

# Sartan ou IEC chez des patients à haut risque vasculaire ?

## ● Question clinique

Chez des patients à haut risque vasculaire (antécédent vasculaire ou diabète avec haut risque vasculaire), quelle est l'efficacité relative du telmisartan, du ramipril ou de leur association en termes de prévention cardiovasculaire ?

### Analyse

P. Chevalier

Remerciements à Alexandre Persu pour avoir relu cette analyse

### Référence

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

### Contexte

L'efficacité des IEC sur la prévention d'événements cardiovasculaires a été montrée dans de nombreuses études chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire ou un diabète à haut risque. Une même efficacité d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (sartan) n'avait pas encore été montrée.

### Population étudiée

- 25 620 patients d'au moins 55 ans à haut risque cardiovasculaire : pathologie vasculaire (coronarienne, périphérique ou cérébrovasculaire) ou diabète sucré avec lésion d'un organe cible, sans insuffisance cardiaque
- caractéristiques : 66 ans d'âge moyen, 27% de femmes, IMC moyen de 28 kg/m<sup>2</sup>, 85% avec une pathologie cardiovasculaire, 69% avec hypertension, 38% avec diabète, 13% avec microalbuminurie, 52% d'anciens fumeurs et 12% de fumeurs actifs
- co-médication fréquente : statine (61,6% initialement, 70,6% en fin d'étude), antiagrégant plaquettaire (80,9% et 77,5%), bêta-bloquant (56,9% et 56,9%), diurétique (28,0% et 32,5%)
- exclusion : insuffisance cardiaque congestive symptomatique et, e.a., hypertension non contrôlée (>160/100 mmHg), valvulopathie significative, artériopathie rénale, hyponatrémie, pathologie non cardiaque majeure.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, multicentrique, en double aveugle ; étude de non infériorité pour le telmisartan vs ramipril (delta avec limite supérieure de l'IC à 1,13 pour le HR), de supériorité pour l'association telmisartan + ramipril versus ramipril seul
- intervention : quotidiennement soit 5 puis 10 mg de ramipril (n=8576), soit 80 mg de telmisartan (n=8542), soit une association des deux (8 502)
- visite de contrôle à 6 semaines puis tous les 6 mois ; suivi moyen de 56 mois (sortie d'étude au premier événement)
- analyse en intention de traiter et par protocole.

### Mesure des résultats

- suivi de 99,8% des patients inclus, mais arrêt du traitement dans 21 à 24% des cas
- critère primaire composite : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque

- critères secondaires : composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC), insuffisance cardiaque, diabète sucré, fibrillation auriculaire, démence ou déclin cognitif, néphropathie, processus de revascularisation.

### Résultats

- critère primaire : non infériorité du telmisartan versus ramipril en analyse en intention de traiter (voir tableau) et par protocole ; pas de supériorité de l'association versus ramipril
- critères secondaires : pas de différence significative sauf pour une insuffisance rénale plus fréquente dans le groupe association (voir tableau)
- effets indésirables (motivant un arrêt permanent du médicament) : moins de toux (1,1% vs 4,2% ; p<0,001) et d'angioedème (0,1% vs 0,3% ; p=0,01) mais plus d'hypotension symptomatique (2,7% vs 1,7% ; p<0,001) pour le groupe telmisartan vs ramipril ; davantage d'effets indésirables dans le groupe association vs groupe ramipril : hypotension symptomatique (4,8% vs 1,7% ; p<0,001), syncope (0,3% vs 0,2% ; p=0,03), diarrhée (0,5% vs 0,1% ; p<0,001).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le telmisartan est équivalent au ramipril chez des patients avec une pathologie vasculaire ou diabétiques à haut risque et qu'il provoque moins d'angioedème. L'association des deux médicaments s'accompagne de davantage d'effets indésirables sans augmentation de bénéfice.

**Financement :** Boehringer Ingelheim, Heart and Stroke Foundation of Ontario, Canadian Institutes of Health Research.

**Conflits d'intérêt :** plusieurs auteurs ont reçu des financements de différentes firmes pharmaceutiques; un des auteurs est employé par la firme qui finance l'étude.

Tableau : Résultats comparatifs (nombre de cas avec pourcentage, Rapport de Risque - RR avec IC à 95%) entre les groupes de traitement pour le critère primaire et pour l'incidence d'insuffisance rénale.

| Critère             | Ramipril     | Telmisartan  | Association  | RR telmisartan versus ramipril | RR association versus ramipril |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Primaire            | 1 412 (16,5) | 1 423 (16,7) | 1 386 (16,3) | 1,01 (0,94 - 1,09)             | 0,99 (0,92 - 1,07)             |
| Insuffisance rénale | 871 (10,2)   | 906 (10,6)   | 1 148 (13,5) | 1,04 (0,96 - 1,14)             | 1,33 (1,22 - 1,44)             |

## Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette RCT effectuée sur plus de 25 000 personnes à haut risque vasculaire est complexe : étude de non infériorité pour le telmisartan versus ramipril, étude de supériorité pour leur association versus ramipril seul. Il faut souligner que la randomisation a lieu après une période d'inclusion de 21 à 28 jours avec un traitement par ramipril + telmisartan qui a entraîné l'exclusion de 11,7% des patients recrutés, principalement pour faible observance (3,9%) ou pour élévation de la créatininémie (3,0%). L'adjudication des événements est centralisée, ce qui est une garantie supplémentaire. Les auteurs donnent donc, comme recommandé, les résultats en analyse en intention de traiter et par protocole, avec des résultats semblables. Ils analysent les résultats selon l'observance et ajustent ceux-ci en fonction de la diminution des chiffres tensionnels. L'absence d'un groupe placebo est justifiée par le fait que le comparateur utilisé avait montré, à la même dose et dans le même type de population, une efficacité versus placebo<sup>1</sup>. La marge de non infériorité de cette étude ONTARGET est déterminée en fonction des résultats de cette étude HOPE, ce qui nous semble correct en l'absence de méta-analyse. Il faut cependant rappeler les limites qui avaient été signalées pour l'étude HOPE<sup>1</sup> (voir paragraphe 'Mise en perspective des résultats').

## Interprétation des résultats

L'importance éventuelle des co-traitements - fréquents dans cette étude - avait été soulevée lors de l'analyse de l'étude HOPE. Les auteurs de ONTARGET ont ajusté leurs données pour les co-traitements et ils n'ont pas observé de différences dans les résultats (données non mentionnées dans la publication). Il faut souligner un taux d'arrêt de traitement dans 21 à 24% des cas, à ajouter à une exclusion de 11% des sujets pendant la phase d'inclusion, ce dont il faut tenir compte dans l'interprétation de cette étude. Observation importante également : l'association du telmisartan et de ramipril ne se montre pas supérieure au ramipril seul malgré une baisse plus importante des chiffres tensionnels. Les auteurs effectuent une analyse de sensibilité selon l'observance. Ils mentionnent que pour une observance de plus de 50% sur la durée d'étude, la non infériorité est confirmée. Ces éléments ne permettent cependant pas, en l'absence de groupe placebo, de répondre à l'importante question posée par la réanalyse des études CHARM concernant l'observance du traitement versus efficacité du placebo<sup>2</sup>.

## Mise en perspective des résultats

Nous ne reprendrons pas les études et méta-analyses concernant des comparaisons entre un IEC et un sartan

pour les indications reconnues pour plusieurs des médicaments de ces deux classes, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Dans d'autres indications, il n'y a pas d'autre étude comparant un sartan et un IEC. Si nous voulons suivre le raisonnement des auteurs de cette étude ONTARGET dans leur assertion d'un effet supérieur du telmisartan par rapport à un placebo sur base d'une comparaison avec l'étude HOPE, il faut préciser le contexte et les particularités de cette étude HOPE qui montrait un NST favorable (26 pour 5 ans) pour le critère primaire composite (infarctus du myocarde, AVC, décès cardiovasculaire). Les patients qui y sont inclus souffrent majoritairement (79,5 à 81,4%) d'une pathologie coronarienne avérée, avec un pourcentage élevé de personnes présentant un diabète (38 à 39%), avec un risque cardiovasculaire fort élevé (12,2% de mortalité sur 5 ans dans le groupe placebo). Les résultats, et certainement l'ampleur de l'efficacité, ne sont donc pas extrapolables à tous les patients à risque cardiovasculaire (moins) augmenté, ni à d'autres médicaments des mêmes classes<sup>3,4</sup>. Il faut, par exemple, rappeler que l'étude EUROPA avec le péridopril (8 mg/j) versus placebo chez des patients atteints d'angor stable<sup>5</sup> n'avait pas montré d'effet sur la mortalité malgré un effet favorable sur un critère combinant la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Une méta-analyse<sup>6</sup> évaluant l'intérêt de l'ajout d'un IEC au traitement de patients souffrant d'ischémie coronarienne sans insuffisance ventriculaire gauche montre un NST de 100 sur 4,4 ans pour le critère composite décès, infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire, processus de revascularisation coronarienne, ce qui illustre pour le clinicien une différence (importante) d'ampleur de l'efficacité selon l'indication précise du traitement.

## Effets indésirables comparés

Si cette étude confirme qu'un sartan provoque moins de toux et d'angioedème qu'un IEC, elle montre aussi qu'il provoque plus d'hypotension symptomatique. Elle confirme aussi une incidence plus importante d'effets indésirables avec l'association qu'avec les deux médicaments. Cette observation avait déjà été faite, entre autres dans l'étude VALIANT<sup>7</sup> évaluant dans l'insuffisance cardiaque post infarctus, l'association de valsartan au captopril (sans apport d'un bénéfice supplémentaire). L'étude CHARM-ADDED<sup>8</sup> qui montrait un bénéfice de l'ajout de candésartan à un IEC chez des patients en insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, montrait aussi une augmentation du risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie motivant un arrêt d'étude. Une méta-analyse des RCTs évaluant l'association d'un sartan à un IEC<sup>9</sup> en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique confirme cette augmentation de risque d'effets indésirables pour l'association.

## Conclusion de Minerva

Chez des patients à haut risque cardiovasculaire, cette étude ONTARGET montre que le telmisartan n'est pas inférieur au ramipril en termes de prévention d'événements cardiovasculaires. L'efficacité (proportionnelle au risque initial) du ramipril est prouvée versus placebo dans cette indication, celle du telmisartan indirectement. Pour l'association des deux médicaments, aucun bénéfice n'est montré versus ramipril mais davantage d'effets indésirables sont présents.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)