

ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS ONTARGET

Protection comparable du telmisartan et du ramipril et absence de bénéfice de la combinaison chez des patients à haut risque vasculaire

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

RÉSUMÉ : ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») a comparé l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ramipril (10 mg/jour), l'antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II telmisartan 80 mg/jour, et la combinaison des deux médicaments chez 25.620 patients avec maladie vasculaire ou un diabète à haut risque. Après un suivi médian de 56 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation composite primaire (décès de causes cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ou hospitalisation pour décompensation cardiaque) ou encore concernant chacune de ses composantes, la mortalité totale ou d'autres critères d'évaluation secondaire. Le telmisartan s'est révélé aussi efficace (critère de non-infériorité) que le ramipril, mais a été mieux toléré (moins de toux et d'angio-oedème). La combinaison des deux bloqueurs du système rénine-angiotensine dans cette population (sans insuffisance cardiaque ni néphropathie protéinurique) n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire (absence de supériorité) par rapport à une monothérapie, mais a été associée à davantage de manifestations indésirables (hypotension, syncope et dysfonction rénale). Dans cette population, le choix de la molécule en monothérapie reste donc optionnel et le recours à un double blocage n'est pas justifié pour obtenir une meilleure protection cardio-vasculaire.

MOTS-CLÉS : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine - Double blocage - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Maladies cardio-vasculaires - Ramipril - Système rénine angiotensine - Telmisartan

INTRODUCTION

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a bien montré tout son intérêt dans la protection cardio-vasculaire des patients (1). Cette protection est particulièrement importante au vu de la fréquence des maladies cardio-vasculaires qui constituent toujours la première cause de décès à travers le monde, particulièrement dans les pays développés. Dans un autre article de ce numéro de la revue intitulé « Comment je traite ... en optimisant le blocage du SRAA », les différentes modalités de blocage sont décrites, y compris la possibilité de recourir à une double inhibition (2); de plus, l'efficacité

ONTARGET : SIMILAR PROTECTION OF TELMISARTAN AND RAMIPRIL AND LACK OF BENEFIT OF COMBINED THERAPY IN PATIENTS AT HIGH RISK FOR VASCULAR EVENTS

SUMMARY : ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») compared the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril (10 mg/day), the angiotensin-receptor blocker telmisartan 80 mg/day, and the combination of the two drugs in 25620 patients with vascular disease or high-risk diabetes. After a median follow up of 56 months, no significant differences were observed between the three groups neither in the primary composite outcome (death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure), nor in each of its components, total mortality and other secondary outcomes. Telmisartan was equivalent to ramipril (non inferiority criterion), but was better tolerated (less cough and angioedema). The combination of the two drugs in this population (without congestive heart failure and proteinuric nephropathy) did not bring increased benefit (no superiority), but was associated with more adverse events (hypotension, syncope and renal dysfunction). In this population, the choice of the molecule in monotherapy remains optional and the use of a dual blockade is not justified in order to have a better cardiovascular protection.

KEYWORDS : ACE inhibitor - Angiotensin-receptor blocker - Cardiovascular disease - Dual blockade - Ramipril - Renin angiotensin system - Telmisartan

du blocage du SRAA y est brièvement rappelée dans les grandes indications classiquement reconnues, à savoir l'hypertension artérielle, la décompensation cardiaque, le post-infarctus ou la néphropathie albuminurique (2).

L'étude HOPE («Heart Outcomes Prevention Evaluation») avait démontré la capacité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) de réduire de façon significative la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez des sujets à haut risque (3). Ce travail *princeps* avait mis en évidence, pour la première fois, le rôle central de l'angiotensine dans l'athérosclérose et ses complications. En effet, l'utilisation de ramipril à 10 mg (forte dose, administrée le soir) avait permis de réduire, de façon très significative, la mortalité totale (- 16 %), les décès de toute cause cardio-vasculaire (- 26 %), l'incidence d'infarctus du myocarde (- 20 %) et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (- 32 %). Les complications en rapport avec le diabète étaient également réduites de 16 %. Dans HOPE, 50 % des patients n'étaient pas hyper-

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

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège.

tendus au départ, et donc l'intérêt de l'utilisation d'un IEC apparaissait être lié à un effet indépendant de la réduction de pression artérielle, bien que cette propriété au-delà de l'effet tensionnel ait été contestée. Après cet essai HOPE, un certain nombre de questions restaient cependant non résolues quant aux moyens pour obtenir le meilleur bénéfice cardio-vasculaire grâce au blocage du SRAA. C'était plus particulièrement le cas en ce qui concerne l'efficacité, comparée à un IEC de référence comme le ramipril, d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARB) (4) et de l'intérêt éventuel d'un double blocage IEC-ARB, comme discuté par ailleurs (2).

Le présent article a pour but de présenter et de discuter les résultats de l'étude ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial»). Il s'agit de l'essai randomisé clinique le plus important jamais réalisé avec un ARB dans le domaine de la protection cardio-vasculaire, spécifiquement construit pour tenter d'apporter une réponse à ces deux questions restées en suspens. Les résultats viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine*, online le 31 mars 2008 et dans la version papier ce 10 avril 2008 (5).

RATIONNEL DE L'ÉTUDE

L'étude «ONTARGET» est, en quelque sorte, une copie améliorée de l'étude HOPE (3). Comme HOPE avait démontré les bienfaits d'un IEC, en l'occurrence le ramipril à la dose de 10 mg, par rapport à un placebo chez des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, il restait deux questions à résoudre non testées dans HOPE: 1) faut-il choisir un traitement par un IEC ou par un ARB (sartan) pour bloquer le SRAA chez ce type de patients; et 2) existe-t-il un bénéfice en termes de protection cardio-vasculaire et rénale lors d'un double blocage avec l'association de ces deux types de traitement.

L'étude ONTARGET partait de l'hypothèse que l'utilisation d'un IEC seul ou d'un sartan seul ne parvient pas à bloquer complètement le SRAA et qu'un double blocage pourrait donc apporter un plus. En effet, d'une part, l'IEC augmente les taux de bradykinine en bloquant sa dégradation par les kininases, ce qui contribue à accroître la production de monoxyde d'azote (NO) dont on connaît les propriétés vasodilatatrices. D'autre part, l'ARB, en bloquant spécifiquement les récepteurs AT1, oriente préférentiellement la liaison de l'angiotensine II à ses récepteurs AT2, dont on a découvert récemment les effets favo-

rables potentiels (2). ONTARGET avait ainsi la potentialité de valider un nouveau standard en termes de protection cardio-vasculaire, l'intérêt d'un double blocage du SRAA au-delà de la diminution de pression artérielle, considérant que l'angiotensine II joue un rôle délétère continu, depuis l'apparition d'une hypertension artérielle jusqu'aux décès par complications coronariennes, rénales et cérébrales qu'elle favorise.

Différents essais avaient déjà tenté de répondre à ces questions dans des sous-groupes de patients présentant une décompensation cardiaque ou une néphropathie protéinurique, avec des résultats prometteurs, comme discuté dans l'autre article du même numéro de la revue (2). ONTARGET a donc tenté d'étendre ce concept à une autre population, particulièrement prévalente dans les pays industrialisés, à savoir des patients de plus de 55 ans qui ont des antécédents cardio-vasculaires ou un diabète compliqué, soit un profil de risque élevé similaire à celui observé dans l'étude HOPE (3).

CHOIX DES MOLÉCULES

Le choix des molécules était relativement simple: en effet, l'étude «ONTARGET» voulait comparer l'efficacité (et la sécurité) d'un ARB ou d'un double blocage avec un IEC seul, en prenant comme référence l'étude HOPE qui avait prouvé la large supériorité du ramipril par rapport à un placebo. Dès lors, le choix de l'IEC était incontournable, soit le ramipril à la dose de 10 mg comme dans HOPE (3). Le choix de l'ARB s'est porté sur le telmisartan, à la dose de 80 mg/jour, car il s'agit d'un sartan à longue durée d'action, bien toléré et dont l'efficacité avait déjà été largement démontrée dans le contrôle de la pression artérielle (6, 7). En outre, le telmisartan a été inclus dans un grand programme de recherches, partant du traitement de l'hypertension artérielle et de ses complications cardio-vasculaires et rénales jusqu'au décès (ONTARGET), en passant par la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) (étude PROfESS, dont les résultats seront publiés prochainement) (8), le traitement de la néphropathie diabétique (étude DETAIL comparant énalapril et telmisartan), (9), ou encore les effets sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (étude TELMAR) (10).

Les patients qui étaient considérés à haut risque cardiovasculaire ont d'abord reçu le ramipril de façon ouverte. S'ils toléraient l'IEC, ils pouvaient rentrer dans l'étude ONTARGET. S'ils ne toléraient pas l'IEC, il leur était proposé de participer à l'étude TRANSCEND

(«Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-inTolerant subjects with cardiovascular Disease») comparant un traitement standard (mais sans IEC) auquel était ajouté soit le telmisartan 80 mg, soit un placebo (11, 12). Les deux études sont des essais randomisés, en double aveugle, avec un suivi de 3,5 à 5,5 ans. Les résultats de la sous-étude TRANSCEND ne sont pas encore connus et devraient être publiés fin 2008.

OBJECTIFS PRIMAIRES ET SECONDAIRES

Les objectifs primaires de l'étude ONTARGET ont été : 1) de déterminer si le telmisartan 80 mg seul était au moins aussi efficace, en tout cas non inférieur, au ramipril 10 mg seul en termes de protection cardio-vasculaire évaluée avec un critère composite reprenant les décès cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde, les AVC et les hospitalisations pour décompensation cardiaque; et 2) en cas de démonstration de la non-infériorité entre les deux molécules, de rechercher si la combinaison de telmisartan 80 mg et ramipril 10 mg était plus efficace sur ce même critère d'évaluation composite primaire que le ramipril 10 mg administré seul (5, 11, 12).

Les critères secondaires étaient représentés par les composantes individuelles du critère composite primaire susmentionné, la mortalité totale ainsi que la comptabilité de nouveaux cas de décompensation cardiaque, la nécessité d'une revascularisation coronaire, la survenue d'un diabète ou d'une fibrillation auriculaire, ou encore d'une néphropathie ou de son aggravation.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Les 25.620 patients, enrôlés dans ce travail à partir de novembre 2001 jusqu'à mai 2003, proviennent de 40 pays à travers le monde (11, 12). Ils ont été recrutés en fonction de l'existence d'un haut risque cardio-vasculaire, similaire à celui des patients qui avaient été inclus dans l'étude HOPE (3). L'âge des patients devait être supérieur ou égal à 55 ans. Ils devaient présenter des facteurs de risque cardio-vasculaire importants (une histoire de maladie coronaire, d'artérite périphérique, d'antécédent cérébro-vasculaire) ou un diabète compliqué d'un autre facteur de risque. Les patients ne pouvaient cependant pas rentrer dans l'étude s'ils présentaient une décompensation cardiaque congestive symptomatique, une hypertension artérielle non contrôlée (pression supérieure à 160/100 mmHg), des antécédents

d'hémorragie méningée ou cardio-vasculaires dans les 3 mois précédant l'inclusion, une insuffisance rénale significative (filtration glomérulaire < 36 ml/min), une sténose d'artère rénale significative documentée, une hyperkaliémie (K > 5,5 mmol/l), une altération des tests hépatiques (tests de cytololyse multiplié par 4) ou une bilirubine élevée dans le cadre de phénomènes biliaires obstructifs.

Le tableau I compare les caractéristiques démographiques des patients inclus dans les études «ONTARGET» et «HOPE». Dans ONTARGET, 25.620 patients ont pu être inclus, soit plus de 2,5 fois le nombre ayant participé à HOPE (3); l'âge moyen était de 66 ans, 73 % étaient de sexe masculin, la moyenne de l'indice de masse corporelle était de 28,2 kg/m², soit une majorité de patients présentant un excès de poids, 68 % étaient hypertendus, 49 % avaient présenté un infarctus du myocarde et 35 % un angor stable, 21 % avaient présenté, soit un accident ischémique transitoire, soit un AVC, 12 % se plaignaient de claudication intermittente, 37 % des patients étaient diabétiques, 12,5 % étaient des fumeurs actifs. Le profil d'âge, les caractéristiques anthropométriques et les facteurs de risque ont été relativement similaires à ceux décrits dans l'étude HOPE, avec cependant une tendance à une plus forte prévalence d'hypertension artérielle et d'antécédents d'AVC, mais moins de patients angoreux, peut-être en raison d'une meilleure approche pharmacologique cardio-protectrice.

Le tableau II compare, en effet, les traitements que les patients avaient à l'initiation de l'étude ONTARGET avec ceux des patients de l'étude HOPE. Si on remarque une équivalence dans le pourcentage de sujets recevant des anti-agrégants plaquettaires (3/4 des patients dans les deux essais), 61 % des patients prenaient une statine au

TABEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS LES ÉTUDES ONTARGET ET HOPE

	ONTARGET (n= 25620)	HOPE (n = 9541)
Démographie		
Age (ans)	66,4	65,9
Hommes (%)	73,3	73,3
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	28,2	27,7
Histoire médicale		
Hypertension artérielle (%)	68,3	46,5
Infarctus du myocarde (%)	48,7	52,8
Angor stable (%)	34,8	55,8
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (%)	20,7	10,8
Claudication intermittente (%)	11,8	15,9
Diabète sucré (%)	37,3	38,3
Fumeur (%)	12,5	14,1

TABLEAU II. TRAITEMENTS PRIS PAR LES PATIENTS AU DÉBUT DES ÉTUDES ONTARGET ET HOPE

	ONTARGET (n = 25620)	HOPE (n = 9541)
Médicaments		
IEC (%)	57,5	11,6
Sartan (%)	8,6	-
Bêtabloquant (%)	56,9	39,5
Diurétique (%)	27,9	15,1
Nitré (%)	29,2	31,1
Diltiazem/vérapamil (%)	9,7	27,1
Dihydropyridines (%)	23,8	20,5
Anti-agrégant plaquettaire (%)		
Aspirine (%)	75,6	73,6
Ticlopidine (%)	2,5	4,8
Clopidogrel (%)	8,5	-
Anticoagulant oral (%)	7,6	3,8
Statine (%)	60,7	28,9
Insuline (%)	10,4	11,7
Hypoglycémiant oral (%)	25,0	21,8

démarrage de l'étude ONTARGET contre 29 % dans l'étude HOPE, 57,5 % des patients étaient déjà traités par IEC et 8,6 % par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 alors que, dans HOPE, ces deux types de traitement n'étaient représentés que pour 11,6 % pour les IEC et 0 % pour les sartans. Les bêta-bloquants étaient également plus utilisés dans ONTARGET que dans HOPE (57 % *versus* 39 %), de même que les diurétiques (28 % *versus* 15 %).

RÉSULTATS

Le tableau III résume les résultats en ce qui concerne l'efficacité en comparant l'incidence des différents événements dans les trois groupes étudiés. Il n'existe aucune différence significative en ce qui concerne le critère d'évaluation composite primaire utilisé dans cette étude, le critère composite généralement utilisé dans les grandes études cardio-vasculaires (décès de cause cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et AVC), la mortalité totale, les différentes composantes du critère composite primaire et les divers critères d'évaluation secondaire. La comparaison confirme la non-infériorité du telmisartan par rapport au ramipril et met en évidence l'absence de supériorité du double blocage par comparaison à une monothérapie avec le ramipril à la dose maximale de 10 mg/jour. Ces deux conclusions restent valables que les résultats soient analysés en intention de traiter ou considérés selon une analyse dite «per protocol». Il en est de même dans une analyse par sous-groupes (antécédents cardio-vasculaires, diabète, hypertension, âge, sexe, autres traitements protecteurs, ...).

La pression artérielle a diminué de façon plus marquée dans le groupe telmisartan que dans

TABLEAU III. COMPARAISON DES INCIDENCES (EXPRIMÉES EN %) DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS DANS LES 3 GROUPES DE L'ÉTUDE ONTARGET. AUCUNE DIFFÉRENCE SIGNIFICATIVE ENTRE LES 3 GROUPES SAUF POUR CERTAINS PARAMÈTRES ANALYSANT LA DÉTÉRIORATION DE LA FONCTION RÉNALE. DC : DÉCOMPENSATION CARDIAQUE. CV : CARDIO-VASCULAIRE. AVC : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Combinaison (n = 8502)
Critères principaux			
Critère composite primaire (*)	16,5	16,7	16,3
Critère CV classique (**)	14,1	13,9	14,1
Mortalité CV	7,0	7,0	7,3
Mortalité totale	11,8	11,6	12,5
Infarctus du myocarde	4,8	4,8	5,2
AVC	4,7	4,3	4,4
Hospitalisation pour DC	4,1	4,6	3,9
Critères secondaires			
Revascularisation	14,8	15,1	15,3
Hospitalisation pour angor	10,8	11,2	11,2
Toute DC	6,0	6,3	5,6
Nouveaux cas de fibrillation auriculaire	6,9	6,7	6,5
Nouveaux cas de diabète	6,7	7,5	6,1
Événements rénaux			
Détérioration rénale relevée par l'investigateur	10,2	10,6	13,5 (***)
Sortie de l'étude pour détérioration rénale	0,7	0,8	1,1 (***)
Doublage de la créatininémie	1,9	2,0	2,1
Insuffisance rénale nécessitant une dialyse	0,6	0,6	0,8
(*) Critère composite : décès CV, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour DC			
(**) Critère composite : décès CV, infarctus du myocarde, AVC			
(***) : p < 0,001 <i>versus</i> ramipril seul			

le groupe ramipril (différence de 0,9 mm pour la systolique et de 0,6 mm pour la diastolique). La réduction a encore été plus marquée dans le groupe ayant reçu la combinaison des deux traitements (différence de 2,4 / 1,4 mm Hg par rapport au groupe ramipril).

En ce qui concerne le profil de tolérance et la sécurité, les résultats sont contrastés en fonction du paramètre pris en compte. Ainsi, comme attendu, l'incidence de toux (1,1 *versus* 4,2 %, p < 0,001) et d'angio-œdème (0,1 *versus* 0,3 %, p = 0,01) est plus basse dans le groupe telmisartan

que dans le groupe ramipril. A l'inverse, l'incidence des symptômes liés à l'hypotension (2,6 *versus* 1,7 %, $p < 0,001$) est plus élevée avec le telmisartan qu'avec le ramipril, en accord avec la baisse plus importante de la pression artérielle. Lorsqu'on compare la combinaison ramipril-telmisartan avec le ramipril seul, le taux de détérioration de la fonction rénale (jugement clinique de l'investigateur sans critère strictement défini au préalable) a été plus important avec la combinaison ramipril-telmisartan qu'avec le ramipril seul (13,5 *versus* 10,2 %, $p < 0,001$) (Tableau III). Le pourcentage de patients sortis définitivement de l'étude en raison d'une détérioration de la fonction rénale a été légèrement, mais significativement plus élevé avec la combinaison qu'avec le ramipril seul (1,1 *versus* 0,7 %, $p < 0,001$). Il faut cependant noter que le nombre de patients ayant présenté un doublement de la créatininémie (critère objectif) n'a pas été significativement différent entre les trois groupes (2,1 % sous traitement combiné *versus* 1,9 % sous ramipril, NS). Enfin, l'incidence des symptômes liés à l'hypotension (4,8 *versus* 1,7 %, $p < 0,001$), des syncopes (0,3 *versus* 0,2 %, $p = 0,03$) et des cas avec hyperkaliémie $> 5,5$ mmol/l (5,6 *versus* 3,3 %, $p < 0,001$) a été plus élevée avec le double blocage qu'avec la monothérapie par ramipril.

DISCUSSION

ONTARGET (5) est un essai clinique d'envergure qui fera date dans la démonstration des effets protecteurs cardio-vasculaires du blocage du SRAA chez le sujet à risque et ce, en raison de son ampleur (plus de 25.000 patients, analyse de plus de 150.000 patients-années) et de son double objectif ambitieux (13). En effet, la même étude a réalisé une comparaison directe entre un IEC et un ARB et a analysé l'effet additionnel du double blocage dans une population de patients à haut risque cardio-vasculaire, mais sans décompensation cardiaque et sans nécessairement d'hypertension artérielle. De ce point de vue, ONTARGET représente un parfait continuum de la fameuse étude HOPE publiée en 2000 ayant démontré l'efficacité de l'IEC ramipril, à une dose maximale de 10 mg/jour, par rapport à un placebo dans une population à haut risque cardio-vasculaire relativement comparable (3). Depuis lors, la scène cardiologique a cependant bien changé. D'une part, on a assisté à l'avènement des ARB qui se sont placés en concurrents directs des IEC (2, 4). D'autre part, la prise en charge des patients à haut risque cardio-vasculaire a bien évolué, avec une pharmacothérapie à visée multi-risques de plus en plus agressive ainsi qu'en témoigne l'intensifica-

tion des traitements lorsqu'on compare les caractéristiques des patients dans les études HOPE et ONTARGET à 8 ans d'intervalle (Tableau II). Ainsi, beaucoup plus de patients avaient un bêta-bloquant, plus du double recevaient une statine et cinq fois plus bénéficiaient déjà d'un IEC avant l'inclusion dans ONTARGET par rapport à ce qui avait été observé dans HOPE. Cette stratégie multi-risques, incluant par ailleurs plus systématiquement le recours à un médicament bloquant le SRAA, est recommandée dans toutes les «guidelines» chez les patients avec antécédents cardio-vasculaires (14) et est aussi importante chez les patients diabétiques de type 2 comme montré encore récemment dans l'étude STENO-2 (15). La conséquence indirecte de cette meilleure prise en charge globale des patients à risque est que le nombre d'événements cardio-vasculaires diminue progressivement et qu'il sera de plus en plus difficile de démontrer un quelconque effet protecteur d'un nouveau médicament chez des patients déjà bien traités au départ. Ceci imposera d'augmenter la taille de la population étudiée, de prolonger la durée du suivi pour avoir suffisamment d'événements et, enfin, de bien choisir le critère d'évaluation cardio-vasculaire, en recourant le plus souvent à un critère composite comme celui utilisé en tant que critère d'évaluation primaire dans ONTARGET (16).

Le premier objectif de ONTARGET était de démontrer la non-infériorité du telmisartan par comparaison au ramipril et de ce point de vue l'étude a rencontré l'objectif fixé. En effet, aucune différence n'a pu être observée en termes d'efficacité entre les deux médicaments, dans une étude bien construite qui a veillé à éviter tous les pièges susceptibles d'être rencontrés dans un essai de ce type comme discuté dans l'éditorial accompagnant la publication originale (17). Semblable effet comparable entre un IEC et un ARB avait déjà été démontré dans l'étude VALIANT («VALsartan In Acute myocardial infarctioN Trial») ayant comparé le valsartan (2 x 160 mg/jour) avec le captopril (3 x 50 mg/jour) chez des patients aux antécédents d'infarctus aigu du myocarde (18). Le titre de l'éditorial est assez explicite puisque l'auteur pose la question de savoir si les IEC sont imbattables dans les maladies cardio-vasculaires (17), question déjà abordée sous l'angle de la médecine factuelle pour ce qui concerne l'hypertension artérielle et la néphropathie dans un article précédent (4). Au vu de ces résultats équivalents, on peut se poser la question des rôles éventuels de la bradykinine et des récepteurs AT2 dans la protection cardio-vasculaire apportée par le blocage du RAAS, ainsi que nous l'avons discuté par ailleurs (2). Les raisons pour lesquelles

la différence de pression artérielle en faveur du telmisartan par rapport au groupe ramipril ne se traduit pas en une meilleure protection cardiovasculaire du telmisartan ne sont pas connues.

Par ailleurs, l'étude ONTARGET confirme la meilleure tolérance, bien connue, de l'ARB par rapport à l'IEC, en termes de toux et d'angio-œdème (4). Par contre, un peu plus de symptômes en relation avec une hypotension ont été répertoriés dans le groupe telmisartan par comparaison avec le groupe ramipril, en accord avec la plus grande diminution de pression artérielle avec l'ARB et avec les résultats de l'étude VALIANT montrant plus de symptômes hypotensifs avec le valsartan qu'avec le captopril (18).

Le second objectif de ONTARGET était de démontrer la supériorité de la combinaison ramipril-telmisartan par rapport au ramipril seul à la dose maximale de 10 mg/jour. De ce point de vue, l'étude est un échec puisqu'aucun bénéfice supplémentaire n'a pu être objectivé avec le double blocage par comparaison à l'IEC seul. Ici aussi, les résultats de ONTARGET confirment ceux de VALIANT où la combinaison valsartan-captopril n'a pas apporté d'avantages par rapport à une monothérapie par captopril à dose maximale chez des patients après un infarctus aigu du myocarde (18). Seules deux études ont démontré une supériorité du double blocage par la combinaison IEC-ARB, l'étude VAL-HEFT (19) et l'étude CHARM-Added (20). Ces deux études ont testé cependant des populations différentes, chaque fois avec une insuffisance cardiaque, ce qui représentait une contre-indication dans ONTARGET; par ailleurs, le traitement de base par IEC était moins bien standardisé, puisque laissé à la discrétion de l'investigateur clinicien, et on ne peut être certain, dans ces conditions, que l'IEC en monothérapie a bien été utilisé à la dose maximale tolérée. Il semble cependant que la pathologie sous-jacente (insuffisance cardiaque) soit prépondérante pour que le patient tire un bénéfice du double blocage (20). De même, ainsi que discuté par ailleurs (2), une autre situation où le double blocage s'est avéré intéressant est la néphropathie avec macroprotéinurie. Rappelons que dans l'étude COOPERATE, évaluant des patients non diabétiques avec une insuffisance rénale légère à modérée, la combinaison trandolapril-losartan s'était révélée plus efficace que l'une ou l'autre monothérapie pour réduire la protéinurie et pour diminuer l'incidence de doublement de la créatininémie ou de progression vers l'insuffisance rénale terminale (21). Dans ONTARGET, environ 38 % des patients étaient reconnus comme diabétiques, mais seulement 13 % présentaient une microalbuminurie (% avec macroprotéinurie

non mentionné). Préalablement, l'étude DETAIL avait montré une protection rénale similaire entre l'énalapril et le telmisartan chez des sujets avec néphropathie diabétique macroprotéinurique (9). Il aurait été fort intéressant d'obtenir les données sur l'association IEC et ARB chez ce type de patients, au long cours, quant au doublement de la créatinémie ou la prise en charge en dialyse. Les résultats de ONTARGET ne permettent malheureusement pas de présager ce que le double blocage pourrait apporter en cas de néphropathie diabétique protéinurique. Par ailleurs, au vu des résultats contrastés observés avec le double blocage dans ONTARGET, les effets sur la fonction rénale méritent discussion puisque davantage de patients sous la combinaison ramipril-telmisartan ont vu leur fonction rénale se détériorer par comparaison aux deux groupes traités par monothérapie, et ce malgré (ou à cause de ?) un meilleur contrôle tensionnel. Les raisons de cette plus forte propension à voir se détériorer la fonction rénale ne sont hélas pas discutées en détail dans l'article original (5). Il serait sans doute très informatif de connaître les caractéristiques (par exemple, plus de diurétiques ou de sténose d'artère rénale bilatérale silencieuse au départ de l'étude ?) et les réponses tensionnelles des patients dont la fonction rénale s'est dégradée avec le double blocage. Outre le problème rénal, la combinaison ramipril-telmisartan a été associée à davantage de manifestations indésirables, dont la survenue d'une hyperkaliémie et de symptômes associés à l'hypotension ou de syncopes en comparaison avec la monothérapie, ce qui confirme des résultats rapportés précédemment dans 4 essais cliniques testant l'efficacité et la sécurité du double blocage, plus particulièrement dans la population avec dysfonction ventriculaire gauche (22).

Enfin, les résultats de ONTARGET, ayant testé spécifiquement la combinaison IEC-ARB, ne permettent bien sûr pas de tirer des conclusions quant à ce que pourrait apporter une autre modalité de double blocage du SRAA, combinant un IEC (ou un ARB) et un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren, comme discuté dans un autre article du même numéro (2). Ce nouveau type de double blocage devra aussi être évalué dans de grandes études prospectives telles que celles publiées récemment avec la combinaison IEC-ARB.

CONCLUSION

L'étude ONTARGET a démontré la non-infériorité du telmisartan par rapport au ramipril et l'absence de supériorité de la combinaison ramipril-telmisartan par comparaison au ramipril seul utilisé à dose maximale, en termes de protection

cardio-vasculaire chez des patients à haut risque en raison d'antécédents cardio-vasculaires ou d'un diabète compliqué, mais sans insuffisance cardiaque et sans néphropathie protéinurique. Le profil de tolérance du telmisartan a été confirmé légèrement meilleur que celui du ramipril. En fonction des données disponibles, il n'y a pas *a priori* de raison de croire que ces résultats obtenus avec le ramipril et le telmisartan ne puissent pas être étendus aux autres IEC et ARB. Au vu de leurs observations, les auteurs de ONTARGET ne se prononcent pas et suggèrent que le choix entre les deux bloqueurs du SRAA se fasse en fonction des préférences du médecin prescripteur et du profil de tolérance du patient. Les avantages du double blocage par la combinaison IEC-ARB, démontrés dans la décompensation cardiaque dans les études VAL-HEFT et CHARM-Added, mériteraient d'être vérifiés en utilisant une dose maximale d'IEC comme dans l'étude ONTARGET. De même, l'effet de la combinaison IEC-ARB dans la néphropathie diabétique protéinurique, notamment en termes de protection contre la progression vers une insuffisance rénale terminale, représente un objectif prioritaire au vu des résultats contrastés sur la fonction rénale dans ONTARGET. Enfin, l'intérêt du double blocage par une combinaison IEC (ou ARB) plus un inhibiteur direct de la rénine (alsikiren) doit encore être évalué dans de grands essais prospectifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM.— Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007, **369**, 1208-1219.
2. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
3. Yusuf S, Sleight P, Dagenais G, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (Hope Study Group).— Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
4. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
5. The ONTARGET Investigators.— Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 1547-1559.
6. Kulbertus H.— Telmisartan (Micardis®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 57-60.
7. Battershill AJ, Scott LJ.— Telmisartan : a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, 2006, **66**, 51-83.
8. Diener HC.— The PRoFESS trial : future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother*, 2007, **7**, 1085-1091.

9. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (Detail) Study group.— Angiotensin-receptor blockade *versus* converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*, 2004, **351**, 1952-1961.
10. Friedrich MG, Dahlöf B, Sechtem U, et al, the Telmars investigators.— Reduction (Telmar) As assessed by magnetic resonance imaging in patients with mild to moderate hypertension – a prospective, randomised, double-blind comparison of telmisartan with metoprolol over a period of six months rationale and study design. *J Renin Angiotensi Aldosterone Syst*, 2003, **4**, 234-243.
11. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al, for the Ontarget/Transcend Investigators.— Rationale, design and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients : the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan RANdomized Assessment Study in ACE iNtolerant Subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*, 2004, **148**, 52-61.
12. Sleight P.— The ONTARGET/TRANSCEND trial programme : baseline data. *Acta Diabetol*, 2005, **42**, S50-S56.
13. Fitchett D.— Clinical trial update : focus on the ONTARGET study. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, **3**, 901-908.
14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.— European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*, 2007, **194**, 1-45 and *Eur Heart J*, 2007, **28**, 2375,2414.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. — Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.
16. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266
17. McMurray JJV.— ACE inhibitors in cardiovascular disease – Unbeatable ? *New Engl J Med*, 2008, **358**, 1615-1616.
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.— Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl J Med*, 2003, **349**, 1893-1906.
19. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators.— A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1667-1675.
20. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, **362**, 767-771.
21. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.— Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 117-124.
22. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, et al.— Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 1930-1936.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.