

26^e Réunion scientifique annuelle et exposition de l'American Society of Hypertension (ASH)

Les associations médicamenteuses à doses fixes : comparaison de stratégies semblables sous l'angle de l'ampleur de l'effet antihypertenseur

New York – Les patients hypertendus ont souvent besoin de plus d'un médicament pour atteindre leurs objectifs thérapeutiques. Sachant cela, on comprend que la commodité des associations médicamenteuses à doses fixes ait rendu ces préparations si populaires. Toutefois, l'efficacité des comprimés contenant diverses associations n'est pas forcément comparable, même quand ils renferment des médicaments appartenant à la même classe thérapeutique. Au cours d'un essai à double insu ayant porté sur un nouvel antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), des comprimés renfermant des doses fixes de ce nouvel agent et d'un diurétique se sont révélés plus efficaces pour abaisser la pression artérielle mesurée en clinique et par des techniques ambulatoires que des comprimés à base d'une association semblable formée d'agents appartenant à ces mêmes classes thérapeutiques. Les résultats de cet essai concordent avec ceux d'une série d'études réalisées précédemment avec le même ARA et qui avaient démontré la nature unique des caractéristiques de cet agent comparativement aux médicaments de générations précédentes appartenant à la même classe. Or la probabilité d'atteindre les cibles thérapeutiques, lorsqu'elle est plus forte, a des répercussions majeures sur la réduction du risque d'accidents cardiovasculaires.

Les agents antihypertenseurs se distinguent par leurs caractéristiques très variées, mais leur efficacité pour abaisser la pression artérielle est généralement du même ordre de grandeur, surtout au sein d'une même classe thérapeutique. C'était vrai jusqu'à ce que des chercheurs mènent une série d'études sur un nouvel antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'azilsartan médoxomil. Les plus récentes de ces études ont porté sur des associations à doses fixes composées de cet agent et d'un diurétique, la chlorthalidone. Au cours de l'étude la plus considérable réalisée à ce jour, les chercheurs ont comparé directement cette association à une autre composée cette fois d'olmésartan et d'hydrochlorothiazide, un autre diurétique. La constance des bienfaits exercés par cette association, l'une des observations clés de cette étude, a fait l'objet d'une présentation de dernière heure dans le cadre de la réunion de l'ASH de 2011.

Nouvelle de dernière heure à la réunion de l'ASH de 2011 : étude avec ajustement posologique forcé

« L'association à base d'azilsartan médoxomil a permis d'obtenir des réductions plus marquées de la pression diastolique et de la pression systolique, que la surveillance se soit déroulée en clinique ou au moyen de techniques ambulatoires, et les différences enregistrées étaient extrêmement significatives sur le plan statistique », a affirmé le Dr William C. Cushman, Professeur de médecine préventive au Collège de médecine de l'Université du Tennessee, à Memphis. Le Dr Cushman a ajouté qu'il s'agissait là de la première étude multicentrique rigoureusement contrôlée, réalisée avec répartition aléatoire des sujets et ajustement forcé de la posologie qui ait mis en lumière la supériorité d'un ARA présenté sous forme d'association à doses fixes par rapport à un autre.

L'association à base d'azilsartan médoxomil a permis d'obtenir des réductions plus marquées de la pression artérielle diastolique et de la pression artérielle systolique, que la surveillance se soit déroulée en clinique ou au moyen de techniques ambulatoires, et les différences enregistrées étaient extrêmement significatives sur le plan statistique.

Une série d'études menées antérieurement avait toutefois permis de prédire les résultats de cette comparaison directe. L'azilsartan médoxomil, qui a été homologué aux États-Unis et dont le dossier est en cours d'examen aux fins de réglementation au Canada, est un ARA à longue durée d'action qui a été relié à un effet antihypertenseur hors du commun. Pendant qu'il résumait les résultats de cette série d'études, le Dr Cushman a déclaré : « Nous constatons

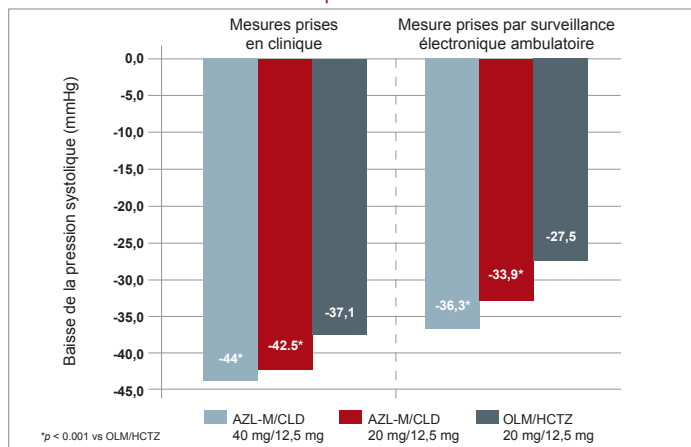
généralement une réduction supplémentaire de la pression artérielle allant de 5 à 7 mmHg avec l'azilsartan médoxomil comparativement aux autres ARA ». Le Dr Cushman a précisé que le choix de l'olmésartan pour cette comparaison directe se justifiait puisque ce médicament était perçu comme l'ARA le plus actif avant l'arrivée de l'azilsartan médoxomil, et ce, même si les résultats des études ayant servi à comparer cet agent à d'autres ARA étaient contradictoires.

Dans le cadre de cet essai multicentrique de grande envergure réalisé avec ajustement posologique forcé, 1070 patients atteints d'hypertension de stade 2 ont été répartis au hasard de manière à recevoir une des deux doses initiales d'azilsartan médoxomil (AZL-M; 20 mg ou 40 mg) administrées avec 12,5 mg de chlorthalidone (CLD) présentés en un seul comprimé, ou une préparation alliant 20 mg d'olmésartan (OLM) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) dans un seul comprimé aussi. Au bout de quatre semaines, les doses des ARA ont été doublées, tandis que celle des diurétiques est restée la même. Quatre semaines plus tard, la dose des diurétiques a été multipliée par deux. L'efficacité et l'innocuité de ces traitements ont été comparées au terme de ces 12 semaines.

Comparativement à la diminution de 37,1 mmHg de la pression systolique mesurée en clinique au terme du traitement à base d'olmésartan, la dose la plus faible d'azilsartan médoxomil a permis d'obtenir une réduction additionnelle de 5,4 mmHg ($p < 0,001$) et la dose la plus forte, une baisse supplémentaire de 6,9 mmHg ($p < 0,001$). Les réductions enregistrées par surveillance électronique ambulatoire étaient inférieures pour les trois traitements, mais la réduction additionnelle produite par l'azilsartan médoxomil était à tout le moins d'aussi grande ampleur. Ainsi, comparativement à la diminution de 27,5 mmHg observée avec l'olmésartan, la dose la plus faible d'azilsartan médoxomil a permis d'obtenir une baisse additionnelle de 6,4 mmHg ($p < 0,001$), et la dose la plus forte, une réduction supplémentaire de 8,8 mmHg ($p < 0,001$) (Figure 1). La différence entre les réductions de la pression diastolique notées avec les deux doses d'azilsartan médoxomil et celles produites par l'olmésartan était extrêmement significative sur le plan statistique ($p < 0,001$).

Les effets indésirables graves ont été légèrement plus fréquents chez les sujets traités par la dose la plus élevée d'azilsartan médoxomil que chez ceux ayant reçu l'olmésartan (2,8 % vs 2,2 %), mais ils ont été moins répandus chez les sujets qui prenaient la dose la plus faible d'azilsartan médoxomil (0,3 %).

FIGURE 1 | Étude avec ajustement posologique forcé : surveillance clinique et ambulatoire



Adapté de Cushman, W. C. et al. Tel qu'il a été présenté dans le cadre de la réunion de l'ASH de 2011; résumé LB-OR-03.

Le pourcentage de sujets ayant abandonné leur traitement en raison d'effets indésirables a été légèrement plus élevé chez ceux qui recevaient la dose la plus faible d'azilsartan médoxomil que chez ceux qui étaient traités par l'olmésartan (8,7 % vs 7,1 %). Dans l'ensemble, c'est chez les sujets qui prenaient la dose la plus forte d'azilsartan médoxomil que ce pourcentage a été le plus élevé (14,8 %). Selon le Dr Cushman, tout bien considéré, les traitements des trois volets ont néanmoins été bien tolérés.

« Quand vous avez recours à une méthodologie fondée sur un ajustement posologique forcé, il va de soit que les médicaments les plus efficaces provoqueront davantage d'effets indésirables parce que les sujets devront utiliser des doses plus fortes, qu'ils en aient besoin sur le plan clinique ou non », a fait observer le Dr Cushman. Il a ajouté que cet essai à ajustement posologique forcé a été effectué afin de permettre de comparer l'effet antihypertenseur produit dans le cadre d'une stratégie posologique stricte.

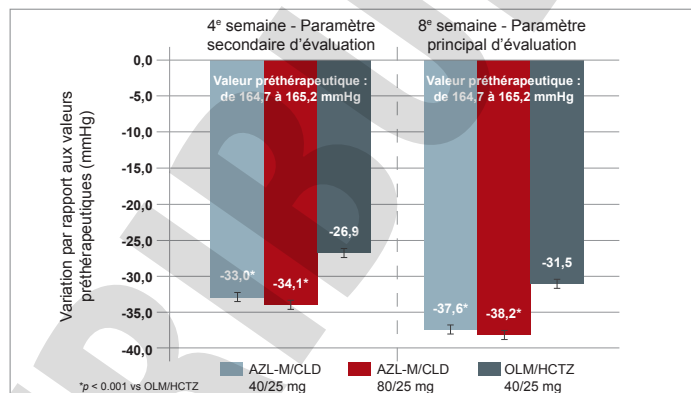
Une étude avec ajustement posologique en fonction des valeurs cibles met en lumière des résultats semblables

Une étude réalisée avec ajustement posologique en fonction des valeurs cibles, qui a aussi été présentée par le Dr Cushman dans le cadre de la réunion de l'ASH de 2011, a donné des résultats très approchants. Lors de cette étude, 1085 patients ont été répartis au hasard de façon à recevoir des doses initiales identiques d'azilsartan médoxomil (AZL-M) allié à de la chlorthalidone (CLD) ou de l'association olmésartan-hydrochlorothiazide (OLM-HCTZ), sous forme de préparations à doses fixes. Après quatre semaines, les patients dont le traitement avait été amorcé à la dose d'azilsartan médoxomil la plus basse pouvaient passer à la dose de 40 mg d'azilsartan médoxomil et de 25 mg de chlorthalidone, tandis que ceux dont le traitement avait été entrepris à la dose la plus forte étaient admissibles à une dose de 80 mg d'azilsartan médoxomil et de 25 mg de chlorthalidone. Les sujets auxquels le processus de répartition aléatoire avait assigné au départ la dose de 20 mg d'olmésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide pouvaient passer à la dose de 40 mg et de 25 mg de ces deux agents, respectivement. L'efficacité et l'innocuité de ces associations ont été évaluées au bout de quatre, puis de huit semaines de traitement.

À la quatrième semaine, le traitement à base d'olmésartan avait permis d'abaisser la pression systolique de 26,9 mmHg par rapport aux valeurs préthérapeutiques, mais la dose la plus faible d'azilsartan médoxomil avait réduit ce paramètre de 6,1 mmHg de plus et la dose la plus forte, de 7,1 mmHg de

plus ($p < 0,001$ pour les deux doses vs le traitement à base d'olmésartan). À la huitième semaine, la baisse de la pression systolique se chiffrait à 31,5 mmHg chez les sujets ayant reçu le traitement à base d'olmésartan. Or l'azilsartan médoxomil avait réduit ce paramètre de 6,1 mmHg et 6,7 mmHg de plus chez les sujets ayant reçu respectivement dès le départ la dose la plus faible et la plus élevée de ce médicament ($p < 0,001$ vs olmésartan dans tous les cas) (Figure 2).

FIGURE 2 | Étude avec ajustement posologique en fonction des valeurs cibles : entre le début de l'étude et les 4^e et 8^e semaines de traitement



Adapté de Cushman, W. C. et al. Tel qu'il a été présenté dans le cadre de la réunion de l'ASH de 2011; résumé PO-162.

La proportion de patients que le hasard avait assignés au traitement à base d'olmésartan et qui avaient atteint la valeur cible pour la pression systolique à la 8^e semaine s'élevait à 64,6 %, alors qu'elle se chiffrait à 76 % dans les deux groupes ayant reçu le traitement à base d'azilsartan médoxomil ($p < 0,001$). Le bienfait relatif exercé par le traitement à base d'azilsartan médoxomil pour ce qui était des valeurs cibles fixées pour la pression diastolique était similaire. Si l'on considère les deux objectifs ensemble, cette proportion s'établissait à 54,7 % pour le traitement à base d'olmésartan contre 69,4 % et 68,9 % pour la dose la plus faible et la dose la plus élevée d'azilsartan médoxomil, respectivement ($p < 0,001$). Notons qu'en dépit de ces différences, la proportion de sujets ayant vu leur dose de médicament augmentée était plus faible dans les groupes traités par l'association à base d'azilsartan médoxomil. « Force nous est de constater que l'azilsartan médoxomil, qu'il soit administré en association avec un diurétique ou non, est un ARA qui fait preuve d'une plus grande efficacité pour abaisser la pression artérielle, a déclaré le Dr Cushman. Je crois que c'est essentiel pour tout nouvel ARA faisant son apparition sur le marché, autrement il s'agirait simplement d'un ARA de plus venant s'ajouter à tous les autres qui existent déjà. »

Conclusion

Dans le cadre d'une série d'études – dont certaines ont porté sur des associations médicamenteuses à doses fixes – ayant servi à comparer directement l'azilsartan médoxomil, un nouvel ARA, à d'autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique, les chercheurs ont constaté que ce nouvel agent permettait d'obtenir une réduction plus prononcée de la pression artérielle. Or ce médicament semble être assorti d'une innocuité et d'une tolérabilité du même ordre que celles habituellement observées avec les ARA plus anciens. Plus important encore, comme l'a révélé l'essai effectué avec ajustement de la posologie, l'utilisation de cet agent en association avec un diurétique permet de mieux atteindre les objectifs thérapeutiques que les associations comparables formées d'un autre ARA et d'un diurétique. ●

Le rapport et les diapositives qui l'accompagnent peuvent être consultés à l'adresse suivante : www.TheMedicalXchange.com

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce document est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}