

LE MÉDICAMENT DU MOIS : Olmésartan Médoxomil (Belsar® ou Olmetec®)

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

RÉSUMÉ : L'olmésartan médoxomil (Belsar®, Olmetec®), développé par le laboratoire Sankyo Pharma et commercialisé en partenariat avec Menarini, est le dernier-né de la déjà longue liste des antagonistes spécifiques des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Son indication est le traitement de l'hypertension artérielle. L'olmésartan médoxomil, prodrogue rapidement hydrolysée en olmésartan, est un agent antihypertenseur dont l'efficacité, dépendante de la dose (de 10 à 40 mg), est rapide. Sa métabolisation ne passe pas par le cytochrome P450, ce qui est un atout intéressant. Il possède une double élimination (biliaire et rénale). Sa longue demi-vie permet une seule administration quotidienne. Les contre-indications et précautions d'usage sont les mêmes que pour les autres sartans. Il a un prix avantageux parmi les autres membres de cette famille. Il exerce aussi une protection cardio-vasculaire et rénale. La dose habituellement recommandée est de 20 mg/jour.

INTRODUCTION

Un nouvel inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II vient d'être admis au remboursement : il s'agit de l'olmésartan médoxomil, commercialisé en partenariat par les firmes Menarini sous le nom de Belsar® et Sankyo Pharma sous le nom de Olmetec®. La molécule a été développée par le laboratoire Sankyo. Ce laboratoire d'origine japonaise avait déjà développé le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le captopril.

POURQUOI UN NOUVEAU SARTAN DANS UNE CLASSE DÉJÀ BIEN FOURNIE EN MOLÉCULES DE CE TYPE ?

L'hypertension artérielle constitue un syndrome affectant de très nombreux patients. La population vieillit et cette hypertension artérielle, dans nos sociétés industrialisées, voit sa prévalence augmenter avec l'âge.

Cette élévation de pression artérielle, très nocive sur le plan cardio-vasculaire, reste dans un nombre important de situations, mal diagnostiquée. Lorsque le diagnostic est posé, le pourcentage de patients traités arrivant à la cible tensionnelle (souvent en dessous de 140/90 mmHg) reste relativement faible. Rappelons qu'en Belgique seulement 30% des patients hypertendus traités atteignent cette cible idéale (1).

L'arrivée sur le marché de médicaments actifs sur les mécanismes impliqués dans l'élévation de la pression artérielle, mais aussi efficaces pour

OLMESARTAN MEDOXOMIL

SUMMARY : Olmesartan medoxomil (Belsar®, Olmetec®) developed by Sankyo Pharma and proposed by Sankyo Pharma but also Menarini is a new angiotensin II AT1 receptor blocker. Its indication is the treatment of hypertension. Olmesartan is indeed an antihypertensive agent with an efficacy dependent on the dose from 10 to 40 mg. It is taken once a day, because of a long duration of action. This prodrug has a dual elimination pathway (biliary and renal). The contraindications are the same as for the other sartans. One of its main advantage, besides its rapidly observed efficacy to lower high blood pressure, is its relatively low cost within this family. It has also cardiovascular and renal protective effects. The recommended usual dosage is 20 mg/day.

KEYWORDS : Hypertension - Olmesartan - Angiotensin II AT1 receptor blocker

limiter les complications cardio-vasculaires, est intéressante. Si ce médicament est, par ailleurs, bien toléré, on peut espérer une meilleure observance au traitement et, donc, une plus grande chance de succès thérapeutique. Par ailleurs, ce type de médicament recherché protège les organes cibles de l'hypertension artérielle de l'action délétère de l'angiotensine II (2).

L'olmésartan médoxomil s'inscrit dans cette ligne. Cette molécule a, en effet, une haute affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il possède une longue demi-vie, un rapport vallée/pic important, une efficacité antihypertensive remarquable, déjà significative après 2 semaines, et des effets secondaires limités (3).

L'olmésartan a été approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Le tableau I reprend, outre le coût pour une dose standard et une dose élevée de médicament, les caractéristiques des différents sartans actuellement disponibles dans le commerce en Belgique (4, 5).

PASSONS EN REVUE LES CARACTÉRISTIQUES DE CETTE NOUVELLE MOLÉCULE

L'olmésartan médoxomil est un inhibiteur compétitif et sélectif de nature non peptidique de l'action de l'angiotensine II sur son récepteur AT1.

Il s'agit d'un méthylester d'olmésartan, c'est-à-dire une prodrogue qui, après administration orale, est rapidement hydrolysée au niveau de l'intestin en olmésartan, la substance active.

Dans plusieurs modèles animaux, l'olmésartan médoxomil montre un effet antihypertenseur de longue durée, rapidement installé, équivalent à celui du candesartan cilexétel, mais 30 fois plus puissant que celui du losartan.

(1) Docteur en Médecine, Chargé de cours, Chef de Service de Néphrologie, CHU Liège.

(2) Docteur en Médecine, Professeur, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition, Maladies Métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, CHU Liège.

TABLEAU I. TABLEAU COMPARATIF DES DIFFÉRENTS SARTANS DISPONIBLES EN BELGIQUE (ADAPTÉ DE 4)

	ATACAND	TEVETEN*	APROVEL**	COZAAR LOORTAN	DIOVANE	MICARDIS*** KINZALMONO	BELSAR OLMETEC
	Candesartan cilexétil	Eprosartan	Irbésartan	Losartan Potassium	Valsartan	Telmisartan	Omésartan médoxomil
Prodrogue	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui
Biodisponibilité (%)	42%	15%	70%	33%	25%	43%	26%
Elimination	Rénale (60%) Biliaire (40%)	Biliaire (90%) Rénale (10%)	Biliaire (80%) Rénale (20%)	Biliaire (70%) Rénale (30%)	Biliaire (70%) Rénale (30%)	Biliaire (98%)	Biliaire (60%) Rénale (40%)
Demi-vie (heures)	9	5-7	11-15	6-9	9	24	10-15
Dose journalière recommandée (mg)	4-16	600	150-300	50-100	80-160	40-80	20-40
Métabolisation par le cytochrome P450	Non	Non	Oui (CYP 2C9)	Oui	Non	Oui	Non
Prix/boîte de 98 c. si disponible en €	77,34	68,26	103,37	119,95	94,03	94,03	76,96
Prix dose standard quotidienne	8 mg 0,66	600 mg 0,70	150 mg 1,09	50 mg 0,77	80 mg 0,77	40 mg 1,09	20 mg 0,66
Prix dose élevée	16 mg 0,79	-	300 mg 1,05	100 mg 1,22	160 mg 0,96	80 mg 0,96	40 mg 0,79

* TEVETEN : dose recommandée unique de 600 mg.
** APROVEL 150 : boîte de 28 c.
*** MICARDIS-KINZALMONO 40 mg : boîte de 28 c.

ETUDE DE PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ L'HOMME

L'olmésartan médoxomil est donc rapidement métabolisé, après administration orale, en olmésartan. Il est excrété par deux voies : 60% par la voie hépato-biliaire et 40% par la voie rénale. Lors de l'administration répétée, il n'y a pas d'accumulation. La biodisponibilité absolue est de 25,6% après l'administration orale et non influencée par les repas. Le temps moyen pour arriver à la concentration plasmatique maximale est de 1 à 2 heures et la moyenne de demi-vie d'élimination est de 10 à 15 heures; elle est indépendante de la dose. L'olmésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%).

Des études ont été menées tant chez les patients âgés de 65 à 75 ans que chez les sujets de plus de 75 ans (6). La concentration maximale de la substance active est identique chez les sujets de moins de 75 ans et chez les sujets plus jeunes. Au-delà de 75 ans, cependant, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est plus élevée que celle des sujets plus jeunes. Même s'il n'y a pas d'effet secondaire signalé, il est recommandé de ne pas aller au-delà d'une posologie journalière de 20 mg chez le sujet âgé.

La pharmacocinétique chez les patients avec atteinte rénale a aussi été étudiée (6). Après administration unique ou répétition des administrations orales, il a été constaté la nécessité d'ajuster les posologies chez les patients ayant

une clairance de créatinine entre 60 et 20 ml/min, la dose ne devant pas dépasser 20 mg/jour. Lorsque l'atteinte rénale est plus sévère, l'administration d'olmésartan n'est pas recommandée.

Une étude a également été réalisée chez des patients avec atteinte hépatique (6). Dans cette situation, il y a augmentation de l'excrétion urinaire d'olmésartan pour compenser le déficit de la voie d'excrétion hépato-biliaire, ce qui limite l'accumulation de la substance qui pourrait donc être administrée lorsque l'atteinte hépatique n'est pas trop sévère. Cependant l'expérience n'étant pas très large, il n'est pas actuellement recommandé d'utiliser cette molécule en cas de problème hépatique.

L'olmésartan n'a pas ou très peu d'effets inhibiteurs sur le cytochrome P450. Il est donc peu vraisemblable que cette substance produise des interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments passant par ce système enzymatique.

L'administration du médicament peut se faire indépendamment de la prise d'aliments et l'absorption n'est pas influencée par la prise d'anti-acides. Il n'y a pas d'interférences avec la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique d'un anticoagulant oral comme la warfarine et il n'y a pas de changement de la pharmacocinétique de la digoxine.

La pharmacocinétique d'autres médicaments antihypertenseurs comme l'hydrochlorothiazide, l'amlodipine, l'aténolol, celle d'un antidiabétique oral comme le glibenclamide ou d'une statine comme la pravastatine n'est pas significativement influencée par l'olmésartan. Rappelons que l'usage de lithium contre-indique la prescription d'olmésartan (comme celles des autres sartans d'ailleurs) en raison d'une élévation (réversible) des concentrations sériques de lithium et d'un accroissement de sa toxicité potentielle.

ETUDE DE LA RELATION DOSE-EFFETS ANTIHYPERTENSEURS CHEZ DES SUJETS HYPERTENDUS

L'efficacité de cette molécule antihypertensive a été testée à doses progressivement croissantes de 2,5 à 80 mg/jour en prise unique. Le rapport d'efficacité "vallée/pic" antihypertensive montre des valeurs frôlant l'unité pour 10 et 20 mg et dépassant 0,80 pour des doses supérieures.

Par rapport à des substances placebo, l'effet dans l'abaissement de pression artérielle, tant systolique que diastolique, a été dose-dépendant jusqu'à 40 mg d'olmésartan (7). En moyenne, pour une posologie de 20 mg, la diminution de pression artérielle, après soustraction de l'effet placebo, a été de 9 mmHg pour la systolique et 4,5 mmHg pour la diastolique.

Pour une dose de 10 mg, l'effet sur l'abaissement de pression artérielle a été de 8 mmHg pour la systolique et 4 mmHg pour la diastolique et pour la posologie élevée de 40 mg, ces diverses modifications vers la baisse de pression artérielle ont été respectivement de 11 et 6 mmHg.

Des études ont été effectuées à 1 an et ont montré le maintien de l'effet antihypertenseur tout au long de cette période de surveillance. L'effet, comme avec tout autre antagoniste de

l'angiotensine II, s'avère moindre chez les sujets de race noire. La dose initiale généralement recommandée est de 10 mg/jour. Cette posologie sera le plus souvent augmentée à 20 mg voire, si nécessaire, soit à 40 mg, soit maintenue à 20 mg, mais en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide.

COMPARAISON DE L'EFFET ANTIHYPERTENSEUR AVEC D'AUTRES MOLÉCULES ACTIVES

L'olmésartan, à la dose de 20 mg/jour, a la particularité d'offrir un abaissement de pression artérielle significativement plus important après deux semaines de traitement par rapport au losartan 50 mg, valsartan 80 mg ou irbésartan 150 mg/jour (fig. 1). Cette différence se maintient à 4 semaines, moment où l'effet maximal d'efficacité de ces molécules antihypertensives commence à être observé (8). Il en est de même dans les comparaisons avec le captopril (9).

Par contre, l'efficacité antihypertensive apparaît fort similaire à celle de l'aténolol 100 mg, de la félodipine 10 mg ou de l'amlodipine 5 mg/jour (10).

Les récents résultats de l'étude VALUE (11, 12) ont montré de nombreuses complications cardio-vasculaires survenues précocement lors du changement thérapeutique antihypertenseur chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire; de plus, l'amlodipine s'avère plus efficace comme agent antihypertenseur et, en corollaire, comme meilleur protecteur cardio-vasculaire que le valsartan dans les premières semaines de ce changement thérapeutique. Au vu de ces observations, compte tenu de sa plus grande rapidité d'action, l'olmésartan pourrait peut-être apporter un plus dans cette phase critique de prise en charge.

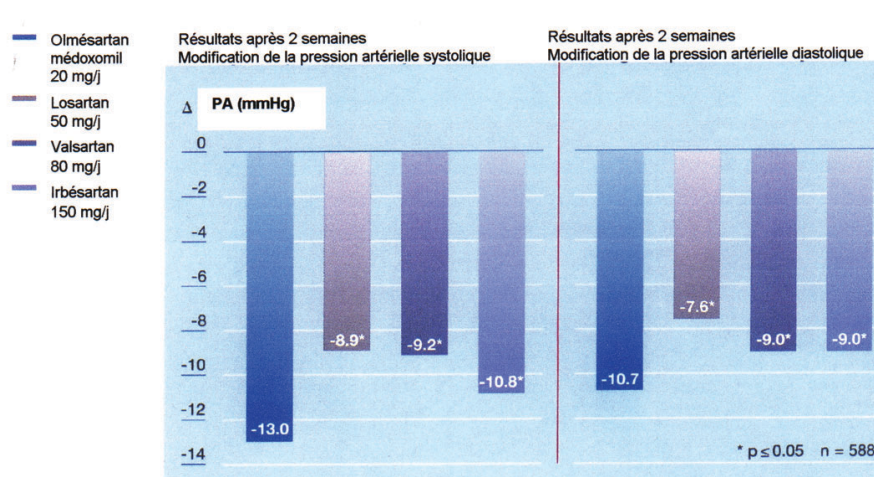


Fig. 1 : Efficacité à 2 semaines de différents antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (adapté de 8)

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires ne voient pas leur fréquence augmenter avec la posologie par rapport au placebo. Comparé à ce dernier, l'olmésartan n'a pas plus fréquemment entraîné de céphalées, de toux ou de problèmes hépato-biliaires. Relevons cependant quelques plaintes digestives, une incidence légèrement plus élevée d'hyperkaliémie, d'hyperuricémie, d'hypertriglycéridémie, d'élévation de créatinine-phosphokinase et d'hypotension dans le contexte de la prise d'olmésartan. Ces effets secondaires étaient légers dans la majorité des cas. L'hyperkaliémie peut être plus significative lors de toute administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ce dernier traitement majeure le risque d'insuffisance rénale, notamment lorsque le débit sanguin rénal est bas (situation de déshydratation absolue ou relative comme dans la décompensation cardiaque).

PROTECTION DES ORGANES CIBLES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Comme avec la plupart des sartans, diverses études ont été menées ou planifiées pour vérifier l'efficacité dans la protection au niveau cardiaque, rénal et cérébral, c'est-à-dire les organes les plus souvent atteints dans l'hypertension artérielle, en comparant l'olmésartan à d'autres traitements antihypertenseurs ou d'autres antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

Chez l'animal, il a été démontré que l'olmésartan a des effets bénéfiques dans la protection et la prévention de la néphropathie, de l'infarctus du myocarde ou de la décompensation cardiaque et dans la protection contre le développement de changements vasculaires athéroscléreux.

Chez l'homme, un certain nombre d'études sont terminées, d'autres sont toujours en cours pour tester l'efficacité de l'olmésartan dans diverses pathologies (néphropathie diabétique, problème vasculaire) ou pour démontrer certaines propriétés anti-inflammatoires.

En ce qui concerne la prévention de la néphropathie diabétique, relevons l'étude ROADMAP, pour "Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria study", dont le protocole a été dévoilé lors du récent congrès de la Société Européenne de Cardiologie à Munich. Il s'agit d'une étude multicentrique prospective de prévention tant de la microalbuminurie que des complications cardio-vasculaires par un traitement précoce par 40 mg d'olmésartan *versus* placebo chez 4.400 patients diabétiques de type 2 présentant au départ une normo-albuminurie, mais un facteur de risque additionnel au diabète.

Les résultats de cette étude porteront sur un suivi de minimum 5 années, et ne doivent pas être connus avant 2012.

Une autre étude, à visée anti-inflammatoire, dénommée EUTOPIA ("European Trial on Olmesartan and Pravastatin Inflammation and Atherosclerosis") est terminée (13). L'athérosclérose est une maladie chronique inflammatoire vasculaire. Un des indicateurs de cette micro-inflammation est la CRP hautement sensible (hsCRP). L'angiotensine a des effets pro-inflammatoires. Cette étude utilisait une statine (pravastatine) et de l'olmésartan chez des patients hypertendus avec une CRP hautement sensible augmentée au-delà de 3 mg/l. Le traitement durait 12 semaines. Les six premières semaines, les patients recevaient soit de l'olmésartan 20 mg, soit un placebo. Les six semaines suivantes, ils se voyaient prescrire en outre de la pravastatine. Il a été constaté que l'olmésartan réduisait, contrairement au placebo, cette CRP hautement sensible avec en parallèle une action favorable sur le TNF alpha, l'interleukine-6 et la protéine attirant les monocytes (MCP-1). L'association avec la pravastatine n'a pas eu d'effets additionnels. Dans le groupe placebo + pravastatine seule, il n'y a pas eu de changement hormis l'abaissement attendu du LDL cholestérol.

Une autre étude est actuellement en cours, l'étude MORE (Multicenter Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation). Elle concerne des patients hypertendus souffrant de complications cardio-vasculaires avec éventuellement un diabète ou une hypertrophie ventriculaire gauche, une ischémie à l'électrocardiogramme ou un tabagisme. Les patients reçoivent soit de l'olmésartan 20 mg, soit de l'aténolol 50 mg. Après quatre semaines, la posologie est doublée si la pression artérielle reste au-dessus de 140/90 mmHg. La durée de l'étude est de deux ans. Il est possible d'ajouter en cours d'étude de l'hydrochlorothiazide pour maintenir la pression artérielle la plus normale possible. L'objectif de cette étude est d'étudier l'influence des 2 types d'antihypertenseurs sur l'épaisseur intima média et sur l'évolution des plaques d'athérosclérose étudiées par ultrasons en même temps que sur l'efficacité antihypertensive.

En ce qui concerne cette efficacité antihypertensive, une étude est actuellement en cours : l'étude OLMEBEST veut apprécier l'efficacité et la sécurité de l'olmésartan dans l'abaissement de la pression artérielle chez les patients avec hypertension légère à modérée (pression diastolique oscillant entre 90 et 110 mmHg au départ) (14). Il s'agit d'une étude multicentrique européenne qui tend à valider des données déjà publiées en Allemagne sur un plus petit nombre de sujets. L'objectif primaire est d'apprécier le

changement de pression artérielle après 8 à 12 semaines de traitement. L'objectif secondaire est de déterminer le pourcentage de répondeurs dans la période précoce (2, 4, 8 et 12 semaines de traitement).

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité à la substance active, la sténose bilatérale des artères rénales, la grossesse (à partir du deuxième trimestre), l'allaitement ou l'obstruction des voies biliaires constituent des situations de contre-indication formelle.

COÛT DU MÉDICAMENT PAR COMPRIMÉ

L'olmésartan est un des sartans les moins coûteux sur le marché à charge de la Sécurité Sociale (tableau I).

EN CONCLUSION

L'hypertension artérielle constitue une pathologie avec des conséquences redoutables sur le plan cardio-vasculaire. Tout nouveau traitement antihypertenseur est le bienvenu pour améliorer la prise en charge et, peut-être, réduire davantage les complications.

L'olmésartan médoxomil constitue un nouvel inhibiteur spécifique des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il est efficace pour tous les degrés de sévérité de l'hypertension artérielle. Il est rapidement actif; après 15 jours on observe déjà une différence significativement plus importante par rapport à des molécules concurrentes. Il est aussi efficace que les antagonistes calciques.

La dose optimale est de 20 mg 1 fois par jour après un démarrage proposé à 10 mg par jour. Cette dose peut être portée à 40 mg chez les patients non encore bien contrôlés avec 20 mg ou, comme alternative, la dose de 20 mg peut être associée à de l'hydrochlorothiazide. Chez les sujets plus âgés ou présentant une atteinte rénale modérée, 20 mg pourraient être la dose maximale.

Ce traitement est généralement bien toléré. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique significative avec d'autres médicaments, notamment ceux métabolisés par le cytochrome P450. L'olmésartan médoxomil présente les mêmes contre-indications que les autres sartans.

Au vu de son profil intéressant d'efficacité antihypertensive, de sa bonne tolérance et de sa longue demi-vie, l'olmésartan rejoint pour beaucoup les critères d'un agent antihypertenseur idéal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM.— Qualité de la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pouvons-nous, devons-nous faire mieux? *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 4, 202-206.
2. Goodfriend T, Elliott M, Catt K.— Angiotensin receptors and their antagonists. *Drug Therapy*, 1996, **334**, 1649-1654.
3. Brunner H, Laeis P.— Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. *J Hypertens*, 2003, **21** (suppl 2), S43-S46.
4. Burnier M, Brunner H.R.— Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*, 2000, **355**, 637-645.
5. Kirch W. et al.— Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest*, 2001, **31**, 698-706.
6. Van Bergmann K, Laeis P, Püchler K, et al.— Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J Hypertens*, 2001, **19** (S1), S33-S40.
7. Brunner H, Nussberger J.— Relevance of clinical pharmacological models for the evaluation of therapeutic dose range of an AT1-receptor antagonist. *J Hypertens*, 2001, **19** (suppl 1), S15-S20.
8. Oparil S, Williams D, Chrysant S, et al.— Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens*, 2001, **3**, 283-291.
9. Stumpe KO, Ludwig M.— Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*, 2002, **16** (suppl 2), S24-S28.
10. Chrysant SG, Marbury TG, Robinson TD.— Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertension*, 2003, **17**, 425-432.
11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al.— Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, *Published on line*, 2004, **363**, 2022-2031.
12. Weber M, Julius S, Kjeldsen S, et al.— Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet*, *Published on line*, 2004, **363**, 2049-2051.
13. Fliser D, Buchholz K, Haller H, et al.— Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*, 2004, **110**, 1103-1107.
14. OLMEBEST-Studie.— Schnelle und effektive Blutdrucksenkung mit Olmesartan. *Der Internist*, 2004, **1**, 117-118.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.