

Une nouvelle association pour abaisser la pression intraoculaire : traitement plus efficace et patients plus satisfaits

D'après : Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol* 2011;5:291-8.

Il y a déjà une dizaine d'années que l'on trouve sur le marché des associations à doses fixes pour abaisser la pression intraoculaire (PIO). Ces dernières – qui s'imposent chez la vaste proportion de patients ne répondant pas à la monothérapie – renferment toutes du timolol, de sorte que les différences cliniques entre les associations tiennent en grande partie à l'autre agent. Il est ressorti d'une étude de phase IV que le passage d'une association à doses fixes déjà sur le marché à la plus récente de ces associations donnait lieu à une diminution hautement significative de la PIO et à d'importantes améliorations subjectives. Les patients préférant la nouvelle association étaient près de 10 fois plus nombreux que les patients préférant leur traitement antérieur. Cette étude de phase IV, qui regroupait plus de 14 000 patients dans un contexte de soins usuels, semble avoir monté la barre en termes de maîtrise de la PIO, la nouvelle association étant à la fois efficace et bien tolérée.

Une association d'efficacité et de tolérabilité optimales

Chez la plupart des patients dont la pression intraoculaire (PIO) est trop élevée, la monothérapie n'est pas suffisamment efficace. Depuis une dizaine d'années, l'arrivée sur le marché d'associations à doses fixes – dont l'objectif est d'incorporer deux agents dotés de modes d'action différents – a permis d'améliorer l'efficacité du traitement, mais il faut tout de même individualiser le choix des agents afin d'offrir à chaque patient une efficacité optimale et une tolérabilité acceptable. L'association la plus récente – le brinzolamide à 1,0 % et le timolol à 0,5 % – semble avoir monté la barre si l'on en juge par le taux élevé de satisfaction des patients à l'égard de leur traitement et par l'efficacité fiable du traitement dans tous les sous-groupes.

La tolérabilité de l'association brinzolamide/timolol (BT) – laquelle a permis une diminution statistiquement significative de la PIO par rapport au traitement antérieur – a été qualifiée d'«extraordinairement favorable» dans le compte rendu publié récemment de l'étude de phase IV. Près de 90 % des 14 025 patients évalués ont en effet qualifié la tolérabilité de «bonne» ou «très bonne». La proportion de patients qui se sont dits satisfaits de leur traitement s'élevait à 93,4 %, résultat qui sort de l'ordinaire pour une étude d'envergure sur la PIO. Ces résultats de même que la baisse de la PIO associée au traitement durant l'étude sont particulièrement éloquentes, car il s'agit d'une étude de phase IV qui, on le sait, est réalisée dans un contexte de pratique clinique.

Conditions de pratique clinique

Dans un contexte de pratique clinique, l'association BT a conféré une meilleure maîtrise de la PIO que tous les traitements antérieurs analysés, précisent les auteurs. Cette efficacité, couplée à un taux élevé de tolérabilité, est le facteur qui explique la «préférence marquée» qu'ont exprimée les patients pour la nouvelle association, par rapport à leur traitement antérieur.

Réalisée en Allemagne, cette étude de phase IV multicentrique et ouverte visait à déterminer si l'efficacité et l'innocuité de l'association BT se confirmaient au sein d'une vaste population de patients recevant des soins usuels. En tout, 1161 centres ont recruté des patients. La décision de passer à l'association BT incombait toujours au médecin

traitant. La PIO initiale était mesurée avant le changement de traitement, puis de nouveau 4 à 6 semaines plus tard. Outre la PIO, on notait dans un cahier d'observation standard l'âge du patient, le type de glaucome et la raison du changement de traitement. Par ailleurs, on demandait aux patients d'évaluer la tolérabilité de leur traitement antérieur et celle du nouveau traitement à l'aide de qualificatifs prédéterminés.

La PIO initiale moyenne (sous l'effet du traitement antérieur) était de 20,7 mmHg. De 4 à 6 semaines après le changement de traitement, elle avait chuté à 16,8 mmHg, ce qui représente une baisse moyenne de 18,8 % ($p < 0,0001$). Certes, les baisses relatives les plus marquées ont été enregistrées chez les patients qui étaient passés d'une monothérapie à l'association BT, mais la diminution par rapport à la PIO initiale était constante pour tous les traitements antérieurs, même les associations à doses fixes. Par exemple, la PIO moyenne sous brimonidine à 0,2 %/timolol à 0,5 % a chuté de 20,1 mmHg à 17,4 mmHg, et la PIO moyenne sous dorzolamide à 2 %/timolol à 0,5 %, de 18,5 mmHg à 16,5 mmHg. Fait digne de mention, la tolérabilité évaluée par les patients est passée, après la transition à l'association BT, de 32,1 % à 86,5 % et de 29,2 % à 88,9 %, respectivement.

La baisse de la PIO moyenne entre la mesure initiale et la mesure subséquente 4 à 6 semaines plus tard a atteint 1,9 mmHg, 2,7 mmHg et 4,8 mmHg chez les patients qui, avant de passer à l'association BT, recevaient un analogue de la prostaglandine (APG) plus l'association dorzolamide/timolol (DT), l'association brimonidine/timolol ou le timolol seul, respectivement. La variation de la PIO moyenne a aussi été évaluée chez les patients qui, avant de passer au schéma APG + BT, recevaient l'un ou l'autre des schémas suivants : APG + brinzolamide, APG + dorzolamide ou APG + DT (Figure 1).

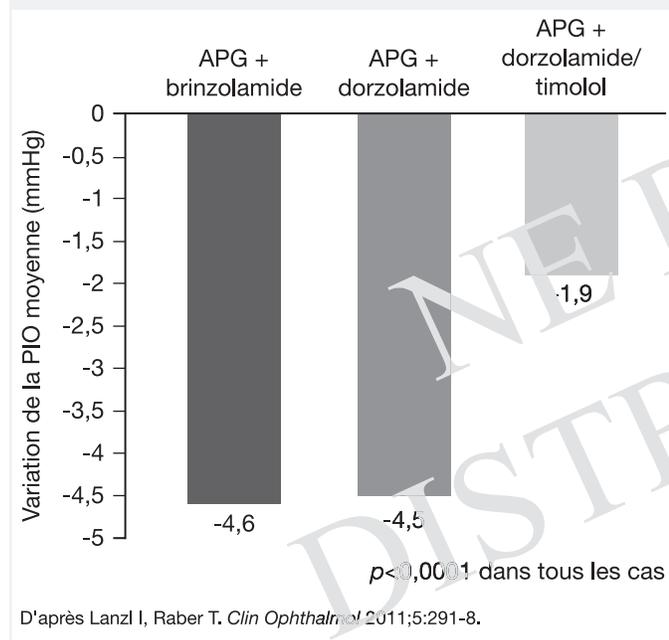
Les auteurs reconnaissent qu'une étude ouverte de ce type n'a pas la rigueur d'une étude à l'insu, mais sa très vaste population, l'absence de critères de sélection et le contexte de soins usuels sont autant de forces qui jouent en sa faveur. Ce contexte a en fait permis de confirmer «l'efficacité et l'innocuité d'un médicament tel qu'utilisé dans la pratique clinique».

Résumé

Les associations à doses fixes que l'on trouve sur le marché, toutes à base de timolol, ont été mises au point pour mieux maîtriser la PIO. La force

de ces associations réside dans leur capacité à abaisser davantage la PIO tout en réduisant les effets indésirables au minimum et en maximisant le bien-être du patient. Fait digne de mention, les sujets d'une étude d'observation sur l'association BT – la plus récente des associations à doses fixes – ont préféré cette dernière à leur traitement antérieur, que ce traitement ait été un agent seul ou une association. Cette préférence tenait probablement à la diminution plus marquée de la PIO couplée à un faible taux d'effets indésirables.

Figure 1. **Variation de la PIO moyenne entre le début de l'étude et 4 à 6 semaines plus tard dans tous les sous-groupes**



Questions et réponses

Les questions et réponses qui suivent sont tirées d'un entretien avec la P^{ce} Ines Lanzl, Département d'ophtalmologie, Université technique de Munich, Allemagne.

Q : À votre avis, la proportion de patients qui sont passés à l'association BT dans cette étude (60 % pour des problèmes de tolérabilité et 30 % pour un manque d'efficacité) est-elle représentative de la pratique clinique?

R : Le manque d'efficacité était la principale raison (54 %) pour laquelle les patients changeaient de traitement [pour passer à cette association]. Comme c'est une étude non interventionnelle, elle est représentative de l'exercice de l'ophtalmologie générale en Allemagne. En général,

nous optons pour des associations à doses fixes si le traitement en cours n'abaisse pas suffisamment la PIO. Cela est aussi vrai pour l'association à doses fixes inhibiteur de l'anhydrase carbonique (IAC)/timolol. La situation était différente lorsque les patients passaient de l'association DT à l'association BT. C'est dans ce contexte que l'on a observé 60 % de changements pour cause d'intolérabilité et 30 % pour cause d'efficacité insuffisante. La formulation différente de chacun des deux agents pourrait y être pour quelque chose. Comme le pH de l'association DT est d'environ 5,7 vs 7,2 pour l'association BT, la sensation de brûlure et les picotements sont plus fréquents sous DT que sous BT (comme l'ont déjà montré d'autres essais cliniques).

Q : Cette répartition diffère-t-elle selon que les patients recevaient d'abord une monothérapie ou une association pour abaisser leur PIO?

R : Je pense que la répartition différerait ne serait-ce que légèrement si on se limitait aux patients qui recevaient déjà une association. Les problèmes de tolérabilité et d'observance l'emporteraient probablement sur le manque d'efficacité en pareil cas. Cela dit, nous n'avons pas analysé la question.

Q : Même si la plupart des patients sont passés à l'association BT pour des raisons de tolérabilité, cette association à doses fixes s'est généralement révélée plus efficace que tous les traitements antérieurs. Vous êtes surprise?

R : Il va de soi que le traitement est généralement plus efficace si vous passez d'une monothérapie à une association à doses fixes. Seuls les analogues de la prostaglandine (APG) ont généralement une efficacité comparable à celle de l'association à doses fixes IAC/timolol. Nous devons toutefois garder à l'esprit que dans une étude non interventionnelle, les médecins ont tendance à recruter des patients chez qui le traitement en cours ne permet pas d'atteindre la PIO cible (souvent, la PIO «initiale» – avant le changement de traitement, donc – est d'environ 20 mmHg). Bref, il est fréquent que la PIO s'améliore lors d'un changement de traitement, ce qui n'est pas toujours le cas dans une étude dont le protocole prévoit deux groupes parallèles ou même, dont le protocole est croisé. Quoi qu'il en soit, une telle étude non interventionnelle nous montre les options à notre disposition et les résultats que nous pourrions obtenir en changeant de médicament.

Q : La préférence vraiment plus marquée des patients pour l'association BT témoigne de la plus grande satisfaction globale des patients vis-à-vis de leur traitement. À votre avis, cette préférence découle-t-elle de la tolérabilité, de l'efficacité, des deux, ou est-il difficile de séparer ces deux choses?

R : La satisfaction des patients à l'égard de leur traitement tient surtout aux différences de tolérabilité. La satisfaction des médecins, en revanche, tient généralement à une combinaison d'efficacité et de tolérabilité/d'observance, car nous avons besoin des deux pour éviter que les patients perdent la vue. □

Pour obtenir la version informatisée de cette publication et, s'il y a lieu, des diapositives connexes, visitez le site www.mednet.ca/2011/mn11-001f.

© 2011 Réseau d'éducation médicale Canada inc. Tous droits réservés. MEDI-NEWS® est un service indépendant de journalisme médical qui fait le point, à des fins éducatives, sur les opinions professionnelles exprimées lors de congrès médicaux et scientifiques du monde entier donnant droit à des crédits de formation et/ou publiées dans des revues médicales dotées d'un comité de lecture. Les vues exprimées sont celles des participants et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. La distribution de la présente publication éducative est possible grâce au financement de l'industrie en vertu d'un accord écrit qui garantit l'indépendance. Tout traitement mentionné dans la présente publication doit être utilisé conformément aux renseignements posologiques en vigueur au Canada. Aucune allégation ou recommandation n'y est faite quant aux produits, aux utilisations ou aux doses à l'étude. Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit ni être distribuée sans le consentement écrit de l'éditeur. L'information contenue dans la présente publication n'est pas destinée à justifier à elle seule les soins à prodiguer à quiconque. Notre objectif est d'aider les médecins et les autres professionnels de la santé à mieux comprendre les tendances actuelles de la médecine. Nous aimerions avoir vos commentaires.

