcium antagonist of the dihydropyridine family. The potential synergic action allows better control of blood pressure with once daily administration, while limiting the incidence of adverse events. Various presentations with different dosages are available to facilitate individualized therapy. Warnings and precautions for use of every molecule should of course be respected. Such a fixed dose combination should contribute to limit clinical inertia and to improve therapeutic compliance.

KEYWORDS : Amlodipine - Hypertension - Indapamide - Perindopril - Fixed combination

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie complexe qui représente une cause majeure de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV), dans la population générale, mais plus encore dans certaines populations particulièrement à risque comme les patients diabétiques, les personnes âgées ou encore les sujets avec diminution de la fonction rénale (1). Les complications principales consistent en maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux (AVC : thrombotiques et hémorragiques) et progression accélérée vers l'insuffisance rénale terminale. Outre le fait qu'elle soit souvent méconnue car généralement asymptomatique, l'HTA est imparfaitement prise en

charge, avec un nombre important de patients n'atteignant pas les valeurs cibles. Cet échec résulte à la fois d'une certaine inertie thérapeutique de la part des soignants (2) et d'un défaut d'observance vis-à-vis des médicaments prescrits de la part des soignés (3). L'inertie clinique s'explique notamment par un défaut d'ajustement des traitements médicamenteux et un retard dans le recours à plusieurs antihypertenseurs lorsque le mauvais contrôle de la pression artérielle (PA) l'exige (2). En effet, de nombreux patients devraient recevoir 2, 3, voire davantage, agents antihypertenseurs (notamment les sujets obèses avec un diabète de type 2) alors qu'ils ne reçoivent, trop souvent, qu'une simple monothérapie ou, tout au plus, une bithérapie. Par ailleurs, la non-observance peut s'expliquer aisément par le nombre, souvent important, de médicaments à prendre quotidiennement pour une affection silencieuse et dont les risques sont insuffisamment connus dans la population, mais aussi par la survenue éventuelle de manifestations indésirables iatrogènes (3).

Un moyen simple de pallier, au moins partiellement, ces deux écueils est de recourir à des combinaisons fixes médicamenteuses (4). Dans les dernières directives pour le traitement de l'HTA publiées en 2013 et déjà commentées dans la revue (5), la place des combinaisons

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

(2) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Université de Liège; Responsable du Service des Soins intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

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

thérapeutiques est de plus en plus largement reconnue, même à un stade initial de la prise en charge de la maladie. Les combinaisons les plus prescrites ont évolué au cours du temps. Les premières combinaisons fixes ont été une association d'un bêta-bloquant et d'un diurétique. Elles sont moins utilisées maintenant et ont été largement remplacées par la combinaison d'un bloqueur du système rénine-angiotensine [inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA)] et d'un diurétique thiazide. De nombreuses spécialités de ce type sont disponibles, dont la combinaison périndopril-indapamide, jadis présentée dans cette revue (6). Nous avons également rapporté les effets bénéfiques de cette combinaison pharmacologique dans l'étude ADVANCE («Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation») (7). Cependant, les résultats de l'étude ACCOMPLISH («Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension»), également commentés en son temps dans la revue (8), ont montré une meilleure protection CV avec une combinaison d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC) et d'un bloqueur des canaux calciques de la famille des dihydropyridines (amlodipine) par comparaison avec une combinaison IEC-thiazide. Ces observations ont conduit à la mise sur le marché de combinaisons fixes associant un IEC et un anticalcique ou un ARA et un anticalcique, généralement l'amlodipine. A ce propos, nous avons présenté dans la revue, au moment de leur commercialisation, les caractéristiques des combinaisons fixes périndopril-amlodipine (Coveram®) (9) et valsartan-amlodipine (10). Les effets bénéfiques d'un traitement associant le périndopril et l'amlodipine chez des patients hypertendus, démontrés dans l'étude ASCOT («Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial») (11), ont également été commentés (12). Néanmoins, un nombre non négligeable de patients hypertendus, notamment parmi la population en surpoids ou obèse, requièrent la prescription d'un diurétique pour bien contrôler le niveau de pression artérielle, sans doute en raison d'un régime trop riche en sel (NaCl) malgré les recommandations diététiques. C'est pourquoi, plus récemment, ont été commercialisées des combinaisons fixes triples associant un ARA, un anticalcique et un diurétique, généralement l'hydrochlorothiazide. Elles se sont avérées plus efficaces pour réduire la PA qu'une bithérapie, sans diminuer la tolérance

(4, 13). Nous avons présenté dans cette revue la première combinaison fixe de ce genre mise à la disposition des praticiens, l'Exforge HCT® (valsartan-amlodipine-hydrochlorothiazide) (14).

Le présent article décrit les caractéristiques d'une nouvelle triple combinaison fixe entre un IEC (périndopril arginine), un antagoniste calcique (amlodipine bésilate) et un diurétique (indapamide), commercialisée par la firme Servier sous le nom de Triplixam®. Il s'agit de la seule combinaison triple de ce genre comprenant un IEC et non un ARA. Les avantages d'une classe des bloqueurs du système rénine-angiotensine par rapport à l'autre restent controversés, comme nous l'avons discuté précédemment (15). Néanmoins, une méta-analyse récente a montré une plus forte réduction de la mortalité avec un IEC plutôt qu'avec un ARA chez les patients atteints d'HTA (16). Par ailleurs, le Triplixam® fait appel à l'indapamide, un diurétique apparenté aux thiazides mais plus neutre sur le plan métabolique et doté de certaines propriétés vasodilatatrices (17), plutôt qu'à l'hydrochlorothiazide, le diurétique utilisé dans les autres combinaisons fixes (18). Après avoir rappelé brièvement les caractéristiques de chacun des composants de la combinaison (fig. 1), nous résumerons les résultats obtenus avec la triple association. Cette combinaison multiple devrait permettre de limiter l'inertie (2) et d'améliorer l'observance (3), mais, par contre, donne moins de flexibilité pour appliquer une chronothérapie dans le traitement de l'HTA (19).

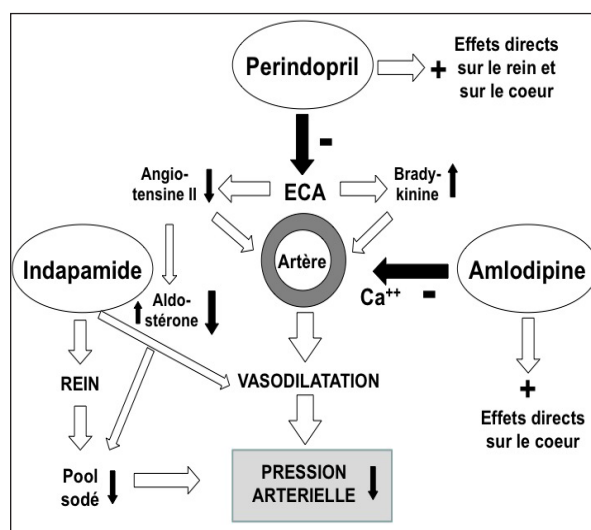


Figure 1. Illustration des effets complémentaires du périndopril, de l'indapamide et de l'amlodipine, pour entraîner une vasodilatation artérielle et réduire l'expansion volémique, et ainsi diminuer la pression artérielle chez le patient hypertendu. ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine. A noter que l'augmentation de l'aldostérone induite par le diurétique est freinée par l'inhibiteur de l'ECA.

MÉCANISMES D'ACTION

1) PÉRINDOPRIL

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à longue durée d'action qui a été particulièrement bien étudié dans l'HTA (20, 21). En bloquant les effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone, le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires et limite l'expansion volémique, ce qui conduit à une diminution de la PA et de la post-charge cardiaque. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituellement inchangé. Le périndopril, comme les autres IEC, inhibe également l'angiotensine convertase tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur certains organes cibles comme le myocarde ou le rein. Le périndopril a fait preuve d'une protection CV chez des patients présentant une insuffisance coronaire stable (dont, bien entendu, nombre d'entre eux étaient aussi hypertendus) dans l'étude EUROPA («EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease») (22).

2) AMLODIPINE

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Cet effet vasodilatateur n'est compensé que par une très faible élévation de la fréquence cardiaque (23). Par ailleurs, l'amlodipine exerce aussi un effet anti-angineux, en diminuant les besoins en oxygène du myocarde tout en augmentant les apports par un effet vasodilatateur coronaire. Par contre, l'amlodipine peut diminuer l'inotropisme cardiaque et est, dès lors, relativement contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique (23).

3) INDAPAMIDE

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'indapamide

inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution dans le tubule distal du rein. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, ce qui accroît la diurèse et exerce une action anti-hypertensive. Par ailleurs, l'indapamide exerce des propriétés vasodilatatrices potentiellement intéressantes dans une optique de prévention CV, en particulier chez le sujet hypertendu (17). Par rapport à l'hydrochlorothiazide (notamment lorsque celui-ci est utilisé à dose élevée), l'indapamide est également plus neutre sur le plan métabolique en termes de répercussions dommageables sur les paramètres glucidiques et lipidiques (18).

PHARMACOCINÉTIQUE

La co-administration de périndopril/indapamide et d'amlodipine ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques comparativement à leur administration séparée. Compte tenu de la longue demi-vie des trois molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important du point de vue du contrôle de la PA.

EFFICACITÉ DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

1) EFFICACITÉ SUR LE CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Plusieurs études ont démontré qu'une triple combinaison associant un bloqueur du système rénine-angiotensine, un diurétique et un antagoniste calcique était plus efficace quant au contrôle de la PA qu'une bithérapie chez des patients présentant une HTA essentielle modérée à sévère (4, 13).

L'étude observationnelle PIANIST («Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyperTensive patients») a enrôlé un total de 4.731 patients à haut ou très haut risque CV et une HTA non contrôlée et chez lesquels il n'y avait pas de contre-indication à prescrire un traitement à base d'une combinaison fixe de périndopril 10 mg/indapamide 2,5 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg (24). La PA à l'inclusion, mesurée au cabinet du médecin, était de $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mm Hg. Après 4 mois de suivi avec le nouveau traitement, cette valeur a diminué de $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ mm Hg, pour descendre à $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mm Hg ($p < 0,0001$). Les réductions de PA ($p < 0,0001$) ont été de $18,7 \pm 8,3/9,7 \pm 7,2$ mm Hg chez les

patients avec une HTA de grade 1 ($n = 1.679$), de $30,4 \pm 10,1/14,7 \pm 8,6$ mm Hg chez ceux avec une HTA de grade 2 ($n = 2.397$) et de $45,4 \pm 15,1/20,7 \pm 12,1$ mm Hg chez ceux avec une HTA de grade 3 ($n = 655$). Chez les patients qui ont bénéficié d'une mesure ambulatoire de la PA pendant 24 heures ($n = 104$), la PA a diminué, en moyenne, de $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ à $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ mm Hg ($p < 0,0001$). La tolérance a été excellente avec, notamment, une incidence des oedèmes des chevilles très faible (0,2 % des patients). Ces résultats, obtenus en conditions de vie réelle, sont donc très encourageants, même s'ils doivent être interprétés avec prudence compte tenu du caractère observationnel en ouvert de cette étude (24).

2) EFFICACITÉ SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Quelques études ont analysé les effets d'une bithérapie comportant le périndopril en combinaison soit avec l'amlodipine - étude ASCOT (11) -, soit avec l'indapamide - étude HYVET («Hypertension in the Very Elderly Trial») (25) et étude ADVANCE (26) - sur l'incidence des événements CV. Par contre, aucune étude n'a testé, à ce jour, l'efficacité en termes de prévention CV avec une triple thérapie du type de celle du Triplixam®, mis à part une analyse *post hoc* d'un sous-groupe de patients diabétiques de type 2 de l'étude ADVANCE dont les résultats viennent d'être publiés récemment (27).

L'étude ASCOT a spécifiquement testé l'efficacité et la sécurité de l'amlodipine associée, pour arriver au contrôle de PA, au périndopril chez des personnes hypertendues âgées de 40 à 79 ans et présentant au moins 3 facteurs de risque supplémentaires (11). Par comparaison à une combinaison classique d'un bêta-bloquant sélectif (aténolol) et d'un thiazide, l'association amlodipine-périndopril a entraîné, après 5 années de suivi et pour un contrôle de PA similaire, une diminution de la mortalité totale (-11 %, $p = 0,02$), de la mortalité CV (-24 %, $p = 0,001$), des événements coronariens (-13 %, $p = 0,007$) et des AVC (-23 %, $p = 0,003$). Comme discuté précédemment dans la revue, cette étude ASCOT a fourni la première démonstration d'une supériorité des agents antihypertenseurs «modernes» par rapport aux molécules plus anciennes dans la prévention CV (12).

L'étude HYVET, réalisée chez des sujets hypertendus âgés de 80 ans et plus, a démontré l'efficacité et la sécurité d'un traitement à base d'indapamide, avec ou sans périndopril (25).

Après un suivi médian de 1,8 années et une baisse substantielle de la PA (-15/6 mm Hg), le traitement actif était associé à une réduction de 30 % de l'incidence des AVC mortels ou non mortels ($p = 0,06$), de 39 % du risque de décès par AVC ($p = 0,05$), de 21 % de la mortalité globale ($p = 0,02$), de 23 % de la mortalité CV ($p = 0,06$) et de 64 % du risque relatif d'insuffisance cardiaque ($p < 0,001$), par comparaison au groupe placebo (25).

L'essai contrôlé ADVANCE a comparé l'incidence des complications sévères macrovasculaires et microvasculaires chez des patients diabétiques de type 2 recevant une combinaison fixe périndopril-indapamide ou un placebo, suivis pendant une période moyenne de 4,3 années (26). Les principaux résultats de cette étude ont déjà été commentés dans cette revue (7). La réduction de PA systolique (différence de 5,6 mm Hg) et diastolique (différence de 2,2 mm Hg) a été plus importante dans le groupe actif que dans le groupe placebo bien que les médecins avaient le loisir d'ajuster le traitement antihypertenseur si nécessaire dans les deux groupes. Le risque relatif de décès est significativement réduit de 14 % ($p = 0,025$), essentiellement suite à moins de décès d'origine CV (-18 %; $p = 0,027$). L'incidence des événements coronariens est significativement diminuée (-14 %; $p = 0,020$), avec seulement une tendance à la diminution pour les événements cérébro-vasculaires.

Enfin, une analyse du sous-groupe des patients diabétiques de type 2 de l'étude ADVANCE traités à l'inclusion par un antagoniste calcique (3.427 patients sur un ensemble de 11.140) a été publiée récemment (27). Dans ce sous-groupe, et par comparaison à un placebo, l'ajout d'une combinaison fixe périndopril/indapamide (4/1,25 mg) a réduit le risque relatif de décès de 28% (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 %, -43 % à -10 %) alors que la réduction n'atteignait que 5 % (IC 95 %, -20 % à +12 %) parmi les patients sans antagoniste calcique au départ et 14% (IC 95 %, -25 % à -2 %) pour l'ensemble de la population des patients diabétiques de type 2 de l'étude. Des résultats comparables ont été observés en ce qui concerne l'incidence des événements CV, bien que la différence entre le groupe traité par antagoniste calcique à l'inclusion et celui sans antagoniste calcique n'atteignait pas la signification statistique : -12 % (IC 95 %, -28 % à +8 %) *versus* + 6 % (-10 % à +19 %), respectivement. Ces résultats suggèrent une meilleure protection des patients diabétiques de

type 2 lorsqu'ils sont traités par un antagoniste calcique auquel est associée une combinaison périndopril/indapamide (28).

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

Le profil de tolérance et de sécurité des trois molécules composant la combinaison fixe Triplixam® est bien connu. L'avantage d'une combinaison fixe, outre qu'elle facilite l'observance thérapeutique, est qu'elle permet de limiter certains des effets indésirables attribués à l'une ou l'autre molécule. Ainsi, par exemple, le risque éventuel d'œdème des membres inférieurs et d'insuffisance cardiaque lié à l'amlodipine est réduit par l'administration concomitante de l'IEC périndopril et du diurétique indapamide. Ou encore, le risque de troubles de la kaliémie est limité par les effets opposés du périndopril (potentiellement hyperkaliémiant) et de l'indapamide (hypokaliémiant).

Toutes les contre-indications et mises en garde relatives à chacun des composants doivent, bien évidemment, s'appliquer à l'association fixe Triplixam®. Des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec d'autres molécules et il est particulièrement déconseillé d'administrer simultanément des médicaments ou classes thérapeutiques susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie ou d'une insuffisance rénale. Le détail des précautions à prendre sort du cadre de cet article et peut être trouvé dans la notice scientifique de la spécialité. Rappelons que l'utilisation du Triplixam®, qui contient un IEC (le périndopril), est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement.

PRÉSENTATIONS ET INDICATIONS RECONNUES

Triplixam® est disponible, sous forme de comprimés pelliculés, en 4 présentations variant les doses respectives de périndopril, d'indapamide et d'amlodipine (tableau I). Cette large diversité de

la gamme facilite une prescription individualisée de la part du praticien, en fonction des caractéristiques du patient et des objectifs de PA à atteindre.

Triplixam® est indiqué pour le traitement de l'HTA essentielle chez l'adulte, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. Le comprimé doit être administré en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas. L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 60 ml/min), les préparations comprenant la plus haute dose de périndopril (10 mg) sont contre-indiquées. Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle sanguin régulier de la créatinine et du potassium. Par prudence, il conviendra de suspendre transitoirement cette trithérapie en cas de fièvre ou diarrhée prolongée et/ou importante et de ne traiter, alors, le patient que par une monothérapie, par exemple, par la seule amlodipine si l'HTA persiste.

CONCLUSION

Les nouvelles recommandations internationales du traitement de l'HTA ont mis en avant le recours aux combinaisons fixes. L'objectif est de bénéficier d'une synergie pharmacodynamique, tout en limitant les manifestations indésirables. L'utilisation de ce type de combinaisons devrait aussi contribuer à limiter l'inertie clinique et à réduire le défaut d'observance de la part du patient, deux écueils bien connus dans le traitement de l'HTA. Triplixam® est la première triple association fixe combinant un IEC (en l'occurrence le périndopril), un anticalcique (l'amlodipine) et un diurétique (l'indapamide).

TABLEAU I. SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES À BASE DE PÉRINDOPRIL (SEL D'ARGININE), DISPONIBLES EN BELGIQUE

Périndopril en monothérapie	Périndopril en bithérapie		Périndopril en trithérapie
Seul	Avec l'indapamide	Avec l'amlodipine	Avec indapamide et amlodipine
Coversyl® - 5 mg - 10 mg	Coversyl Plus® - 5 mg / 1,25 mg - 10 mg / 2,5 mg Preterax® - 2,5 mg / 0,625 mg - 5 mg / 1,25 mg - 10 mg / 2,5 mg	Coveram® - 5 mg / 5 mg - 5 mg / 10 mg - 10 mg / 5 mg - 10 mg / 10 mg	Triplixam® - 5 mg / 1,25 mg / 5 mg - 5 mg / 1,25 mg / 10 mg - 10 mg / 2,5 mg / 5 mg - 10 mg / 2,5 mg / 10 mg

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM, Saint-Remy A.— Les maladies complexes: l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 279-285.
2. Krzesinski JM.— Inertie thérapeutique dans le domaine de l'hypertension artérielle. Pourquoi et comment combattre cette attitude. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 273-277.
3. Krzesinski JM, Krzesinski F.— Importance de la mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur dans la population hypertendue : comment l'améliorer ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 278-284.
4. Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart N.— Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2013, **7**, 246-259.
5. Xhignesse P, Krzesinski JM.— Quoi de neuf pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en 2013 ? *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 511-520.
6. Krzesinski JM.— Preterax®, la première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 601-606.
7. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe péridopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
8. 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.
9. Scheen AJ, Krzesinski JM.— Combinaison fixe péridopril-amlodipine (Coveram) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 223-227.
10. Krzesinski JM, Scheen AJ.— ExforgeR : 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.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, 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.
12. Krzesinski JM.— 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.
13. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, et al.— The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2013, **15**, 193-200.
14. Lancellotti P.— Exforge HCT® : première association fixe d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine), d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 471-475.
15. Krzesinski JM, Montrieux C, 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.
16. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*, 2012, **33**, 2088-2097.
17. Waeber B, Rotaru C, Feihl F.— Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 1515-1526.
18. Barrios V, Escobar C.— Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control*, 2014, **7**, 35-47.
19. Vanderweckene P, Ercicum P, Krzesinski JM.— Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1604-1610.
20. Hurst M, Jarvis B.— Perindopril : an updated review of its use in hypertension. *Drugs*, 2001, **61**, 867-896.
21. Ghiadoni L.— Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 1633-1642.
22. Scheen AJ, Legrand V.— L'étude EUROPA: protection cardio-vasculaire avec le péridopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 713-716.
23. Derosa G, Maffioli P.— Drug safety evaluation of amlodipine. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, **10**, 795-804.
24. Toth K.— Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, **14**, 137-145.
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.— Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1887-1898.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
27. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al.— Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*, 2014, **63**, 259-264.
28. Yamout H, Bakris GL.— Evidence-based triple antihypertensive therapy yields lower mortality in older patients with diabetes mellitus. *Hypertension*, 2014, **63**, 220-221.

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