

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ D'INDAPAMIDE 1,5 mg COMPRIMÉ ENROBÉ À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

R. ASMAR

RÉSUMÉ

But : En accord avec les recommandations internationales sur la nécessité de diminuer les doses des antihypertenseurs, une faible dose (1,5 mg) d'indapamide, comprimé enrobé à libération prolongée (LP), a été développée dans le but d'optimiser le rapport efficacité/sécurité tout en conservant une seule administration quotidienne. Le but de ce travail est d'évaluer le bénéfice obtenu par la synthèse des résultats de deux essais cliniques de méthodologie similaire. **Patients et méthodes :** Les essais européens, randomisés en double-aveugle ont été réalisés sur un total de 690 patients hypertendus ; le premier essai était réalisé chez 285 patients traités 2 mois et le deuxième essai chez 405 patients traités 3 mois ; le deuxième essai était prolongé de 9 mois en ouvert pour avoir un suivi d'un an avec la mesure de la pression artérielle clinique et ambulatoire. A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient en moyenne, selon l'étude : âge de 53 et 57 ans, 44 et 57 % d'hommes, pression artérielle diastolique (PAD) : 100,6 et 102,5 mmHg, pression artérielle systolique (PAS) : 161,0 et 164,5 mmHg. **Résultats :** La première étude de recherche de dose a démontré l'efficacité antihypertensive d'indapamide 1,5 mg LP ; la seconde étude a révélé l'équivalence d'efficacité avec la forme à libération immédiate d'indapamide 2,5 mg et une réduction de plus de 50 % du nombre de patients présentant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l ; l'étude à long terme a permis de vérifier l'absence d'échappement thérapeutique. Les données de sécurité clinique ont contrôlé la neutralité glucidique et lipidique d'indapamide. **Conclusion :** Indapamide 1,5 mg comprimé enrobé à libération prolongée présente un rapport efficacité antihypertensive/sécurité optimisé, en accord avec les recommandations internationales d'utilisation de faibles doses d'antihypertenseurs et des diurétiques en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle. – Diurétique. – Indapamide. – Mesure ambulatoire de la pression artérielle. – Rapport Vallée/Pic.

SUMMARY

Efficacy and safety results of indapamide 1.5 mg sustained release coated tablet in the treatment of hypertension. – Objective : In line with international recommendations concerning the need to decrease the doses of antihypertensives, a low dose form (1.5 mg) of indapamide, sustained release coated tablet (SR), has been developed in order to optimize the efficacy-safety ratio while maintaining a once daily dosage. The objective of this study was to evaluate the benefit obtained by reviewing the results of two clinical trials conducted according to a similar methodology. **Patients and methods :** European randomized double-blind trials were conducted in a total of 690 hypertensive patients. The first trial was conducted in 285 patients treated for 2 months and the second trial was conducted in 405 patients treated for 3 months. The second study was extended to 9 months under open-label conditions in order to obtain a follow-up of one year with clinical and ambulatory blood pressure monitoring. The average patient characteristics on inclusion were, in the two studies : age : 53 and 57 years, 44 % and 57 % of men, diastolic blood pressure (DRP) : 100.6 and 102.5 mmHg, systolic blood pressure (SBP) : 161.0 and 164.5 mmHg. **Results :** The first dose-ranging study demonstrated the antihypertensive efficacy of indapamide 1.5 mg SR ; the study second confirmed the equivalent efficacy with the 2.5 mg immediate release form of indapamide and a greater than 50 % reduction of the number of patients presenting a serum potassium less than 3.4 mmol/l. The long-term study verified the absence of therapeutic escape. Clinical safety data assessed the absence of effects of indapamide on carbohydrate and lipid metabolism. **Conclusion :** indapamide 1.5 mg sustained release coated tablet presents an optimized antihypertensive efficacy/safety ratio in line with international recommendations concerning the use of low-dose antihypertensives and diuretics as first-line treatment for hypertension.

KEY-WORDS : Hypertension. – Diuretic. – Indapamide ambulatory blood pressure monitoring. – Trough/Peak ratio.

Service de Médecine Interne, Hôpital Broussais, 75014 PARIS (France).

Tirés à part : Pr R. Asmar, Service de Médecine Interne, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 PARIS (France).

Reçu le 31 mars 1998.

INTRODUCTION

Les diurétiques sont à ce jour l'un des traitements antihypertenseurs à avoir démontré une efficacité à long terme dans la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire, notamment chez le sujet âgé [1-3]. C'est pourquoi ils sont recommandés par les instances scientifiques et réglementaires en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Celles-ci recommandent d'une part l'utilisation de faibles doses afin d'atteindre un meilleur rapport efficacité/sécurité [4, 5], et d'autre part une couverture sur l'ensemble du nyctémère, vérifiée par un rapport Vallée/Pic (V/P) conforme aux valeurs recommandées [6].

Indapamide, un diurétique apparenté aux thiazidiques, a démontré son efficacité antihypertensive à la dose de 2,5 mg en comprimé à libération immédiate (LI) par des études contrôlées versus placebo et produits de référence [7]. Son activité antihypertensive est principalement en rapport avec une diminution des résistances périphériques totales et artériolaires [8] et une amélioration de la compliance artérielle ; elle s'accompagne d'une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche [9, 10], et du respect du métabolisme lipidique [11] et glucidique [12].

Dans le but d'optimiser le rapport efficacité/sécurité conformément aux recommandations internationales, une faible dose (1,5 mg) d'indapamide comprimé enrobé à libération prolongée a été développée.

DONNÉES GALÉNIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

La nouvelle forme galénique d'indapamide est un comprimé composé d'une matrice hydrophile à base de méthylhydroxypropylcellulose de forte viscosité qui permet une libération ralentie sur 24 heures du principe actif avec une fluctuation très limitée des variations des concentrations sanguines après administrations répétées (réduction d'un facteur 4 du coefficient de fluctuation : $39,6 \pm 27,2$ % et $161,1 \pm 34,2$ respectivement pour indapamide 1,5 mg à libération prolongée (LP 1,5) et indapamide 2,5 mg à libération immédiate (LI 2,5) ; il en résulte un profil cinétique en plateau pendant l'intervalle séparant 2 prises consécutives. Pour une posologie d'un comprimé par jour, indapamide 1,5 mg comprimé enrobé à libération prolongée, présente un profil à l'état d'équilibre atteint en 7 jours chez 12 volontaires sains [13] qui se caractérise par une réduction importante, demeurant significative après correction en fonction des doses, de la surface sous la courbe des concentrations sanguines d'indapamide

(1726 ± 458 et 1089 ± 310 ng/ml.h respectivement pour LI 2,5 et LP 1,5) et de la concentration maximale (C_{max} : $153,8 \pm 35,1$ et $58,1 \pm 20,2$ ng/ml respectivement pour LI 2,5 et LP 1,5), sans modification de la concentration minimale (C_{min} de l'ordre de 40 ng/ml pour les deux formes d'indapamide). Cette nouvelle forme galénique permet le maintien sur une période prolongée de concentrations sanguines proches de la C_{max} , (t_{75} % de l'ordre de 16 heures, temps correspondant à 75 % de la C_{max}). Le ralentissement de la vitesse d'absorption (t_{max} retardé : $0,8 \pm 0,1$ et 11 ± 7 heures respectivement pour LI 2,5 et LP 1,5) et la diminution de la C_{max} ($153,8 \pm 35,1$ et $58,1 \pm 20,2$ ng/ml respectivement pour LI 2,5 et LP 1,5) s'accompagnent de l'écrêtement des pics plasmatiques (fig. 1 a, b). L'ensemble de ces résultats pharmacocinétiques peut être considéré comme positif en termes d'efficacité (C_{min}), de durée d'action (t_{75} %) et de tolérance (C_{max} et coefficient de fluctuation). Les autres propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques connues d'indapamide à libération immédiate 2,5 mg restent valables pour indapamide LP 1,5 mg, c'est-à-dire : une absorption intestinale complète, une biodisponibilité proche de 100 %, une liaison aux protéines plasmatiques de 79 %, une liaison forte et réversible avec l'anhydrase carbonique érythrocytaire, une demi-vie d'élimination comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures), une élimination essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs et une pharmacocinétique linéaire.

Aucune interaction significative n'a été observée avec l'alimentation et certains médicaments, notamment : les antiacides (alumine, magnésie), les glucosides cardiotoniques (digoxine), les anticoagulants (warfarine), les bêtabloquants (aténolol) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (péridopril). Chez l'insuffisant rénal, les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés.

PATIENTS ET MÉTHODES

Schéma des études

Deux études européennes dont le protocole a été approuvé par le Comité d'Éthique de chacun des pays participants (France, Italie, Grande Bretagne, Belgique et Espagne), ont été réalisées afin d'obtenir des données sur l'acceptabilité et l'efficacité à court et long terme d'indapamide LP 1,5.

• *Un premier essai de recherche de dose, d'une durée de 2 mois de traitement versus placebo et versus indapamide LI 2,5 mg, avait pour objectif le choix d'un dosage adapté en recherchant une diffé-*

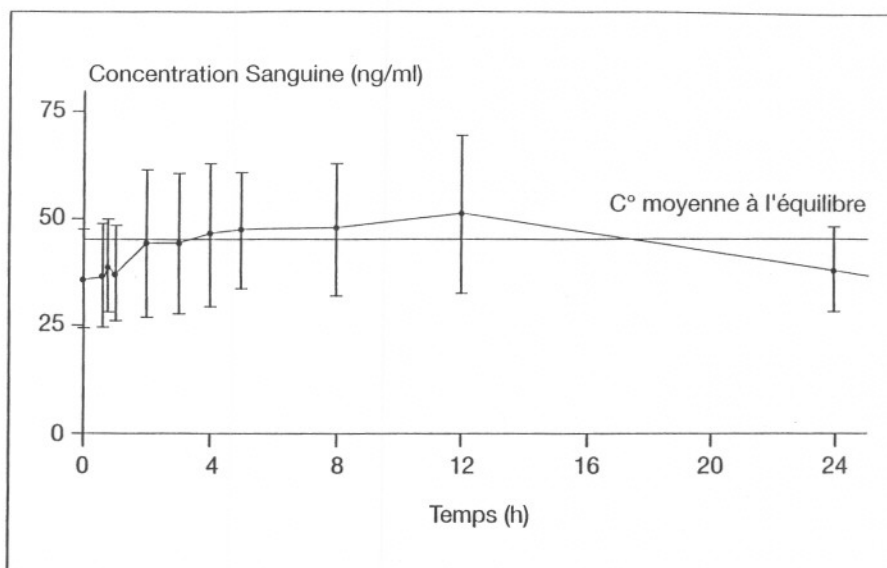


Fig. 1a. – Indapamide 1,5 mg comprimé enrobé à libération prolongée.
Concentrations sanguines à l'état d'équilibre après prise d'un comprimé enrobé à libération prolongée (dosages effectuées le 7^e jour après prise quotidienne d'un comprimé pendant 6 jours chez 12 sujets volontaires sains).

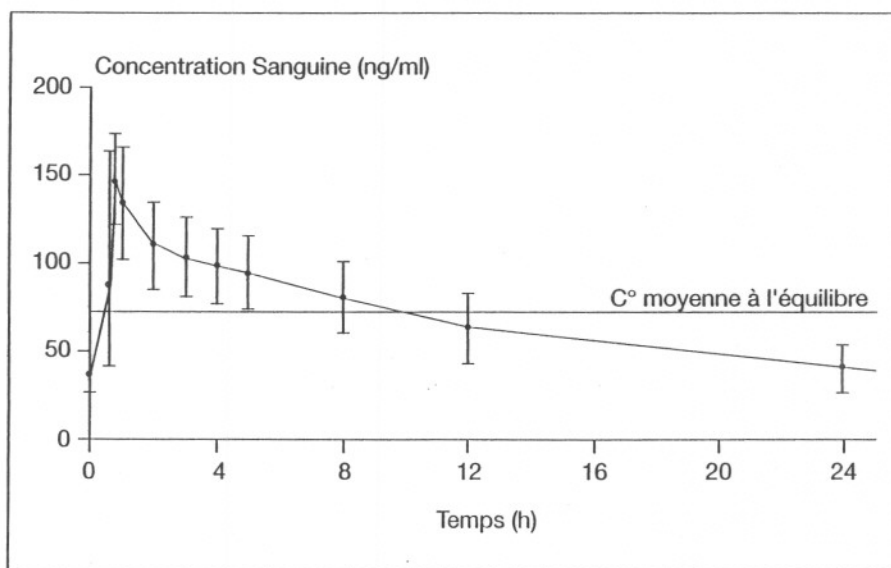


Fig. 1b. – Indapamide 2,5 mg comprimé à libération immédiate.
Concentrations sanguines à l'état d'équilibre après prise d'un comprimé à libération immédiate (dosages effectuées le 7^e jour après prise quotidienne d'un comprimé pendant 6 jours chez 12 sujets volontaires sains).

rence d'efficacité entre les doses de 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg d'indapamide LP. Cet essai a déjà fait l'objet d'une publication [14].

• *Un deuxième essai d'équivalence*, d'une durée de 3 mois de traitement, avait pour objectif de démontrer (a) l'équivalence d'efficacité entre indapamide LI 2,5 mg et indapamide LP 1,5 mg et (b) la

meilleure acceptabilité d'indapamide LP 1,5 mg versus indapamide LI 2,5 mg sur la kaliémie. En outre, *une prolongation de 9 mois, en ouvert*, de l'étude d'équivalence a été réalisée pour fournir des informations concernant l'acceptabilité et l'efficacité à long terme d'indapamide LP 1,5 mg [15, 16].

La même méthodologie était utilisée pour les deux études : après une période de pré-inclusion d'un mois sous placebo conduite en simple aveugle (visite de sélection M-1), les patients hypertendus étaient randomisés en groupes parallèles (visite d'inclusion M0) et recevaient en double aveugle l'un des traitements indiqués ci-dessus, pendant 2 mois dans l'étude de recherche de dose et 3 mois dans l'étude d'équivalence. A la fin de l'étude d'équivalence, une étude à long terme (suivi ouvert de 9 mois) était proposée aux patients dont la PADc était < 95 mmHg.

Patients

Des patients ambulatoires, âgés de 18 à 70 ans, étaient éligibles après une période placebo d'un mois s'ils présentaient une hypertension artérielle essentielle légère à modérée, définie par une pression artérielle diastolique clinique en position couchée (PADc) entre 95 et 114 mmHg inclus, un consentement conforme à la réglementation en vigueur, une observance pour la prise de placebo > 80 % (comptage de comprimés) et une kaliémie > 3,5 mmol/l.

Mesure de la pression artérielle

Mesure de la pression artérielle clinique

La PA était mesurée à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, au repos après 10 minutes de repos conformément aux recommandations de l'OMS ; la moyenne de 3 mesures était prise en compte. Les mesures ont été effectuées à toutes les visites, le matin 24 heures après la dernière prise médicamenteuse. La phase I des bruits de Korotkoff était considérée pour la détermination de la pression artérielle systolique (PAS) et la phase V pour la PAD.

Mesure de la pression artérielle ambulatoire

Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pendant 24 heures était réalisée le dernier jour de la période de pré-inclusion et le dernier jour de la phase active de traitement. Les appareils (Spacelabs 90207 ou Novacor Diasys 200 R) étaient posés entre 8 h 00 et 10 h 00, un jour d'activité normale, et étaient programmés pour des intervalles de mesure de 15 minutes durant la période de jour (6 h 00-22 h 00) et de 30 minutes en période de nuit (22 h 00-6 h 00).

Un contrôle de qualité des enregistrements était réalisé sur les critères suivants : respect de l'heure de pose, 24 heures d'enregistrement, élimination des valeurs aberrantes non justifiées sur le plan clinique (PAD > PAS, PAD < 40 mmHg ou > 140 mmHg, PAS < 50 mmHg ou > 240 mmHg), au moins 80 % de mesures validées et pas plus d'une tranche horaire manquante. Les rapports vallée/pic

étaient calculés pour la PAD et la PAS par : moyennage des valeurs de PA sur des intervalles de 2 heures, à partir des données individuelles et de groupe, soustraction de l'effet placebo, identification du pic de l'effet par le nadir de la pression artérielle de jour (à l'exception des 2 premières heures après la pose), et identification de la vallée de l'effet 23 à 24 heures après la pose du moniteur.

Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel SAS (SAS version 6.08, Institute, North Carolina, USA) sur les données validées par une double saisie indépendante (logiciel Clintrial). Le critère principal d'efficacité était la variation de la PADc, mesurée en clinique 24 heures après la prise du traitement, entre la dernière valeur sous traitement et la valeur de base (intention de traiter). Pour l'étude d'équivalence, un critère principal additionnel, de sécurité, a été défini : le pourcentage de patients ayant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l. L'évaluation de l'efficacité antihypertensive par la MAPA (critère d'évaluation secondaire) était réalisée de façon exploratoire dans les deux études dans la population « per protocol ».

Dans l'étude de recherche de dose, le nombre de patients nécessaire était 200 pour mettre en évidence une différence de réduction de PADc de 10 mmHg (mesure clinique) entre le placebo et les groupes traités. Une analyse de variance en intention de traiter sur la variation des moyennes tensionnelles cliniques, suivie d'un test de Newman-Keuls en cas d'effet traitement significatif a été réalisée. Les variations diurnes, nocturnes et sur 24 heures des pressions artérielles ambulatoires ont été comparées avec une analyse de covariance per protocol prenant en compte les valeurs d'inclusion, suivie d'une procédure d'Holm's en cas d'effet significatif.

Dans l'étude d'équivalence, une approche correspondant au « two-one - sided test procedure » a été réalisée avec un risque $\alpha = 2,5\%$ [17] ; le nombre de patients nécessaire a été estimé à 300. L'équivalence était conclue sur la base d'une différence observée de réduction tensionnelle intergroupe d'au plus 2 mmHg pour la PAD (l'intervalle de confiance à 95 % (IC) de cette différence devant lui-même être compris entre ± 5 mmHg), et au plus 4 mmHg pour la PAS (avec un IC 95 % compris entre $\pm 9,5$ mmHg). La même analyse a été appliquée aux mesures ambulatoires, mais en per protocol. Les variables qualitatives étaient analysées dans les deux études à l'aide d'un test de Chi².

Pour le suivi à long terme de l'étude d'équivalence, une analyse descriptive de tous les patients traités était réalisée. Une analyse de Kaplan Meier était effectuée afin d'étudier le temps d'apparition

pour la première fois de l'un des événements suivants : 1) la survenue d'une PAD > 90 mmHg, 2) la survenue d'une baisse d'une kaliémie < 3.4 mmol/l.

RÉSULTATS

Population étudiée

Au total, 839 patients ont été sélectionnés au cours des études de recherche de dose (364 patients) et d'équivalence (475 patients). Six cent quatre vingt dix (690) patients ont été inclus : 285 dans l'étude de recherche de dose et 405 dans l'étude d'équivalence. Aucun patient n'a été perdu de vue. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau I. Dans l'étude de recherche de dose, deux cent soixante huit (268) patients ont terminé l'essai et 17 ont arrêté prématurément l'étude : 4 patients pour déviation majeure, 1 pour hypertension artérielle sévère (placebo), 3 pour cause non liée au traitement et 9 pour événements indésirables, décrits ci-après dans le paragraphe sécurité. Dans l'étude d'équivalence, trois cent quatre vingt et un (381) patients ont terminé l'essai et 24 patients ont arrêté prématurément l'étude : 2 patients inclus à tort, 10 patients pour des motifs sans lien avec le traitement de l'étude (LP 1,5 mg : 4 et LI 2,5 mg : 6), et 12 patients pour événements indésirables (LP 1,5 mg : 5 et LI 2,5 mg : 7), décrits ci-après dans le paragraphe sécurité. Un total de 324 patients a été inclus dans la phase de traitement à long terme. Deux cent soixante-dix (270) patients ont terminé l'étude et 54 ont été exclus : 2 pour déviation majeure au protocole de l'étude, 19 pour manque d'efficacité, 9 pour événements indésirables et 24 pour raisons indépendantes du traitement.

Étude de l'efficacité par la mesure clinique de la pression artérielle

Les variations de la PADc et PASc sous traitement ainsi que le taux de patients répondeurs et normalisés dans les deux études sont présentés dans le tableau II.

Dans l'étude de recherche de dose, l'efficacité antihypertensive (PADc, PASc) de la forme LP 1,5 mg était significativement supérieure à celle du placebo ($P \leq 0,01$, Newman-Keuls) et similaire à celle des autres formes et dosages d'indapamide. Les pourcentages de patients normalisés (PADc ≤ 90 mmHg) et répondeurs (PADc ≤ 90 mmHg ou réduction de la PADc ≥ 10 mmHg) obtenus avec LP 1,5 ne différaient pas significativement de LI 2,5 mg et étaient significativement supérieurs au placebo ($P = 0,003$ et $0,028$, respectivement). Des résultats similaires à ceux de la PADc et PASc ont été obtenus pour la PAD en position debout (PADd) et de la PAS en position debout (PASd), avec pour la PADd : une réduction moyenne (\pm DS) de $-10,3$ mmHg $\pm 8,8$ mmHg (LP 1,5 mg) et $-9,8$ mmHg $\pm 7,8$ mmHg (LI 2,5 mg), et pour la PASd : une réduction moyenne de $-19,2$ mmHg $\pm 16,2$ mmHg (LP 1,5 mg) et $-18,3$ mmHg $\pm 15,4$ mmHg (LI 2,5 mg).

Dans l'étude d'équivalence, les résultats de l'analyse ont montré une réduction significative de la PADc après 3 mois de traitement : $-10,7 \pm 7,4$ mmHg avec LP 1,5 mg et $-11,1 \pm 7,9$ mmHg avec LI 2,5 mg. La différence de réduction de la PADc entre LP 1,5 mg et LI 2,5 mg était de $0,4$ mmHg et son intervalle de confiance à 95 % était inclus dans l'intervalle d'équivalence défini a priori, confirmant l'équivalence de l'effet antihypertenseur de ces deux traitements. Le pourcentage de patients normalisés était de 57 % pour LP 1,5 mg et 61 % pour LI 2,5 mg. Le pourcentage de patients répon-

TABLEAU I. - Caractéristiques démographiques.

	Etude de Recherche de Dose					Etude d'Equivalence		Long terme
	PL	LI 2,5	LP 1,5	LP 2	LP 2,5	LP 1,5	LI 2,5	LP 1,5
n	58	59	57	55	56	200	205	324
Age année (DS)	53,3 (8,4)	55,3 (10,0)	55,2 (11,3)	53,5 (11,1)	53,3 (9,7)	53,4 (9,9)	56,6 (10,0)	55 (11)
Sexe n (% homme)	33 (57 %)	28 (47 %)	25 (44 %)	26 (47 %)	26 (46 %)	99 (50 %)	114 (56 %)	169 (52 %)
Poids kg (DS)	72,8 (12,2)	69,1 (12,3)	70,0 (12,1)	73,2 (11,9)	71,6 (11,2)	72,8 (0,9)	72,1 (0,8)	72 (11)
Traitements antérieurs n (%)	41 (71 %)	38 (64 %)	34 (60 %)	35 (64 %)	31 (55 %)	135 (68 %)	156 (76 %)	220 (68 %)
Ancienneté de l'HTA année (DS)	4,4 (4,6)	4,6 (6,5)	4,0 (4,9)	4,7 (6,4)	4,3 (4,9)	3,9 (4,4)	5,5 (5,8)	4,6 (5,0)

PL : placebo, LI 2,5 : indapamide 2,5 mg à libération immédiate, LP 1,5 : indapamide 1,5 mg à libération prolongée, LP 2 : indapamide 2 mg à libération prolongée, LP 2,5 : indapamide 2,5 mg à libération prolongée, n : nombre de patients à l'inclusion, DS : déviation standard.

TABLEAU II. — Évolution de la pression artérielle clinique.

Étude	Etude de recherche de dose						Etude d'équivalence			
	PL	LI 2,5	LP 1,5	LP 2	LP 2,5	P	LP 1,5	LI 2,5	Δ LP 1,5- LI 2,5	IC 95 %
n	58	59	57	55	56		200	205		
PADc à M0 mm Hg (DS)	102,5 (5,3)	101,2 (4,6)	101,0 (4,4)	101,7 (5,5)	101,5 (5,0)	-	100,6 (4,0)	101,5 (4,7)	-	-
Δ PADc :	-5,3 (8,8)	-9,9 (7,0)*	-11,0 (9,2) ^{§†}	-8,9 (9,4)*	-10,2 (8,1)*	0,004	-10,7 (7,4)	-11,1 (7,9)	0,4	[-1,05; + 1,93]
PASc à M0 mm Hg (DS)	164,4 (13,5)	164,4 (16,2)	161,0 (16,3)	164,5 (15,0)	161,8 (16,7)	-	161,7 (16,0)	164,4 (15,7)	-	-
Δ PASc :	-9,2 (17,0)	-17,8 (14,2)*	-18,6 (14,3) ^{§†}	-17,9 (15,6)*	-16,8 (14,3)*	0,005	-15,4 (14,1)	-17,8 (14,9)	2,3	[-0,52; + 5,16]
Normalisés n (%)	13 (22 %)	26 (44 %)	32 (56 %)* [†]	20 (36 %)	30 (54 %)*	0,001	114 (57 %)	124 (61 %)	- 4 %	[-13 %; + 5 %]
Répondeurs n (%)	19 (33 %)	31 (53 %)	35 (61 %)* [†]	28 (51 %)	38 (68 %)*	0,003	131 (66 %)	142 (69 %)	- 4 %	[-13 %; + 6 %]
FC à M0 bpm (DS)	74,9 (10,8)	76,3 (10,6)	74,8 (11,0)	73,3 (9,0)	75,5 (12,6)	-	77,1 (9,4)	78,2 (10,3)	-	-
Δ FC :	-0,6 (9,8)	-0,9 (8,8)	-0,1 (8,2)	-1,9 (6,8)	-2,2 (7,8)	-	-0,2 (8,9)	+ 1,6 (9,6)	-	-

PL : placebo, LI 2,5 : indapamide 2,5 mg à libération immédiate, LP 1,5 : indapamide 1,5 mg enrobé à libération prolongée, LP 2 : indapamide 2 mg à libération prolongée, LP 2,5 : indapamide 2,5 mg à libération prolongée, n : nombre de patients à l'inclusion, M0 : visite d'inclusion, PADc : pression artérielle diastolique en position couchée (mmHg), PASc : pression artérielle systolique en position couchée (mmHg), Δ : différence entre traitements ou différence avant/après traitement, Normalisés : PADc < 90 mmHg, tt : groupe de traitement (PL, LI 2,5, LP 2, LP 2,5), IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %, DS : déviation standard, P : effet traitement testé : analyse de variance ou test de Chi², † : P > 0,05 versus LI 2,5 (Newman-Keuls), * : P ≤ 0,05 versus placebo (Newman-Keuls), § : P ≤ 0,01 versus placebo (Newman-Keuls).

deurs était de 66 % pour LP 1,5 mg et 69 % pour LI 2,5 mg. Ces pourcentages ne différaient pas entre eux statistiquement. Pour la PAD en position debout (PADd), la différence entre LP 1,5 mg et LI 2,5 mg était de -0,03 mmHg ; pour la PAS en position couchée (PASc) et debout (PASd), les intervalles de confiance des différences respectives entre les deux traitements étaient compris dans les intervalles d'équivalence définis a priori.

Dans l'étude de l'efficacité à long terme, les valeurs de PA à chaque visite, ainsi que les variations par rapport à M3 sont présentées au tableau III. Deux cent vingt (220) patients avaient une PADc contrôlée à M3, parmi lesquels 71 % ont conservé une PADc ≤ 90 mmHg à toutes les visites : M3, M9 et M12 (Kaplan Meier).

Étude de l'efficacité par la MAPA

Après la réalisation du contrôle de qualité des enregistrements de MAPA, 216 (46 %) patients ont été retenus pour l'analyse de l'efficacité dans les 2 études en double aveugle : 109 patients pour l'étude de dose (56 % des patients avec des données MAPA à l'inclusion) et 107 patients pour l'étude d'équivalence (39 % des patients avec des données MAPA à l'inclusion). Des 161 patients traités pendant 1 an avec une MAPA à M0, M3 et M12, 41 patients

étaient retenus pour l'analyse de l'efficacité à long terme (25 % de ceux présentant des données MAPA).

La moyenne diurne, nocturne et de 24h des pressions à l'inclusion et après 2 mois de traitement pour l'étude de recherche de dose sont présentées dans le tableau IV ; les résultats, après 3 et 12 mois de traitement figurent dans le tableau V.

Dans l'étude de recherche de dose, l'analyse de covariance a montré que la réduction de la PAD avec LP 1,5 était significativement différente de la réduction sous placebo mais pas avec LI 2,5, sauf pour la PAD en période de nuit. La réduction de la PAS sous LP 1,5 était significativement différente par rapport au placebo uniquement pour la période diurne et ne montrait pas de différence significative avec la réduction observée sous LI 2,5 pour la période diurne et des 24 heures (tableau IV).

Pour l'étude d'équivalence, une réduction significative des PAS et PAD était observée pendant les 3 périodes (jour, nuit et 24h) pour les 2 groupes de traitement actif. Les différences moyennes intergroupe et leur IC 95 % étaient inclus dans les intervalles d'équivalence prédéfinis (tableau V).

Chez les patients traités pendant 1 an par LP 1,5, l'efficacité antihypertensive observée à 3 mois était maintenue à 12 mois dans l'ensemble de la population (tableau V).

TABLEAU III. – Efficacité à long terme : valeurs de la pression artérielle clinique.

Visite	M3	M6	M9	M12	ITT
n	324	305	292	270	324
PADc (mmHg ± DS)	87,7 ± 6,5	86,3 ± 6,0	87,0 ± 6,1	87,6 ± 8,2	88,5 ± 8,3
Variation par rapport à M3	-	-1,2 ± 7,4	-0,3 ± 7,8	+0,5 ± 8,5	+0,8 ± 8,3
PASc (mmHg ± DS)	142,6 ± 14,0	141,5 ± 11,9	142,4 ± 12,2	142,6 ± 14,6	143,8 ± 14,8
Variation par rapport à M3	-	-0,8 ± 12,8	+0,4 ± 12,8	+1,1 ± 14,2	+1,3 ± 14,6
Kaplan Meier :					
Patients avec PADc ≤ 90 mmHg (% ± DS)	100 %	100 %	83,4 ± 2,6 %	71,1 ± 3,2 %	-

n : nombre de patients évaluable à chaque visite, M3 : visite initiale de l'étude du long terme (dernière visite de l'étude d'équivalence), M6 et M9 : visites intermédiaires, M12 : visite de fin d'étude, ITT : intention de traiter, DS : déviation standard, PADc ≤ 90 mmHg : pourcentage de patients exposés au risque à M3 et maintenant leur PA ≤ 90 mmHg (Kaplan Meier, 100 % à M3 : n = 220).

TABLEAU IV. – Étude de recherche de dose : mesure ambulatoire de la pression artérielle (mmHg DS).

Groupe de traitement		Placebo		LI 2.5		LP 1.5		LP 2		LP 2.5	
n		19		28		21		22		19	
Mois		M0	M2	M0	M2	M0	M2	M0	M2	M0	M2
PAD	24 h	93,4 ± 6,7	91,3 [†] ± 8,5	91,3 ± 11,9	83,1 [†] ± 7,8	89,1 ± 8,6	83,8 [†] ± 9,7	93,2 ± 9,9	84,5 [†] ± 9,0	91,7 ± 9,8	85,8 [†] ± 9,5
	Jour	97,7 ± 8,0	94,7 [†] ± 9,2	94,7 ± 12,0	87,1 [†] ± 8,6	93,5 ± 8,6	86,5 [†] ± 10,0	96,8 ± 10,1	87,7 [†] ± 9,7	94,6 ± 10,5	89,2 [†] ± 9,5
	Nuit	79,4 ± 8,4	79,1 [†] ± 11,4	80,4 ± 12,8	70,0 [†] ± 8,5	76,1 ± 9,4	73,8 [†] ± 10,4	81,0 ± 9,3	74,3 [†] ± 7,7	82,2 ± 10,1	74,8 [†] ± 9,5
PAS	24 h	144,9 ± 13,8	140,0 [†] ± 13,9	143,3 ± 16,3	129,2 [†] ± 11,8	142,3 ± 10,8	131,9 [†] ± 11,3	145,1 ± 15,6	132,0 [†] ± 14,5	144,2 ± 12,5	134,3 [†] ± 13,3
	Jour	150,2 ± 14,3	143,8 [†] ± 13,7	147,2 ± 16,8	133,5 [†] ± 12,3	147,5 ± 11,0	135,2 [†] ± 12,0	148,7 ± 15,8	135,5 [†] ± 15,3	147,7 ± 12,5	138,0 [†] ± 13,3
	Nuit	128,1 ± 16,7	126,7 [†] ± 8,7	130,5 ± 17,3	115,7 [†] ± 13,6	126,6 ± 12,8	121,4 [†] ± 12,2	133,7 ± 16,2	121,8 [†] ± 12,8	133,5 ± 15,0	122,2 [†] ± 12,9

n : nombre de patients éligibles pour l'analyse, LI : indapamide à libération immédiate, LP : indapamide à libération prolongée, PAD/PAS : pression artérielle diastolique/systolique, DS : déviation standard, valeur de P après ajustement (Holm : α 5 %) : vs placebo (* P < 0,05, ° P > 0,05), vs LI 2.5 ou LP 1.5 († P < 0,05, † P > 0,05), valeur de P vs M0 (test t de Student : 5 %) : (‡ P < 0,05, ‡ P > 0,05), M0 : au mois 0 (état de base), M2 : après 2 mois de traitement.

TABLEAU V. – Etude d'équivalence et suivi à long terme : pression artérielle ambulatoire (mmHg DS).

Etude		Equivalence						Long terme			
Groupe de traitement		LI 2.5		LP 1.5				LP 1.5			
n		50		57				41			
Mois		M0	M3	M0	M3	LP - LI	95 % IC	M0	M3	M12	M12-M0
PAD	24 h	88,6 ± 7,9	84,2 [†] ± 8,0	89,8 ± 9,7	85,8 [†] ± 9,9	0,8*	(-1,6, ± 3,1)	87,0 ± 8,8	83,0 [†] ± 9,6	82,9 [†] ± 9,3	-4,1 [†] ± 5,3
	Jour	92,3 ± 8,4	87,6 [†] ± 8,4	92,9 ± 9,9	88,9 [†] ± 10,3	0,7*	(-1,8, ± 3,3)	90,5 ± 9,1	86,5 [†] ± 9,8	86,5 [†] ± 9,8	-4,0 [†] ± 6,1
	Nuit	76,7 ± 8,4	73,3 [†] ± 8,8	79,0 ± 10,9	75,6 [†] ± 10,1	0,7*	(-2,1, ± 3,5)	74,9 ± 9,5	71,4 [†] ± 9,7	70,6 [†] ± 9,7	-4,3 [†] ± 7,6
PAS	24 h	140,8 ± 11,7	131,3 [†] ± 12,0	141,1 ± 12,8	133,7 [†] ± 12,2	2,3*	(-1,5, ± 6,1)	140,7 ± 12,7	132,0 [†] ± 14,0	131,9 [†] ± 12,4	-8,8 [†] ± 9,2
	Jour	144,7 ± 11,9	135,0 [†] ± 12,5	144,6 ± 13,1	136,9 [†] ± 12,4	1,9*	(-2,0, ± 5,9)	144,7 ± 13,1	135,8 [†] ± 14,3	136,0 [†] ± 12,9	-8,6 [†] ± 9,8
	Nuit	128,4 ± 12,1	120,0 [†] ± 12,0	129,3 ± 14,0	123,4 [†] ± 13,3	2,9*	(-1,3, ± 7,0)	127,2 ± 13,2	119,9 [†] ± 13,7	118,3 [†] ± 12,3	-8,9 [†] ± 10,9

n : nombre de patients éligibles pour l'analyse, LI : indapamide à libération immédiate, LP : indapamide à libération prolongée, PAD/S : pression artérielle diastolique/systolique, DS : déviation standard, valeur de p pour la différence vs M0 (test t de Student α : 5 %) : † P ≤ 0,01, ‡ P ≤ 0,001, valeur de P pour l'équivalence entre LP 1,5 et LI 2,5 (méthode de Schuirmann) : * P ≤ 0,001, M0 : mois 0 (état de base), M3 : après 3 mois de traitement, M12 : après 12 mois de traitement.

TABLEAU VI. — Evolution de la kaliémie. Fréquence de survenue d'une hypokaliémie.

Étude	Etude d'équivalence			Long terme
	LP 1,5	LI 2,5	P	LP 1,5
n	200	205		200
K + < 3,0 mmol/l n (%)	3 (1,5 %)	7 (3 %)	0,34	1 (0,8 %)
K + < 3,4 mmol/l n (%)	18 (9 %)	50 (24 %)	< 0,001	3 (2,3 %)

LP 1,5 : indapamide 1,5 mg comprimé enrobé à libération prolongée, LI 2,5 : indapamide 2,5 mg comprimé à libération immédiate, n : nombre de patients, K+ < 3 ou 3,4 : % de patients présentant une kaliémie incidente < 3, ou 3,4 mmol/L évaluée à 6 semaines (étude d'équivalence) de traitement, avant supplémentation potassique et à la visite M12 (étude long terme). P : test de Fischer (recherche d'une différence).

Calcul du rapport Vallée/Pic

Les rapports vallée/pic étaient calculés à partir des données individuelles et des données de groupes dans l'étude de recherche de dose. A 2 mois de traitement par LP 1,5, après soustraction de l'effet placebo de pré-inclusion, la baisse maximale de PAD (pic de l'effet) était -9.5 mmHg en moyenne dans le groupe LP 1,5 mg, et -8.1 mmHg 23 à 24 heures après la prise médicamenteuse (vallée de l'effet). Le rapport vallée/pic de groupe était donc 85 % avec LP 1,5. Les valeurs correspondantes avec LI 2,5 étaient -8.4 mmHg et -8.2 mmHg respectivement, et le rapport vallée/pic 98 %. Pour la PAS, les rapports étaient 89 % pour LP 1,5 et 104 % pour LI 2,5. Les rapports vallée/pic individuels étaient 60 % (médiane) pour la PAD avec LP 1,5 et LI 2,5 ; pour la PAS, les rapports individuels étaient 49 % (LP 1,5) et 72 % (LI 2,5).

Etude des données de sécurité

Les données de sécurité cliniques et biologiques ont été évaluées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement, soit 285 dans l'essai de recherche de dose et 405 dans l'essai d'équivalence. Aucun événement indésirable grave attribuable au traitement n'a été noté dans ces deux études.

Dans l'étude de recherche de dose, 7 patients (placebo), 10 patients (LI 2,5 mg), 8 patients (LP 1,5 mg), 6 patients (LP 2 mg), et 14 patients (LP 2,5 mg) ont notifié au moins un événement indésirable, sans différence statistiquement significative entre les groupes de traitements. Les céphalées et vertiges étaient les événements les plus souvent rapportés. Neuf (9) patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable : céphalée (n = 1,

placebo), kaliémie égale à 2,8 mmol/l (n = 2, LI 2,5 mg et LP 1,5 mg), allergies cutanées (n = 2, LP 1,5 mg et LP 2 mg), vertiges (n = 2, LP 2,5 mg), asthénie (n = 1, LP 2,5 mg), crise de goutte (n = 1, LP 2,5 mg) ; aucune hypotension orthostatique clinique n'a été rapportée [14].

Dans l'essai d'équivalence, 46 patients (LP 1,5 mg) et 50 patients (LI 2,5 mg) ont notifié au moins un événement indésirable, avec une différence statistiquement non significative entre les groupes de traitements. Douze patients ont arrêté le traitement du fait d'événements indésirables : 5 patients dans le groupe LP 1,5 mg (1 pour vertige et céphalée, 1 pour tachycardie, 1 pour sécheresse de la bouche, 2 pour kaliémie égale à 2,7 et 2,9 mmol/l) et 7 patients dans le groupe LI 2,5 mg (1 pour vertige, 1 pour palpitation et dyspnée, 1 pour toux, 3 pour kaliémie égale à 2,5, 2,6 et 2,8 mmol/l, 1 pour non contrôle tensionnelle). Aucune hypotension orthostatique clinique n'a été rapportée. Les données biologiques, particulièrement la kaliémie, ont permis dans l'essai de recherche de dose de différencier indapamide LP 1,5 mg des autres groupes de traitement avec une réduction de plus de 50 % de l'incidence des patients présentant une kaliémie inférieure à 3,4 mmol/l [14] ; cette réduction se trouve confirmée dans l'essai d'équivalence où la kaliémie était le critère principal de sécurité (tableau VI). Les autres paramètres biochimiques, en particulier lipidiques et glucidiques, n'étaient pas modifiés significativement par indapamide LP 1,5 mg, sauf pour l'uricémie de façon modérée (tableau VII).

Dans l'étude de suivi à long terme, parmi les patients inclus, 9 ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables. Concernant la kaliémie, 284 patients avaient une valeur $\geq 3,4$ mmol/l à M3 et

TABLEAU VII. — Evolution des autres paramètres biologiques.

Etude	Etude de Recherche de Dose		Etude d'Equivalence		Long terme
	LP 1,5	LI 2,5	LP 1,5	LI 2,5	
Groupe					
n	57	59	200	205	324
Glycémie à jeun : mmol/l (DS)					
M0	5,2 (0,7)	5,2 (0,7)	5,4 (1,3)	5,6 (2,2)	5,7 (2,0)
Δ	-0,0 (0,8)	+0,2 (0,8)	+0,1 (1,0)	+0,1 (1,4)	-0,0 (1,0)
Cholestérol total : mmol/l (DS)					
M0	5,9 (1,1)	6,2 (1,0)	6,2 (1,1)	5,9 (1,1)	6,1 (1,1)
Δ	-0,0 (0,8)	+0,2 (0,7)	-0,0 (0,8)	+0,2 (0,9)	-0,0 (0,7)
ides : mmol/l (DS)					
	1,5 (0,7)	1,4 (0,9)	1,5 (0,9)	1,6 (1,1)	1,7 (1,2)
	+0,1 (0,7)	+0,4 (2,0)	+0,0 (0,7)	+0,2 (1,0)	+0,1 (0,8)
ie : μmol/l (DS)					
	287,5 (82,7)	284,1 (80,5)	311,2 (83,1)	316,3 (93,8)	363,1 (100,9)
	+40,1 (48,1)	+70,7 (85,7)	+33,7 (66,5)	+51,2 (67,0)	-16,0 (65,9)
: mmol/l (DS)					
	5,6 (1,5)	5,9 (1,5)	5,6 (1,8)	5,8 (1,7)	6,1 (1,8)
	0,5 (1,5)	0,2 (1,2)	0,3 (1,4)	0,5 (1,5)	-0,1 (1,4)
Créatininémie : μmol/l (DS)					
M0	85,8 (18,4)	85,3 (18,1)	87,2 (17,1)	88,2 (17,3)	85,9 (18,0)
Δ	-0,4 (12,6)	+2,1 (13,1)	-1,8 (12,7)	-1,4 (13,2)	+1,1 (10,4)
Natrémie : mmol/l (DS)					
M0	141,3 (2,6)	141,7 (3,0)	140,8 (2,6)	141,1 (2,8)	140,4 (3,0)
Δ	-0,4 (2,3)	-0,4 (4,2)	-0,3 (2,7)	-0,7 (3,2)	-0,0 (3,1)
Chlorémie : mmol/l (DS)					
M0	103,3 (4,3)	102,7 (4,3)	103,02 (3,6)	103,3 (3,3)	101,1 (4,0)
Δ	-2,4 (4,5)	-3,3 (4,8)	-1,16 (4,1)	-2,9 (4,7)	+0,3 (4,0)

n : nombre de patients à l'inclusion; Δ : différence avant/après traitement.

TABLEAU VIII. — Valeurs de la kaliémie dans l'étude à long terme.

Visite	M3	M6	M9	M12
n	321	287	276	261
[K] Moyenne ± DS	3,92 ± 0,54	4,05 ± 0,60	4,04 ± 0,56	3,88 ± 0,46
Variations par rapport à M3 ± DS	-	+0,14 ± 0,57	+0,14 ± 0,57	-0,04 ± 0,46
Kaplan Meier				
Patients avec K⁺ ≥ 3,4 mmol/l (% ± DS)	100 %	99,3 ± 0,5 %	94,2 ± 1,5 %	91,3 ± 1,8 %

n : nombre de patients évaluable, M3 : visite initiale pour l'étude du long terme (dernière visite de l'étude d'équivalence), M6 et M9 : visites intermédiaires, M12 : dernière visite, patients avec K⁺ ≥ 3,4 mmol/l : pourcentage de patients gardant une kaliémie ≥ 3,4 mmol/l à toutes les visites (Kaplan Meier, 100 % à M3 : n = 284), [K] : kaliémie (mmol/l), DS : déviation standard.

91,3 % d'entre eux la conservaient normale à toutes les visites : M3, M6, M9 et M12 (Kaplan Meier) (tableau VIII). Par ailleurs, si l'on considère le sous-groupe de patients traités un an avec indapamide LP 1,5 mg (3 mois en double aveugle puis 9 mois en ouvert) le pourcentage de patients ayant une kaliémie < 3,4 mmol/l à la visite M12 était 2,3 % (3 patients parmi les 128 présents à la visite, tableau VI). Les variations des autres paramètres biologiques sont présentées dans le tableau VII.

DISCUSSION

Le rapprochement des résultats des deux études peut être effectué dans la mesure où la même méthodologie a été appliquée au cours de ces essais : homogénéité des schémas d'étude, mêmes critères d'inclusion - non inclusion, mêmes critères d'évaluation, analyses en intention de traiter, conduite conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques Européennes.

L'étude de recherche de dose a permis de sélectionner la plus faible dose d'indapamide LP testée, à savoir 1,5 mg, son efficacité antihypertensive, mesurée 24 heures après la dernière prise médicamenteuse à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, se révélant significativement supérieure au placebo et similaire aux autres dosages et formulations d'indapamide, en particulier indapamide LI 2,5 mg. Par ailleurs, la réduction de la dose administrée quotidiennement de 2,5 à 1,5 mg, a permis de réduire de plus de 50 % l'incidence des kaliémies inférieures à 3,4 mmol/l observées sous traitement indapamide LI 2,5 mg, optimisant ainsi le rapport efficacité/sécurité d'indapamide et répondant au but fixé de développement. L'étude d'équivalence est venue valider ce choix de dose en démontrant avec une méthodologie statistique adaptée à la recherche d'équivalence que l'efficacité antihypertensive d'indapamide LP 1,5 mg était équivalente à celle de LI 2,5 mg.

Les doses d'indapamide LP ont été choisies après avoir écarté la dose de 1 mg jugée inefficace dans les études antérieures [18-21] et selon une progression arithmétique de 0,5 mg. La durée d'exposition au traitement était différente dans les deux études mais suffisante pour démontrer une efficacité antihypertensive [22-24].

Il est important de noter que les résultats observés au cours de l'étude de recherche de doses et d'équivalence sont tout à fait concordants et complémentaires : l'efficacité d'indapamide LP 1,5 mg est de même ordre de grandeur dans les deux études et similaire à celle d'indapamide LI 2,5 mg : une réduction de la PADc de 11 mmHg, de la PASc de 15 à 18 mmHg, un pourcentage de patients normalisés de 57 % et de patients répondeurs de 61 à 66 %. Ce dernier point est important, car indapamide LI 2,5 mg est un diurétique antihypertenseur de référence dont l'efficacité a été largement démontrée par de nombreuses études comparatives à d'autres antihypertenseurs tels qu'hydrochlorothiazide, chlorothiazide, cyclopenthiazide, chlorthalidone, bendrofluzide et meticrane [8]. Dans l'étude long terme, l'efficacité antihypertensive d'indapamide LP 1,5 s'est maintenue pendant 12 mois, prouvant l'absence d'un échappement thérapeutique ; le pourcentage de patients qui présentaient à toutes les visites du suivi à long terme une PADc \leq 90 mmHg était 71 %.

Pour l'analyse des pressions ambulatoires, la similitude méthodologique des études et de l'analyse a également autorisé une présentation groupée de l'ensemble des données de MAPA, similitude portant sur : 1) les règles de contrôle de qualité des enregistrements, 2) le calcul du rapport vallée/pic en fonction de requis méthodologiques internationalement reconnus : période de pré-inclusion sous

placebo, sélection des patients observants avec le protocole de l'étude, présence d'un enregistrement MAPA avant et après traitement, contrôle de qualité des enregistrements, soustraction de l'effet placebo, effet vallée/pic calculée selon les méthodes groupe et individuelle (25,26), seuil de 50 % pour les rapports vallée/pic. Après contrôle de qualité, les données MAPA obtenues chez 296 patients ont confirmé le bon contrôle tensionnel sur 24h à court et long terme d'indapamide LP 1,5. Cette observation est importante car un contrôle tensionnel optimal sur 24h est vraisemblablement associé à une réduction des accidents cardiovasculaires et à une limitation de l'atteinte des organes cibles (6). Les rares études évaluant de faibles doses de diurétiques avec la MAPA n'étaient pas parvenues à montrer un contrôle tensionnel adéquat [27, 28].

Les données de sécurité recueillies au cours de l'étude d'équivalence, confirment avec une puissance statistique suffisante la réduction significative de plus de 50 % des kaliémies inférieures à 3,4 mmol/l par indapamide LP 1,5 mg en comparaison de la forme LI dosée à 2,5 mg. Sur les 690 patients des deux essais, 1 % des patients traités par indapamide LP 1,5 mg (3 patients sur 257) et 3 % (8 patients sur 264) avec indapamide LI 2,5 mg présentaient une kaliémie inférieure à 3 mmol/l, sans manifestation clinique ni électrocardiographique ; aucune kaliémie $<$ 2,5 mmol/l n'a été observée et seulement 2 patients sur 257 avec indapamide LP 1,5 mg et 4 patients sur 264 avec LI 2,5 mg ont arrêté l'étude pour hypokaliémie. Quarante-neuf pour cent (91 %) des 284 patients concernés à la visite M3 conservaient une kaliémie normale à toutes les visites de la période d'extension (Kaplan Meier). La diminution moyenne de la kaliémie sous indapamide LP 1,5 mg était de 0,3 mmol/l. Lorsque l'on compare indapamide à hydrochlorothiazide et chlorthalidone, il se différencie sensiblement de ces diurétiques [29, 30]. L'absence d'effet délétère sur les profils lipidique et glucidique confirme les résultats de la méta-analyse réalisée par Ames RP et al, et comparant les effets lipidiques d'indapamide à court et long terme à ceux des thiazides [11], et les données d'indapamide déjà connues [12].

CONCLUSION

La synthèse des données de MAPA obtenues à court et long terme confirment les résultats d'efficacité d'indapamide LP 1,5 obtenus par la mesure clinique. Le calcul du rapport vallée/pic d'indapamide 1,5 mg à libération prolongée, réalisé en respectant les recommandations internationales, a confirmé une durée d'action efficace sur 24h. L'élaboration d'une nouvelle forme galénique, sous

forme de comprimé enrobé à libération prolongée, associée à la réduction du dosage permet d'optimiser le rapport efficacité/sécurité d'indapamide tout en maintenant une efficacité antihypertensive 24 heures. Ainsi indapamide 1,5 mg comprimé enrobé à libération prolongée répond aux besoins soulignés

par les instances scientifiques et réglementaires internationales concernant l'administration de faible dose d'antihypertenseur et l'utilisation préférentielle d'un traitement diurétique en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle.

RÉFÉRENCES

- MRC Working Party. — Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med. J.*, 1992, 304, 405-412.
- SHEP cooperative Research Group. — Prevention of stroke by anti-hypertensive drug-treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1991, 265, 3255-3264.
- Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. — Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction in blood pressure, overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990, 335, 827-838.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCVI). *Arch. Int. Med.*, 1997, 157, 2413-2446.
- 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *J. Hypertens.*, 1993, 22 (3), 392-403.
- Myers M.G. — Suggested guidelines for determining the trough-to-peak ratio of antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.*, 1996, 9, 76S-82S.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. — Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 67H-71H.
- Chaffman M., Heel R.C., Brodgen R.N., Speight T.M., Avery G.S. — Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*, 1984 (updated June 1988), 28, 89-235.
- Senior R., Imbs J.L., Bory et al. — Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, 22 (6), 106-110.
- Carey P.A., Sheridan D.J., de Cordoue A., Guez D. — Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 77, 17B-19B.
- Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 77, 12B-16B.
- Leonetti G., Rappelli A., Saloetti A., Scapellato L. — Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. *Am. J. Med.*, 1988, 84 (suppl. 1B), 59-64.
- Schiavi P., Gordon B., Jochemsen R., Genissel P., Hiley M., Guez D. — Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide single oral administration under fasting and feeding conditions and after repeated administration in healthy volunteers. *B. J. Clin. Pharmacol.*, 1998 (submitted).
- Asmar R., Guez D., Malbezin M., et al. — Bénéfice thérapeutique d'une faible dose d'indapamide: résultats d'une étude européenne contrôlée en double-aveugle contre placebo. *Arch. Mal. Cœur*, 1995, 88, 1083-1087.
- Guez D., Mallion J.M., Degaute J.P., et al. — Traitement de l'hypertension artérielle par indapamide 1,5 mg, comprimé enrobé à libération prolongée: synthèse des résultats. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1996, 89 (HS), 17-25.
- Mallion J.M., Asmar R., Boutelant S., Guez D. — Twenty-four-hour antihypertensive efficacy of indapamide 1.5 mg sustained-release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998 (in press).
- Schuurmann D.J. — A comparison of the two one-sided tests procedures and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. et Biopharm.*, 1987, 15 (6), 657-680.
- Fernandes M., Martinez E., Fiorentini R., Mazzela J., Affrime M., Chandler T., Busby P., Kim K.E., Lowenthal D.T., Swartz C., Onesti G. — The antihypertensive effect of indapamide in low doses. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1977, 5 (1), 60-63.
- Hashida J.G. — A double-blind multicenter study of indapamide in the treatment of essential hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1997, 5 (1), 116-123.
- Schlesinger P., Oignam W., Fadel Tabet F., Burlamaqui A. — The treatment of hypertension with indapamide: a controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1977, 5 (1), 159-164.
- Capone P., Vukovich R.A., Neiss S. — Multicenter dose-response study of the effect of indapamide in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *Clin. Ther.*, 1983, 5 (3), 305-316.
- Brummer H.R., Ménard J., Waeber B., et al. — Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J. Hypertens.*, 1990, 8, 3-11.
- Kaplan N.M., Alderman M.H., Flamenbaum et al. — Guidelines for the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1989, 2, 75-77.
- Chalmers J., Wing L., Taylor S. — Analysis of time trends, individual subject responses and background variation in crossover factorial studies with antihypertensive drugs. *J. Hypertens.*, 1990, 8 (suppl. 4), S27-S35.
- Andréjak M., Mallion J.M., Asmar R., Chau N.G., de Gaudemaris R., Drici M., Herpin D., Poncet P. — Mesura ambulatoire de la pression artérielle et essais thérapeutiques. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1995, 88, 1175-1178.
- Staessen J.A., Bieniaszewski L., Buntinx F., Celis H., O'Brien E.T., Van Hoof R., Fagard R. — The trough-to-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. *Hypertension*, 1995, 26 (part I), 942-949.
- Lacourcière Y., Poirier L., Lefebvre J., Archambault F., Cléroux J., Boileau G. — Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1995, 8, 1154-1159.
- Skoularis J., Strugo V., Chopamba A., Setekge S., Sareli P. — Low dose hydrochlorothiazide (12.5 to 25 mg daily) as monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension. Assessment by ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.*, 1995, 8, 1046-1050.
- Knochel J.P. — Diuretic-induced hypokalemia. *Am. J. Med.*, 1984, 77, 18-27.
- Morgan D.B., Davidson C. — Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. *Br Med. J.*, 1980, 280, 905-908.