



# L'étude ONTARGET

Par Luc Lanthier

L'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) telmisartan est non-inférieur à l'inhibiteur de l'angiotensine II (IECA) ramipril chez les sujets avec maladie vasculaire ou diabète compliqué, mais la combinaison des deux médicaments est associée à un plus grand nombre d'effets secondaires sans bénéfice démontré.

C'est la conclusion de l'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), présentée au congrès de l'*American College of Cardiology* en mars dernier. Cette étude, qui voulait évaluer l'impact du telmisartan et de la combinaison telmisartan/ramipril par rapport au ramipril seul dans une population à haut risque telle qu'étudiée dans l'étude HOPE, a inclus 25 620 patients de 55 ans et plus avec maladie vasculaire (coronnaire, cérébrovasculaire ou périphérique) ou diabète compliqué mais sans évidence d'insuffisance cardiaque. La durée moyenne du suivi a été de 56 mois.

Le paramètre d'évaluation primaire étudié était une combinaison de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Pour être considéré comme équivalent au ramipril, l'intervalle de confiance du risque relatif des 2 traitements évalués devait être inférieur à 1,13. Malgré une diminution légèrement plus importante des TA avec le telmisartan (0,9/0,6 mm Hg) et dans le groupe de traitement combiné (2,4/1,4 mm Hg), le paramètre d'évaluation primaire a été pratiquement identique dans les 3 groupes de traitement (16,5 % d'événements dans le groupe ramipril, 16,7 % dans le groupe telmisartan, 16,3 % dans le groupe combinaison, risque relatif T vs R 1,01, intervalle de confiance [IC] 95 % 0,94-1,09, risque relatif combinaison vs R 0,99, IC 95 % 0,92-1,07). Comme

l'intervalle de confiance du risque relatif était inférieur à 1,13, les auteurs ont pu conclure que le telmisartan était non-inférieur, ou équivalent au ramipril.

Par ailleurs, un bénéfice n'a pu être démontré avec l'un ou l'autre des traitements dans aucun sous-groupe prédéfini. Il n'y avait pas non plus de différence notable pour les différents paramètres d'évaluation secondaire étudiés.

En ce qui a trait à la tolérabilité, le telmisartan était un peu mieux toléré que le ramipril (arrêt de traitement chez 23 % contre 24,5 % pour le ramipril,  $p = 0,02$ ), mais la combinaison était nettement moins bien tolérée (arrêt dans 29,3 %,  $p < 0,001$ ). Les sujets sous telmisartan présentaient moins de toux et d'angioœdème que ceux sous ramipril, mais plus d'hypotension. Le groupe de traitement combiné présentait lui aussi plus d'hypotension, de syncope, de dysfonction rénale et d'hyperkaliémie.

Il semble donc que les ARA soient aussi efficaces que les IECA comme agent protecteur vasculaire, ce qui peut surprendre à première vue. Cela a probablement plusieurs explications, et la somme des effets favorables de l'une et de l'autre de ces classes s'équivalent au total. Ainsi, l'accumulation de bradykinine favoriserait les IECA, mais l'échappement de l'enzyme de conversion aux IECA pourrait favoriser les ARA. La plus grande baisse de TA aurait dû favoriser les ARA, mais comme ces sujets étaient probablement en majorité devenus normotendus avec l'IECA, il semble que l'hypotension devienne délétère à un certain niveau, comme l'a démontré le groupe de traitement combiné. D'ailleurs, il serait intéressant de revoir le bénéfice de HOPE en fonction des TA de départ compte tenu des résultats d'ONTARGET afin de réévaluer la proportion du bénéfice de ces agents qui est due à l'effet hypotenseur.

Pour le clinicien, l'étude ONTARGET donnera une possibilité de plus pour traiter

les sujets à haut risque vasculaire. Mais certaines questions demeurent ; est-ce un effet de classe ou devrait-on utiliser le telmisartan pour cette indication? Évidemment, l'étude ne peut répondre à cette question, mais les résultats d'autres études ayant aussi démontré une équivalence entre IECA et ARA dans l'insuffisance cardiaque sont rassurants lorsqu'une bonne dose est utilisée. Et le rapport coût-bénéfice? Comme le ramipril est maintenant générique au Canada, le coût du médicament sera à prendre en considération dans le choix de l'agent à utiliser, argument que reprend d'ailleurs le Dr J.J.V. McMurray dans l'éditorial accompagnant l'article dans le *New England Journal of Medicine*.

Il sera aussi intéressant de voir l'étude TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) dans les prochains mois, qui compare les ARA au placebo chez les sujets à haut risque vasculaire (comme dans HOPE) mais intolérants aux IECA. Après ONTARGET, on s'attend à ce que cette étude confirme un bénéfice des ARA, mais cela reste à voir. Dans le cas contraire, on devra peut-être revisiter tout ce concept de protection vasculaire. À suivre ...

Lecture suggérée :

The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559.

Luc Lanthier, M.D., M.Sc., FRCPC  
Médecine interne, Centre hospitalier  
universitaire de Sherbrooke (Québec).