



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ON TARGET : évaluation d'un ARA2 et de l'association d'un ARA2 et d'un IEC par rapport à un IEC seul

L'étude ON TARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) s'inscrit dans un programme dénommé "The ON TARGET/TRANSCEND trial programme" qui comprend deux essais thérapeutiques principaux multicentriques, contrôlés et conduits en double aveugle : l'étude ON TARGET et l'étude TRANSCEND, et de multiples études complémentaires conduites parmi des patients inclus dans ces deux essais, parmi lesquelles :

- une étude génétique chez 12 000 patients,
- une étude de la structure et de la fonction ventriculaire gauche par IRM,
- une évaluation de l'apparition de nouveaux cas de diabète,
- une étude économique,
- une étude évaluant la fonction érectile,
- une étude évaluant la qualité de vie.

Les résultats de l'étude ON TARGET ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'American College of Cardiology fin mars 2008, simultanément à leur publication dans le *New England Journal of Medicine*. Cette étude a été conduite chez des patients n'ayant pas d'intolérance aux IEC. Son principe était d'évaluer les effets respectifs de trois stratégies thérapeutiques en termes de réduction du risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire :

- une stratégie reposant sur l'utilisation d'un antagoniste de récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2),
- une stratégie reposant sur l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC),
- une stratégie reposant sur l'association d'un IEC et d'un ARA2.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

■ L'ETUDE HOPE

L'étude ON TARGET a été conçue comme une prolongation de l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), initiée dans le milieu des années 1990. En effet, au cours des années 1985-1995, c'est par deux voies différentes que des chercheurs – les uns fondamentalistes et les autres cliniciens et méthodologistes – sont arrivés au cours de leurs recherches à une même conclusion : les IEC doivent permettre de réduire le risque d'IDM chez les patients à risque et cela par un effet spécifique qui serait indépendant de leur action sur la pression artérielle. Cette hypothèse, si elle était validée, pourrait contribuer à faire des IEC un traitement de la prévention secondaire et/ou primaire chez les patients à risque élevé, donc à proposer indépendamment de la valeur des chiffres tensionnels et de la fonction systolique du ventricule gauche.

L'évaluation de cette hypothèse a donc conduit à initier un essai destiné à l'évaluer : l'étude HOPE dont les résultats ont été publiés en 2000 dans le *New England Journal of Medicine*. Le principe de cet essai était d'inclure des patients à risque cardiovasculaire élevé parce qu'ayant soit une maladie cardiovasculaire stable (situation de prévention secondaire), soit de multiples facteurs de risque cardiovasculaires. 9 297 patients de plus de 55 ans ayant soit un antécédent d'IDM, d'AVC ou de pathologie vasculaire périphérique, soit un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, ou hypercholestérolémie, ou HDL-cholestérol bas, ou tabagisme, ou microalbuminurie documentée) ont été inclus dans l'étude.

L'objectif était d'évaluer si, par rapport au placebo, un traitement par un IEC – le ramipril à 10 mg/j – permet de réduire le risque de décès vasculaire, d'IDM et d'AVC. L'étude a été

Critère évalué	Réduction relative du risque	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur de p
Infarctus du myocarde, AVC ou décès cardiovasculaires*	22 %	14 à 30	< 0,0001
Infarctus du myocarde	20 %	10 à 30	< 0,0001
AVC	32 %	16 à 44	< 0,0001
Décès cardiovasculaires	26 %	13 à 36	< 0,0001
Revascularisation	15 %	6 à 23	0,002
Insuffisance cardiaque	23 %	13 à 33	< 0,001
Nouveaux cas de diabète	34 %	15 à 49	< 0,001

* : critère primaire composite de l'étude.

Tableau 1 : Résultats principaux de l'étude HOPE.

arrêtée avant son terme par le comité de surveillance devant la constatation d'un bénéfice extrêmement significatif du traitement par rapport au placebo concernant le critère primaire. Le suivi moyen a été de 4,5 ans.

Les résultats principaux de l'étude HOPE sont rapportés dans le **tableau 1**. Ils ont montré une réduction significative de 22 % des événements du critère primaire et de 20 % du risque d'IDM. De plus, l'ensemble des événements cardiovasculaires majeurs a été réduit sous IEC, chaque résultat étant significatif.

Les analyses complémentaires ont montré la concordance du bénéfice dans tous les sous-groupes évalués : antécédent ou non de pathologie cardiovasculaire, diabète ou non, âge supérieur ou inférieur à 65 ans, hommes ou femmes, hypertension artérielle ou non, antécédents coronariens ou non, antécédents cérébrovasculaires ou non, antécédents de pathologie artérielle périphérique ou non et présence d'une microalbuminurie ou non.

Au terme de cette étude, ses investigateurs, dont S. Yusuf, ont souhaité poursuivre dans la voie de l'exploration des bénéfices potentiels du blocage du système rénine-angiotensine chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et ont donc initié l'étude ON TARGET. Son principe est simple : comparaison, chez des patients de même type que ceux inclus dans l'étude HOPE, de deux autres stratégies thérapeutiques à celle validée dans l'étude HOPE. De ce fait, un groupe de patients recevrait le ramipril à 10 mg/j (groupe contrôle), et deux autres groupes de patients seraient constitués par randomisation aléatoire afin que l'un reçoive **en place** du ramipril un ARA2 – le telmisartan – et l'autre **en plus** du ramipril ce même ARA2.

■ METHODE DE L'ETUDE ON TARGET

1. – Objectifs

L'objectif principal de l'étude ON TARGET était double :
 – évaluer si l'association de telmisartan et de ramipril peut être supérieure au ramipril seul pour réduire le risque des événements du critère primaire (cette branche de l'essai a été construite selon les modalités d'une étude de supériorité),
 – évaluer si le telmisartan peut être au moins aussi efficace que le ramipril pour réduire les événements du critère primaire (cette branche de l'essai a été construite selon les modalités d'une étude de non infériorité).

2. – Type d'essai

L'étude ON TARGET est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, multicentrique et international.

3. – Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion dans l'étude étaient une maladie cardiovasculaire avérée (maladie coronaire, antécédent d'AVC et/ou artérite) ou un diabète de type 1 ou 2 avec une atteinte d'un organe cible, c'est-à-dire une microalbuminurie ou une valeur anormale de l'index de pression systolique (IPS < 0,8) ou une hypertrophie ventriculaire gauche. Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 55 ans et ne pas avoir d'insuffisance cardiaque.

4. – Critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- l'impossibilité d'interrompre un traitement en cours par un IEC ou un ARA2,
- une hypersensibilité ou une intolérance aux ARA2,
- une hypersensibilité ou une intolérance aux IEC, ces patients pouvant alors être inclus dans l'étude TRANSCEND,
- une insuffisance cardiaque symptomatique, une maladie valvulaire significative ou un obstacle à l'éjection du ventricule gauche,
- une péricardite constrictive, une cardiopathie congénitale complexe,
- des épisodes syncopaux d'étiologie inconnue lors des 3 mois précédents,
- une hypertension artérielle non contrôlée sous traitement (> 160/100 mmHg),
- une transplantation cardiaque,
- un AVC par hémorragie sous-arachnoïdienne,
- une néphropathie significative (sténose artérielle rénale, clairance de la créatine inférieure à 60 mL/sec, créatininémie > 265 μ mol/L, hyperkaliémie > 5,5 mEq/L) (les patients ayant une protéinurie ne pouvaient pas être inclus dans l'étude TRANSCEND),
- une insuffisance hépatique, une déplétion volumique, un hyperaldostéronisme primaire, une intolérance héréditaire au fructose, toute pathologie non cardiaque susceptible de réduire l'espérance de vie.

5. – Stratégie thérapeutique évaluée

Après avoir donné leur consentement éclairé, les patients ont été inclus dans une phase préalable en simple aveugle pendant laquelle ils ont reçu du ramipril à 2,5 mg/j pendant 3 jours, puis en plus du telmisartan à 40 mg/j pendant 7 jours, puis ensuite pendant 11 à 18 jours du telmisartan à 40 mg/j et du ramipril à 5 mg/j.

Parmi les 29019 patients inclus dans cette phase, 11,7 % n'ont pas été inclus dans l'essai : 1 123 (3,9 %) du fait d'une faible observance, 492 (1,7 %) du fait d'une hypotension symptomatique, 223 (0,8 %) du fait d'une élévation de la kaliémie, 64 (0,2 %) du fait d'une élévation de la créatininémie et 3 % pour d'autres raisons diverses.

Au terme de cette période, les patients inclus ont été randomisés pour recevoir, en double aveugle :

- du telmisartan à 80 mg par jour (avec du placebo),
- du ramipril à 10 mg par jour (avec du placebo) après une phase de 5 mg/j de 2 semaines,
- l'association du telmisartan et du ramipril aux mêmes posologies.

6. – Critère primaire

Le critère primaire était un critère composé des décès vasculaires, des infarctus du myocarde, des AVC et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

7. – Critères secondaires

Le principal critère secondaire était un critère composé des décès vasculaires, des infarctus du myocarde, des AVC, c'est-à-dire était équivalent au critère primaire de l'étude HOPE.

8. – Principe d'analyse des résultats

Il a été défini que le groupe ramipril serait le groupe contrôle et que l'évaluation de l'association se ferait selon les modalités d'une étude de supériorité et celle du telmisartan selon les modalités d'une étude de non-infériorité.

■ RESULTATS DE L'ETUDE ON TARGET

1. – Population enrôlée

Parmi les 25 620 patients inclus dans cet essai (*tableau II*) :

- 27 % étaient des femmes, 85 % avaient une maladie cardiovasculaire, 69 % étaient hypertendus et 38 % avaient un diabète,
- 61,6 % recevaient une statine à l'inclusion et 70,6 % à la fin de l'étude,
- 80,9 % recevaient un antiagrégant plaquettaire à l'inclusion et 77,5 % à la fin de l'étude,
- 56,9 % recevaient un bêtabloquant à l'inclusion et 56,9 % à la fin de l'étude,
- 28,0 % recevaient une statine à l'inclusion et 32,5 % à la fin de l'étude.

2. – Suivi

Le suivi médian a été de 56 mois (4,6 ans).

3. – Critères intermédiaires

La pression artérielle était en moyenne à l'inclusion à 141,8/82,1 mmHg.

A 6 semaines, la pression artérielle a été réduite en moyenne de :

- 6,4/4,3 mmHg dans le groupe ramipril,
- 7,4/5,0 mmHg dans le groupe telmisartan,

► Hypertension artérielle

	Groupe ramipril	Groupe telmisartan	Groupe association
Nombre de patients	8 576	8 542	8 502
Age	66,4 ans	66,4 ans	66,5 ans
Femmes	27,2 %	26,3 %	26,5 %
Antécédents coronariens	74,4 %	74,5 %	74,7 %
Maladie cérébrovasculaire (AVC/AIT)	21,0 %	20,6 %	20,9 %
Diabétiques	36,7 %	38,0 %	37,9 %
Pression artérielle (mmHg)	141,8/82,1	141,7/82,1	141,9/82,1
Recevant des statines	61,0 %	62,0 %	61,8 %
Recevant des antiagrégants plaquettaires	80,5 %	81,1 %	81,1 %
Recevant des bêtabloquants	56,5 %	56,9 %	57,4 %

Tableau II : Caractéristiques principales des patients à l'inclusion dans l'étude ON TARGET.

– 9,8/6,3 mmHg dans le groupe association (soit une différence par rapport au groupe ramipril de 2,4/2,0 mmHg).

Par rapport au groupe sous ramipril seul, la pression artérielle a été en moyenne plus basse pendant la période de l'étude de 0,9/0,6 mmHg dans le groupe telmisartan et de 2,4/1,4 mmHg dans le groupe association. Ainsi, par rapport à l'inclusion, la pression artérielle a été en moyenne et pendant la durée de l'étude moindre de 6,0/4,6 mmHg dans le groupe ramipril seul, moindre de 6,9/5,2 mmHg dans le groupe telmisartan seul et moindre de 8,4/6,0 mmHg dans le groupe association (comme il a été indiqué lors de la présentation des résultats).

4. – Critère primaire

Un événement du critère primaire est survenu chez 1 412 patients (16,5 %) du groupe ramipril, 1 423 patients du groupe telmisartan (16,7 %) et 1 386 patients (16,3 %) du groupe association (**tableau III**).

• Comparaison telmisartan et ramipril

La limite de l'intervalle de confiance permettant de définir la non-infériorité n'a pas été dépassée (1,09 pour 1,13 préalablement définie), permettant d'affirmer que le telmisartan n'est pas inférieur au ramipril ($p = 0,004$). La limite inférieure

	Groupe ramipril (n = 8 576)	Groupe telmisartan (n = 8 542)	Groupe association (n = 8 502)	Telmisartan vs ramipril	Association vs ramipril
Critères	N (%)			Risque relatif (IC 95 %)	
Décès CV, IDM, AVC ou hospitalisation pour IC *	1 412 (16,5 %)	1 423 (16,7 %)	1 386 (16,3 %)	1,01 (0,94-1,09)	0,99 (0,92-1,09)
Décès CV, IDM ou AVC	1 210 (14,1 %)	1 190 (13,9 %)	1 200 (14,1 %)	0,99 (0,91-1,07)	1,00 (0,93-1,09)
IDM	413 (4,8 %)	440 (5,2 %)	438 (5,2 %)	1,07 (0,94-1,22)	1,08 (0,94-1,239)
AVC	405 (4,7 %)	369 (4,3 %)	373 (3,9 %)	0,91 (0,79-1,05)	0,93 (0,81-1,07)
Hospitalisation pour IC*	354 (4,1 %)	394 (4,6 %)	332 (3,9 %)	1,12 (0,97-1,29)	0,95 (0,82-1,10)
Décès CV	603 (7,0 %)	598 (7,0 %)	620 (7,3 %)	1,00 (0,89-1,12)	1,04 (0,93-1,17)
Décès non CV	411 (4,8 %)	391 (4,6 %)	445 (5,2 %)	0,96 (0,83-1,10)	1,10 (0,96-1,26)
Décès toute cause	1 014 (11,8 %)	989 (11,6 %)	1 065 (12,5 %)	0,98 (0,90-1,07)	1,07 (0,98-1,16)

* IC : insuffisance cardiaque
Les patients pouvaient avoir plusieurs événements dans cette catégorie.

Tableau III : Incidence des événements du critère primaire, de ses composants et des décès totaux dans l'étude ON TARGET.

de l'intervalle de confiance (0,94) indique par ailleurs que le telmisartan n'est pas supérieur au ramipril. Ce résultat n'a pas été modifié après ajustement pour la différence de pression artérielle constatée (risque relatif: 1,02; IC 95 % : 0,95-1,10).

● *Comparaison telmisartan + ramipril et ramipril seul*

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas été supérieure au ramipril seul (risque relatif: 0,99; IC 95 % : 0,92 à 1,07), y compris après ajustement pour la différence de pression artérielle constatée (risque relatif: 1,00; IC 95 % : 0,93-1,07).

5. – Critères secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes évalués concernant les événements du critère secondaire, à l'exception des altérations rénales qui sont survenues chez 871 patients (10,2 %) du groupe ramipril, 906 patients du groupe telmisartan (10,6 %; soit un risque relatif par rapport au groupe ramipril de 1,04, non significativement différent) et 1 148 patients (13,5 %) du groupe association (soit un risque relatif significativement augmenté par rapport au groupe ramipril: 1,33; $p < 0,001$).

L'incidence des passages en dialyse rénale a été équivalente dans les groupes ramipril (48 patients, 0,6 %) et telmisartan (52 patients, 0,6 %) mais a été augmenté de façon non significative dans le groupe sous l'association (65 patients; 0,8 %; $p = 0,10$).

L'incidence de nouveaux diabètes n'a pas été significativement différente dans les trois groupes, de même que celle de la survenue d'une fibrillation auriculaire.

● *Comparaison telmisartan et ramipril*

Les événements du critère secondaire équivalents à ceux de l'étude HOPE (décès cardiovasculaire, IDM et AVC) sont survenus chez 1 210 patients (14,1 %) du groupe ramipril et chez 1 190 patients (13,9 %) du groupe telmisartan (risque relatif: 0,99; IC 95 % : 0,91-1,07; $p = 0,001$ pour la non-infériorité).

Les résultats ont été équivalents pour tous les composants du critère primaire. Ainsi, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes ramipril et association, concernant l'ensemble des critères d'efficacité évalués, et il a en été de même concernant la mortalité totale : soit 1 014 décès dans le groupe ramipril et 989 dans le groupe telmisartan (risque relatif: 0,98; IC 95 % : 0,90-1,07).

● *Comparaison association et ramipril*

Il n'y a pas eu de différence significative entre ces deux groupes, quel que soit le critère considéré, bien que le nombre de décès ait été plus important dans le groupe association (1 065) que dans le groupe ramipril (1 014 décès, risque relatif: 1,07; IC 95 % : 0,98-1,16).

6. – Tolérance

La proportion de patients ayant reçu la pleine posologie de ramipril à 2 ans a été de 81,7 % dans le groupe ramipril et de 75,3 % dans le groupe association. La proportion de patients ayant reçu la pleine posologie de telmisartan à 2 ans a été de 88,6 % dans le groupe telmisartan et de 84,3 % dans le groupe association.

Le traitement à l'étude a dû être arrêté chez 2 029 patients (23,7 %) dans le groupe ramipril, chez 1 796 patients (21,0 %) dans le groupe telmisartan, et 1 929 patients (22,7 %) ont arrêté les deux molécules dans le groupe association, 566 de plus (6,7 %) ont par ailleurs arrêté au moins une des deux molécules dans ce dernier groupe (*tableau IV*).

La principale raison d'arrêt du ramipril a été la toux et l'angio-œdème. Comparativement aux patients sous ramipril seul, les patients dans le groupe ayant reçu l'association ont plus souvent arrêté leur traitement du fait de symptômes d'hypotension, de syncope, de diarrhée ou d'altération rénale.

Les nombres de patients qui ont eu un doublement de la créatininémie ont été similaires dans les trois groupes: 159 dans le groupe ramipril, 170 dans le groupe telmisartan et 180 dans le groupe association.

Le nombre de patients qui ont eu une augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mEq/l a été similaire dans les groupes ramipril (283 patients) et telmisartan (287 patients), mais significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'association (480 patients; $p < 0,001$).

■ COMMENTAIRES DE L'ETUDE ON TARGET

1. – Le développement du telmisartan

L'étude ON TARGET est un des essais cliniques du programme de développement du telmisartan et ce programme est à la fois ambitieux et ample. Il comprend :

► Hypertension artérielle

Critère	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Association (n = 8502)	Telmisartan vs ramipril		Association vs ramipril	
	N (%)			Risque relatif	Valeur de p	Risque relatif	Valeur de p
Nombre total d'arrêt de traitement	2099 (24,5 %)	1962 (23,0 %)	2495 (29,3 %)	0,94	0,02	1,20	< 0,001
Motifs des arrêts définitifs du traitement							
Symptômes d'hypotension	149 (1,7 %)	229 (2,7 %)	406 (4,8 %)	1,54	< 0,001	2,75	< 0,001
Syncope	15 (0,2 %)	19 (0,2 %)	29 (0,3 %)	1,27	0,49	1,95	0,03
Toux	360 (4,2 %)	93 (1,1 %)	392 (4,6 %)	0,26	< 0,001	1,10	0,19
Diarrhée	12 (0,1 %)	19 (0,2 %)	39 (0,5 %)	1,59	0,20	3,28	< 0,001
Angio-œdème	25 (0,3 %)	10 (0,1 %)	18 (0,2 %)	0,4	0,01	0,73	0,30
Événement rénal	60 (0,7 %)	68 (0,8 %)	94 (1,1 %)	1,14	0,46	1,58	< 0,001

Tableau IV : Motifs sélectionnés d'arrêt des traitements à l'étude dans l'essai ON TARGET.

>>> **L'étude TRANSCEND** (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*), essai conduit en parallèle à l'étude ON TARGET chez des patients ayant une intolérance aux IEC afin de déterminer si le telmisartan à 80 mg par jour est supérieur au placebo pour réduire l'incidence des décès cardiovasculaires, des IDM, des AVC et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les résultats de cette étude devraient être communiqués début septembre 2008 lors des sessions scientifiques de la Société Européenne de Cardiologie.

>>> **L'étude PROfESS** (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) qui concerne la prévention secondaire des AVC. Cette étude a inclus 20332 patients dans 24 pays afin de comparer d'une part les effets d'une association fixe de dipyridamole et d'aspirine à une association de clopidogrel et d'aspirine, et d'autre part le telmisartan contre placebo en termes de prévention des récurrences d'AVC. Les résultats de cette étude communiqués mi-mai 2008 lors de l'European Stroke Conference (l'ESC des neurologues) n'ont pas mis en évidence de bénéfice spécifique du telmisartan en termes de prévention de récurrence des AVC.

>>> **Le programme PROTECTION** (*Program of Research to show Telmisartan Endorgan protection*) comprenant neuf essais cliniques devant enrôler 5500 patients et ayant, entre autres, pour objectif de juger si le telmisartan peut prévenir l'atteinte d'organes cibles (rein, cœur, vaisseaux) chez des hypertendus et s'il peut prévenir le pic tensionnel matinal chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.

Au terme de ces essais, le telmisartan aura été évalué dans des essais thérapeutiques ayant inclus plus de 53000 patients en faisant l'ARA2 le mieux évalué.

2. – Les conclusions simples de l'étude ON TARGET

L'étude ON TARGET aboutit à deux conclusions simples :
 – un ARA2 n'est pas inférieur à un IEC pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez des patients à risque cardiovasculaire élevé et les ARA2 constituent donc une alternative aux IEC,
 – l'association d'un ARA2 et d'un IEC n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à un IEC seul pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez des patients à risque élevé, et génère plus d'effets indésirables : elle ne doit donc pas être proposée en pratique clinique.

3. – Les questions en suspens après ON TARGET

● *Le bénéfice du ramipril est-il reproductible en 2008 ?*

Dans son principe, l'étude ON TARGET repose sur le fait que le bénéfice clinique du ramipril est une donnée acquise, validée par l'étude HOPE. De ce fait, il était légitime de prendre comme groupe contrôle un groupe de patients recevant du ramipril à la même posologie que celle validée dans l'étude HOPE.

Toutefois, depuis l'étude HOPE, le bénéfice des IEC comme traitement spécifique de la prévention cardiovasculaire n'a été conforté que par les résultats d'un seul autre essai, l'étude

	HOPE groupe placebo	EUROPA groupe placebo	PEACE groupe placebo	ON TARGET groupe telmisartan	ON TARGET groupe ramipril
Nombre de patients	9 297	12 218	8 290	8 542	8 576
Durée médiane	5 ans	4,2 ans	4,8 ans	4,6 ans	4,6 ans
Mortalité totale	12,2 %	6,9 %	8,1 %	11,6 %	11,8 %
Mortalité totale par an	2,44 %	1,64 %	1,68 %	2,52 %	2,56 %
Mortalité CV	8,1 %	4,1 %	3,7 %	7,0 %	7,0 %
Part de la mortalité CV dans la mortalité totale	66,4 %	59,4 %	45,6 %	60,3 %	59,3 %
Mortalité CV par an	1,62 %	0,97 %	0,77 %	1,52 %	1,52 %
IDM	12,3 %	6,8 %	5,3 %	5,2 %	4,8 %
IDM par an	2,46 %	1,61 %	1,10 %	1,13 %	1,04 %
AVC	4,9 %	1,7 %	2,2 %	4,3 %	4,7 %
AVC par an	0,98 %	0,40 %	0,45 %	0,93 %	1,02 %
Hospitalisation pour IC	3,4 %	1,7 %	3,2 %	4,6 %	4,1 %
Hospitalisation pour IC par an	0,68 %	0,40 %	0,45 %	1 %	0,89 %
Revascularisations	18,3 %	9,8 %	-	15,1 %	14,8 %
Revascularisations par an	3,66 %	2,33 %	-	3,28 %	3,21 %

Tableau V : Comparaison de données issues des études ayant évalué des bloqueurs du système rénine-angiotensine chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.

EUROPA. En revanche, au moins deux autres études, les essais PEACE et IMAGINE, n'ont pas mis en évidence d'effet spécifique des IEC en prévention cardiovasculaire, sans qu'une explication claire puisse être proposée concernant cette discordance entre ces quatre essais.

Le **tableau V** fournit des éléments permettant de comparer ces différents essais, non pas en termes de caractéristiques des patients inclus et/ou de traitements associés, mais en montrant les principales incidences des événements cliniques majeurs. Cela permet de constater que la population incluse dans l'étude ON TARGET, malgré l'importance des traitements validés associés, est celle dont le risque de décès annuel a été le plus élevé, la cause en étant cardiovasculaire dans presque 60 % des cas (soit autant que dans l'étude EUROPA, moins que dans l'étude HOPE et plus que dans l'étude PEACE). En revanche, l'incidence des IDM a été une des plus faibles constatées, proche de celle observée dans l'étude PEACE, étude qui n'avait pas démontré qu'un IEC réduit le risque d'IDM.

De ce fait, une des questions que pourrait soulever l'étude ON TARGET, qui ne comprend pas de groupe contrôle sous placebo, est : **le bénéfice clinique mis en évidence en 1999 avec le ramipril dans l'étude HOPE est-il reproductible en**

2008 ? Ainsi, l'absence de différence d'effet clinique bénéfique enregistré dans l'étude ON TARGET lors de la comparaison des différentes stratégies thérapeutiques valide-t-il les hypothèses évaluées ou traduit-il une absence d'effet (qui serait donc équivalente) des stratégies évaluées dans ces populations et en 2008 ?

Question iconoclaste s'il en est, mais qui constitue un préambule et une limite à toute discussion formulée à partir de l'étude ON TARGET. C'est dans ce contexte que les résultats de l'étude TRANSCEND seront à analyser : si cette étude montre que le telmisartan, par rapport au placebo, diminue le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, il sera possible d'admettre que les résultats de l'étude ON TARGET sont en faveur d'un bénéfice du blocage du système rénine-angiotensine. Si l'étude TRANSCEND ne montre pas de bénéfice du telmisartan contre placebo, que faudra-t-il penser des résultats de l'étude ON TARGET ?

● **Quel est l'effet de la variation de pression artérielle dans le résultat constaté ?**

Les résultats de l'étude ON TARGET indiquent que la pression artérielle a été en moyenne légèrement plus basse dans

	Modèle	Comparaison ramipril et association ramipril et telmisartan		Comparaison ramipril et telmisartan	
		Attendue	Observé	Attendue	Observée
Différence de PAS entre les groupes (mmHg)	10,7	-	2,4	-	0,9
Mortalité totale (VRR)	-17 (6 à 26)	-3,82	+ 7 (-2 à +16)	-1,43	-2 (-10 à +16)
Mortalité CV (VRR)	-21 (7 à 33)	-4,71	+ 4 (-7 à +17)	-1,76	0 (-11 à +12)
IDM (VRR)	-24	-5,39	+ 8 (-6 à +23)	-2,02	+7 (-6 à +22)
AVC (VRR)	-29	-6,51	- 7 (-19 à +7)	-2,44	- 9 (-21 à +5)

Tableau VI: Effets attendus et observés en fonction de la différence de pression artérielle systolique (PAS) entre les groupes comparés dans l'étude ON TARGET en prenant comme modèle une méta-analyse de 2005 (Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F, J Hypertension, 2005; 45: 907-13), (VRR: variation du risque relatif).

le groupe telmisartan que dans le groupe ramipril (en moyenne, la différence a été de 0,9/0,6 mmHg) et encore plus basse dans le groupe association (en moyenne, la différence avec le groupe ramipril a été de 2,4/1,4 mmHg). D'après plusieurs méta-analyses, l'effet clinique des traitements permettant d'abaisser la pression artérielle serait linéairement dépendant de la diminution de pression artérielle obtenue, sans effet spécifique d'une molécule quelconque. Plus encore, notamment d'après Staessen *et al.*, après 55 ans, c'est la diminution de pression artérielle systolique qui serait le meilleur indicateur de ce que peut être l'effet d'un traitement antihypertenseur. Il est donc tentant de comparer les indications fournies par un modèle indiquant ce qui peut être attendu d'une diminution de pression artérielle et ce qui a été observé dans l'étude ON TARGET afin de juger s'il peut exister un effet indépendant de la diminution de pression artérielle.

Cette analyse est reproduite dans le **tableau VI**: elle montre que l'effet qui a été observé entre les groupes n'est a priori pas parfaitement concordant avec l'effet qui pouvait être attendu compte tenu de la différence de pression artérielle, mais tout indique que les intervalles de confiance des résultats observés comprennent les valeurs des intervalles de confiance des résultats attendus. On constatera toutefois, peut-être par un effet hasard, que plusieurs des résultats observés vont dans le sens inverse des résultats attendus.

Il est à noter que les auteurs de l'étude ON TARGET ont analysé leurs résultats avec un ajustement sur la différence de pression artérielle observée et ces résultats ne sont alors pas

modifiés. La différence de pression artérielle n'a donc pas dû influencer les résultats observés, tout au moins en ce qui concerne les critères d'efficacité.

● **Comment prendre en compte les données de tolérance ?**

Si la différence de pression artérielle ne semble pas avoir influencé l'effet clinique observé dans l'étude, il est raisonnable de juger qu'elle a probablement influencé la tolérance. En effet, dans le groupe telmisartan, il y a eu plus d'arrêt de traitement pour hypotension symptomatique, et ce taux a été encore plus important dans le groupe ayant reçu l'association de telmisartan et de ramipril. Il faut donc s'attendre à obtenir des hypotensions symptomatiques, lors du traitement par un ARA2, de patients peu ou pas hypertendus.

Enfin, en termes de tolérance globale, l'étude ON TARGET peut contribuer à expliquer pourquoi, dans les registres, les IEC peuvent paraître relativement peu prescrits au long cours :

- pendant la phase de prérandomisation, il y a eu 1,7 % de non, inclusion du fait d'une hypotension symptomatique, 0,8 % du fait d'une élévation de la kaliémie et 0,2 % du fait d'une élévation de la créatininémie,
- pendant l'étude, c'est-à-dire en 56 mois, plus de 20 % des patients ont dû arrêter leur traitement (**tableau IV**).

Ainsi, lorsque l'on envisage dans le cadre d'un essai randomisé de traiter des patients par un bloqueur du système rénine-angiotensine, c'est près d'un quart des patients qui devront arrêter ce traitement lors des 5 ans qui suivent...

● **Comment prendre en compte ce qui a été qualifié d'“événements rénaux” dans les effets indésirables de l'association IEC-ARA2 ?**

Dans les hypothèses faites préalablement à la connaissance des résultats de l'étude ON TARGET, nombre de médecins pensaient que l'association d'un IEC et d'un ARA2 serait supérieure à un IEC seul pour prévenir les événements rénaux, l'aggravation d'une microalbuminurie, d'une protéinurie et le recours à la dialyse rénale. Cette analyse préalable était confortée par une méta-analyse publiée récemment qui avait comparé les effets des associations d'IEC et d'ARA2 par rapport à l'utilisation d'un seul des composants de cette association dans 49 études ayant enrôlé 6 181 participants. Cette synthèse avait montré que les IEC et les ARA2 réduisent la protéinurie avec une ampleur similaire et que l'association d'un IEC et d'un ARA2 permettait de réduire la protéinurie de façon plus importante que l'utilisation d'une seule de ces deux classes pharmacologiques (soit une réduction supplémentaire de 20 à 25 % en moyenne).

Il était aussi possible de constater que les données de cette méta-analyse montraient que l'évaluation de l'association d'un IEC et d'un ARA2 était relativement parcellaire, ce d'autant que parmi les études évaluées, une grande partie avait un suivi de moins de 4 mois. L'étude ON TARGET, par l'importance de sa population, devait permettre de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'association d'un IEC et d'un ARA2 offrirait une meilleure néphroprotection que l'utilisation d'un IEC seul.

Or, paradoxe apparu dans cette étude, c'est dans le groupe ayant reçu l'association d'un IEC et d'un ARA2 (par rapport au groupe ayant reçu un IEC seul) que les événements rénaux (avec une augmentation significative du risque de 58 %), et notamment les événements rénaux ayant conduit à la dialyse (avec une augmentation non significative du risque de 37 %), ont été les plus nombreux et cela malgré une pression artérielle en moyenne plus basse. Faut-il en conclure que les cibles basses de pression artérielle et/ou qu'un blocage trop important du système rénine-angiotensine ne sont pas garants d'une meilleure protection rénale ?

De toute évidence, avant de se prononcer sur ce point, les résultats des analyses complémentaires prenant en compte notamment les sous-groupes de patients ayant une protéinurie devront être connus. Quoi qu'il en soit, en l'état des connaissances apportées par l'étude ON TARGET, l'association d'un IEC et d'un ARA2 ne semble pas être garante d'une protection rénale améliorée et paraît même devoir être contre-indiquée jusqu'à plus ample évaluation.

● **Pas de différence mise en évidence signifie-t-il pas de différence du tout ?**

S'il n'a pas été mis en évidence de différence d'effet global en termes de bénéfice clinique potentiel entre les diverses stratégies évaluées dans l'étude ON TARGET, peut-on dire pour autant qu'il n'existe pas de différence sur des critères particuliers entre ces stratégies ?

En effet, et pour mémoire, certaines données, comme notamment celles acquises avec l'étude LIFE (ayant comparé un ARA2 – le losartan – à un bêtabloquant – l'aténolol) ont suggéré que les ARA2 devraient permettre une réduction supplémentaire du risque d'AVC, et d'autres données (comme celles issues de méta-analyses) ont suggéré que les ARA2 pouvaient augmenter le risque d'IDM, alors que d'autres données (comme celles issues des études HOPE et EUROPA) ont suggéré que les IEC pourraient permettre une réduction supplémentaire du risque d'IDM et pourraient entraîner une augmentation du risque d'AVC. Toutefois, une méta-analyse publiée en juin 2007 montrait que les ARA2 n'auraient pas d'effet spécifique de prévention des AVC ou d'augmentation du risque d'IDM alors que les IEC auraient un effet spécifique de prévention des IDM sans majorer le risque d'AVC. L'étude ON TARGET allait-elle enfin permettre de connaître les effets respectifs de ces deux classes sur ces événements cardiovasculaires ? Oui et non.

L'étude ON TARGET semble en effet indiquer que ces deux classes thérapeutiques offrent un niveau de protection équivalent vis-à-vis de ces deux événements. Il est toutefois possible que cette étude n'ait pas eu la pleine puissance pour démontrer qu'il existe une différence entre les IEC et les ARA2 en termes de protection contre les AVC et/ou contre les IDM. On remarquera d'ailleurs que les effets comparés des IEC et des ARA2, sans être significativement différents, vont dans le sens de ce qui était envisagé, avec plus d'IDM chez les patients ayant reçu l'ARA2 que chez les patients ayant reçu l'IEC (+7 % ; IC 95 % : -6 à +22) et moins d'AVC chez les patients ayant reçu l'ARA2 que chez ceux ayant reçu l'IEC (-9 % ; IC 95 % : -21 à +5). Lorsque ces données seront intégrées dans des méta-analyses, la significativité sera-t-elle atteinte ? Et dans ce cas, comment expliquer que les tendances sont du même ordre dans la comparaison entre l'association d'un ARA2 et d'un IEC par rapport à un IEC seul dans ON TARGET ? Faut-il alors y voir un effet, hasard ? un effet préventif ou plutôt un effet facilitateur comme le suggérerait la prise en compte des résultats dans le groupe ayant reçu l'association IEC et ARA2 dans ON TARGET ? ou faut-il considérer que le débat est clos ?

● *Quelle place en clinique pour l'association d'un IEC et d'un ARA2 ?*

Clairement, l'étude ON TARGET n'est pas en faveur de l'utilisation d'une association d'un IEC et d'un ARA2 chez les patients à risque cardiovasculaire élevé. Il semble raisonnable d'étendre cette conclusion aux patients hypertendus, sauf à définir en vertu de quoi une telle association serait mieux tolérée et apporterait un bénéfice clinique supérieur à celui procuré par un IEC seul, voire un ARA2 seul, chez l'hypertendu.

Comme il a été dit au paragraphe précédent concernant l'effet néphroprotecteur potentiel de l'association d'un IEC et d'un ARA2, il y a maintenant une relative contradiction entre les données disponibles antérieurement à l'étude ON TARGET (résumées dans une méta-analyse récente) et celles observées dans cette étude. Des analyses complémentaires de l'étude ON TARGET sont donc nécessaires afin de savoir s'il existe une catégorie de patients (comme ceux ayant une protéinurie par exemple) chez lesquels cette association pourrait être utilisée.

A l'heure actuelle, la seule indication validée (en France) d'une association d'un IEC et d'un ARA2 est celle de l'étude CHARM-Added avec le candésartan : le candésartan est (entre autres) indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 40 %) en association à un IEC, chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médical optimal (IEC et bêtabloquant aux doses maximales tolérées).

Plusieurs éléments doivent cependant rendre compte du caractère relatif de cette indication pour laquelle il a été jugé que l'amélioration du service médical rendu était modérée (ASMR de niveau III) :

>>> Le premier est que dans aucune étude conduite dans l'insuffisance cardiaque, y compris l'étude CHARM-Added, l'association d'un IEC et d'un ARA2 n'a permis de prolonger la survie des patients par rapport à l'utilisation d'un IEC seul. L'efficacité principale de cette association dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque est de permettre une diminution du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (comme cela a été attesté par au moins une méta-analyse).

>>> Le second élément est que si un bénéfice a bien été mis en évidence dans l'étude CHARM, dans une autre étude,

l'étude VALIANT, conduite chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche mais précocement après un IDM, l'association d'un IEC et d'un ARA2 n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à l'utilisation d'un IEC seul et est associée à des effets indésirables, notamment rénaux, significativement plus nombreux (à l'image de ce qui a été observé dans l'étude ON TARGET). L'utilisation d'une association d'un IEC et d'un ARA2 ne peut donc être envisagée dans toutes les situations cliniques de dysfonction ventriculaire gauche, et, en l'absence de bénéfice clinique, les effets indésirables l'emportent alors sur l'effet clinique net.

>>> Enfin, le troisième élément est la tolérance, notamment rénale, de cette association chez les insuffisants cardiaques, tolérance qui doit être mise en balance avec le bénéfice clinique, lorsqu'il existe. Récemment, dans le *Journal of Cardiac Failure* (2008 : 181-8), est parue une méta-analyse évaluant spécifiquement la tolérance de l'association d'un IEC et d'un ARA2 chez les patients en insuffisance cardiaque, comparativement à l'utilisation d'un IEC seul. Ce travail a colligé les données de 9 essais ayant inclus 18 160 patients (9 199 ayant reçu l'association et 8 961 ayant reçu un IEC seul). Dans ce travail, il a été montré que les patients ayant reçu l'association ont un risque d'effets indésirables augmenté de 27 % (risque relatif : 1,27 ; IC 95 % : 1,15 à 1,40 ; $p < 0,0001$) par rapport aux patients sous IEC seul (soit une augmentation du risque absolu d'effets indésirables de 2,3 % et le nombre de patients à traiter pour voir apparaître un effet indésirable a été estimé à 42. Les augmentations de risque absolu des divers effets indésirables ont été :

- de 1,1 % concernant le risque d'hypotension, avec un nombre de patients à traiter pour voir apparaître une hypotension de 89 (et avec une augmentation relative du risque de 91 %),
- de 1 % concernant le risque d'altération de la fonction rénale, avec un nombre de patients à traiter pour voir apparaître une altération de la fonction rénale de 100 (et avec un risque relatif multiplié par 2,12),
- de 0,6 % concernant le risque d'hyperkaliémie, avec un nombre de patients à traiter pour voir apparaître une hyperkaliémie de 149 (et avec un risque relatif multiplié par 4,17).

Ainsi, en 2008, l'indication d'une association d'un IEC et d'un ARA2 doit être réservée et utilisée avec les modalités suivantes :

- chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 40 %) en association à un IEC, chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médical optimal (IEC et bêtabloquant aux doses maximales

tolérées), indication dans laquelle l'amélioration du service médical rendu est modérée,

– dès lors qu'ils sont au moins à plus de 10 jours d'un IDM (cf. l'étude VALIANT),

– sous surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie,

– en sachant que toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie et que ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémisants et en sachant que la triple association candésartan-IEC-diurétique hyperkaliémiant (spironolactone ou éplérénone) est fortement déconseillée en raison du risque important d'hyperkaliémie.

■ IMPLICATIONS PRATIQUES DE L'ÉTUDE ON TARGET

En synthèse, l'étude ON TARGET est riche d'enseignements. Elle montre qu'un ARA2 n'est pas inférieur à un IEC pour prévenir le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. Les ARA2 n'apportent pas d'avantages supplémentaires par rapport à l'utilisation des IEC à l'exception d'un moindre taux d'effets indésirables et essentiellement d'un moindre risque de toux. Ils sont par contre responsables d'un plus grand nombre d'hypotensions symptomatiques. Les ARA2 sont donc une alternative validée aux IEC chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.

L'étude ON TARGET confère par ailleurs au telmisartan le statut d'un ARA2 parmi les mieux évalués dans la prévention du risque cardiovasculaire et en fait un ARA2 de référence pour la pratique clinique quotidienne. Cette étude invalide l'hypothèse selon laquelle l'association d'un IEC et d'un ARA2 serait supérieure à un IEC seul pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs. Plus encore, elle démontre que cette association augmente le risque d'effets indésirables, notamment rénaux. Cela a deux conséquences importantes :

– il ne faut pas utiliser une association d'un IEC et d'un ARA2 en pratique, à l'exception de la seule indication ou un bénéfice clinique a été mis en évidence : l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 40 %) chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médical optimal (IEC et bêtabloquant aux doses maximales tolérées)

et avec une surveillance régulière de la fonction rénale et de la kaliémie,

– en termes de néphroprotection, l'association d'un IEC et d'un ARA2 justifie d'être plus amplement évaluée avant d'être préconisée. En effet, l'étude ON TARGET montre qu'elle entraîne une augmentation du risque d'événements rénaux et potentiellement d'évolution vers la dialyse, éventuellement que l'on pensait éviter en ayant recours à une telle association. ■

Bibliographie

L'étude HOPE

YUSUF S *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145-53.

Le programme ONTARGET/TRANSCEND

TEO K, YUSUF S, SLEIGHT P, ANDERSON C, MOOKADAM F, RAMOS B, HILBRICH L, POGUE J, SCHUMACHER H on behalf of 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.

SLEIGHT P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol*, 2005; 42 Suppl. 1: S50-6.

UNGER T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol*, 2003; 91 (10A): 28G-34G.

ZIMMERMANN M, UNGER T. Challenges in improving prognosis and therapy: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End point Trial programme. *Expert Opin Pharmacother*, 2004; 5: 1201-8.

YUSUF S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol*, 2002; 89: 18A-25A.

ANDERSON C. Rationale and design of the cardiac magnetic resonance imaging substudy of The ONTARGET Trial Programme. *J Int Med Res*, 2005; 33 Suppl. 1: 50A-57A.

BOHM M, BAUMHAKEL M, PROBSTFIELD JL, SCHMIEDER R, YUSUF S, ZHAO F, KOON T. ONTARGET/TRANSCEND ED-Investigators. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of 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). *Am Heart J*, 2007; 154: 94-101.

RUILOPE LM, REDON J, SCHMIEDER R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag*, 2007; 3: 1-9.

Les résultats de l'étude ON TARGET

ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO KK, POGUE J, DYAL L, COPLAND I, SCHUMACHER H, DAGENAIS G, SLEIGHT P, ANDERSON C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-59.

L'éditorial accompagnant la publication des résultats

McMURRAY JJ. ACE inhibitors in cardiovascular disease-unbeatable? *N Engl J Med*, 2008; 358: 1615-6.

Le programme PROTECTION

WEBER M. The telmisartan programme of research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) programme. *J Hypertens Suppl*, 2003; 21: S37-46.