

### L'ÉTUDE ONTARGET SUR LE TELMISARTAN ET LE RAMIPRIL: QUELLES SONT LES CONCLUSIONS ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 19/05/08]

Il existe pour le moment beaucoup de publicité au sujet de l'étude ONTARGET, dont les résultats ont été publiés récemment dans le *New England Journal of Medicine* [2008;358:1547-59, avec un éditorial 1615-6]. Les résultats sont intéressants, mais ne sont pas aussi spectaculaires que ce que laissent entendre les messages publicitaires. Cette étude randomisée en double aveugle, réalisée chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé<sup>1</sup>, a comparé le ramipril (10 mg p.j.) au telmisartan (80 mg p.j.) et à l'association ramipril + telmisartan (respectivement 10 et 80 mg p.j.). L'objectif de cette étude était d'évaluer si le telmisartan n'était « pas moins efficace » que le ramipril (c.-à-d. « démontrer sa non-infériorité »), et d'évaluer si l'association était plus efficace que le ramipril seul. Après un suivi médian de 56 mois, les résultats sont les suivants.

- Aucune différence n'a été constatée entre les trois groupes en ce qui concerne l'apparition du critère d'évaluation primaire (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque). Le telmisartan n'était donc « pas moins efficace » (donc « non inférieur ») que le ramipril, et l'association ramipril + telmisartan n'était pas plus efficace que le ramipril seul.
- Par rapport au groupe sous ramipril, la toux et l'angioedème étaient moins fréquents, et les symptômes d'hypotension (à l'exception de la syncope) étaient plus fréquents dans le groupe sous telmisartan. Par rapport au groupe sous

ramipril, les symptômes d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale étaient clairement plus fréquents dans le groupe traité par l'association (la fréquence de la toux et de l'angioedème ne différait pas).

#### Conclusion

La seule conclusion que l'on puisse tirer de l'étude ONTARGET est que, dans cette population à risque élevé, la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires étaient influencées de la même manière par le ramipril et par le telmisartan, et que l'association de telmisartan et de ramipril n'a apporté aucun bénéfice.

Le choix du ramipril (10 mg p.j.) comme médicament comparatif, et le choix de la population de patients dans l'étude ONTARGET sont basés sur l'étude HOPE. L'étude HOPE, une étude randomisée en double aveugle, réalisée chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé et sans insuffisance cardiaque clinique, a montré que 26 patients devaient être traités pendant environ 5 ans par le ramipril plutôt que par un placebo pour prévenir un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, ou un décès cardio-vasculaire chez un seul patient supplémentaire. Un IECA (le ramipril étant celui qui a été le mieux étudié) reste le médicament de premier choix si l'on décide, chez un patient avec un risque cardio-vasculaire élevé et sans insuffisance cardiaque clinique, d'ajouter un inhibiteur du système rénine-angiotensine à un traitement préventif

<sup>1</sup>Il s'agissait de patients atteints d'une affection coronarienne (entre autres antécédents d'infarctus du myocarde, angor), d'une affection vasculaire cérébrale, d'une affection vasculaire périphérique et/ou de diabète avec atteinte organique; environ 68 % des patients étaient hypertendus; la tension artérielle moyenne au début de l'étude était de 141,8/82,1 mmHg. La plupart des patients étaient déjà traités par un antiagrégant, un  $\beta$ -bloquant, un diurétique et/ou un hypolipidémiant. Les patients présentant une insuffisance cardiaque clinique étaient exclus.

existant. [En ce qui concerne l'étude HOPE, voir aussi Folia d'avril 2000, de novembre 2002 et de novembre 2004].

### Note

Le telmisartan en spécialité monocomposée est commercialisé en Belgique sous les noms

de spécialité Kinzalmono® et Micardis®; la seule indication mentionnée dans la notice est le "traitement de l'hypertension essentielle"; la prévention secondaire chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé n'est pas mentionnée comme indication (situation au 23 juin 2008).

## INFORMATIONS RECENTES

- Chapitre 5.2.2. Une spécialité injectable à base de l'anti-inflammatoire non stéroïdien **ibuprofène (Pedeo®)** est disponible depuis juin 2008 pour le traitement (en perfusion intraveineuse) du canal artériel persistant chez les nouveau-nés prématurés. Il s'agit d'un médicament orphelin. En ce qui concerne la persistance de l'ouverture du canal artériel, voir Folia de février 2007.
- Chapitre 5.4.2. **Suboxone®** (disponible depuis juin 2008) est une nouvelle **association à base de buprénorphine** (un analgésique morphinique) **et de naloxone** (un antagoniste morphinique) proposée comme traitement de substitution dans le cadre d'un sevrage aux opiacés. L'association de naloxone a pour objectif d'éviter l'utilisation intraveineuse de buprénorphine par les toxicomanes (symptômes de sevrage aigu). Cette spécialité doit être utilisée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la toxicomanie aux opiacés.
- Chapitre 6.10.1. La **rivastigmine (Exelon®)** qui est déjà utilisée par voie orale dans le traitement de la maladie d'Alzheimer est maintenant aussi disponible sous forme d'un système transdermique libérant 4,6 mg ou 9,5 mg par 24 heures (une application par jour). Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des troubles gastro-intestinaux (comme la forme orale), et des réactions cutanées au site d'application. Les mêmes précautions d'usage que pour l'administration par voie orale sont également d'application pour l'administration par voie transdermique, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables cardiaques et les interactions des inhibiteurs des cholinestérases [voir Folia de juin 2006 et de juin 2008].
- Chapitre 8.4.3.6. Le **maraviroc (Celsentri®▼)**, disponible depuis juin 2008) est un nouvel antirétroviral (antagoniste de la protéine CCR5) proposé, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 ayant un tropisme CCR5. Comme les autres antirétroviraux, le maraviroc présente un risque élevé d'effets indésirables tels que troubles gastro-intestinaux, asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, hépatotoxicité, paresthésies, éruptions cutanées. Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 avec risque d'interactions avec de nombreux médicaments [voir tableau dans l'Introduction du Répertoire Commenté des Médicaments].
- Chapitre 10.2.4. La **nélarabine (Atriance®▼)**, disponible depuis juin 2008) est un antitumoral de la classe des antimétabolites proposé pour le traitement de certaines formes de leucémie lymphoblastique aiguë et de lymphome lymphoblastique à lymphocytes T. Il s'agit d'un médicament orphelin.