

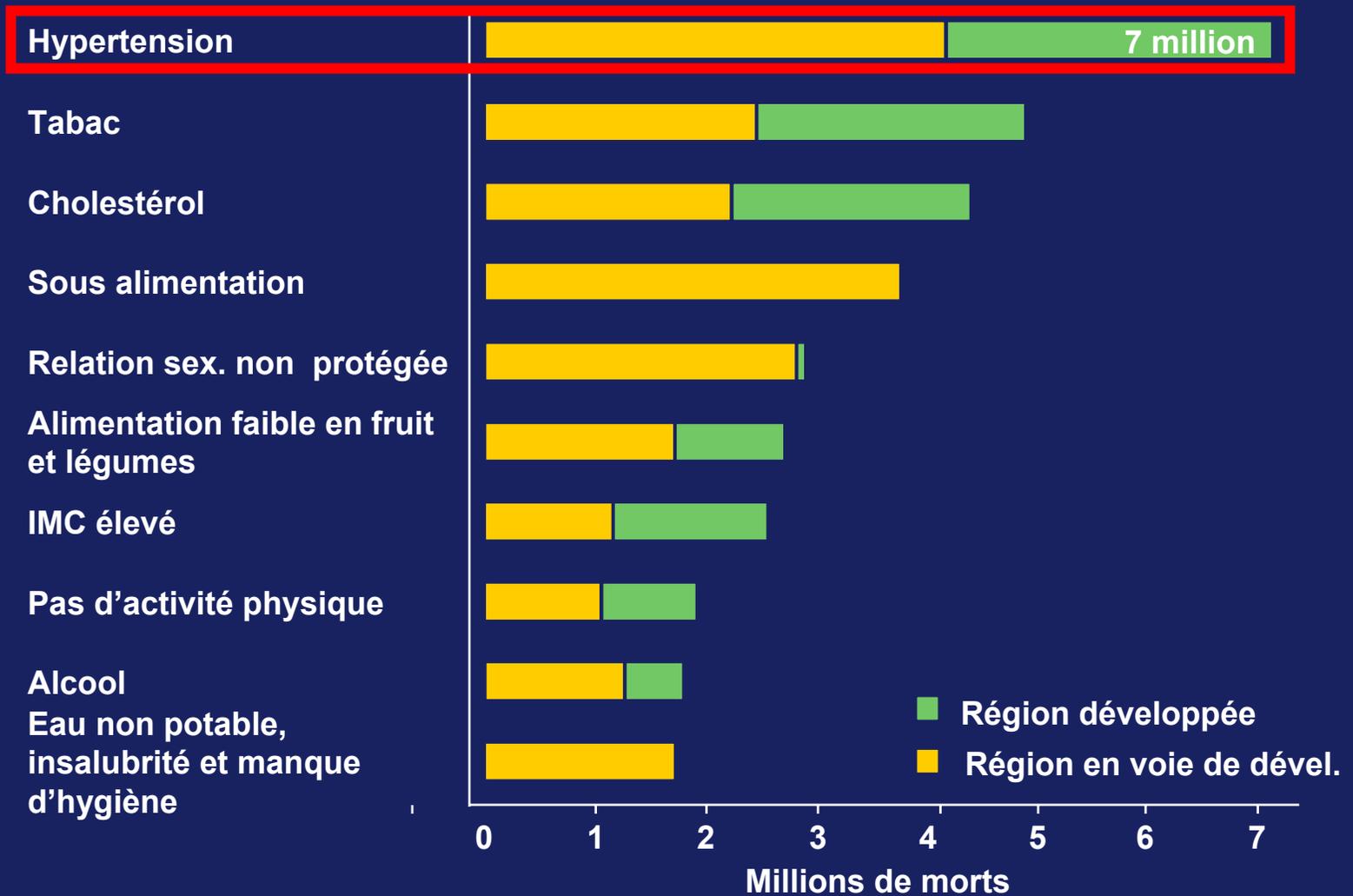
UNE NOUVELLE CLASSE POUR
LE TRAITEMENT
DE NOS HYPERTENDUS
(SPORTIFS OU NON)



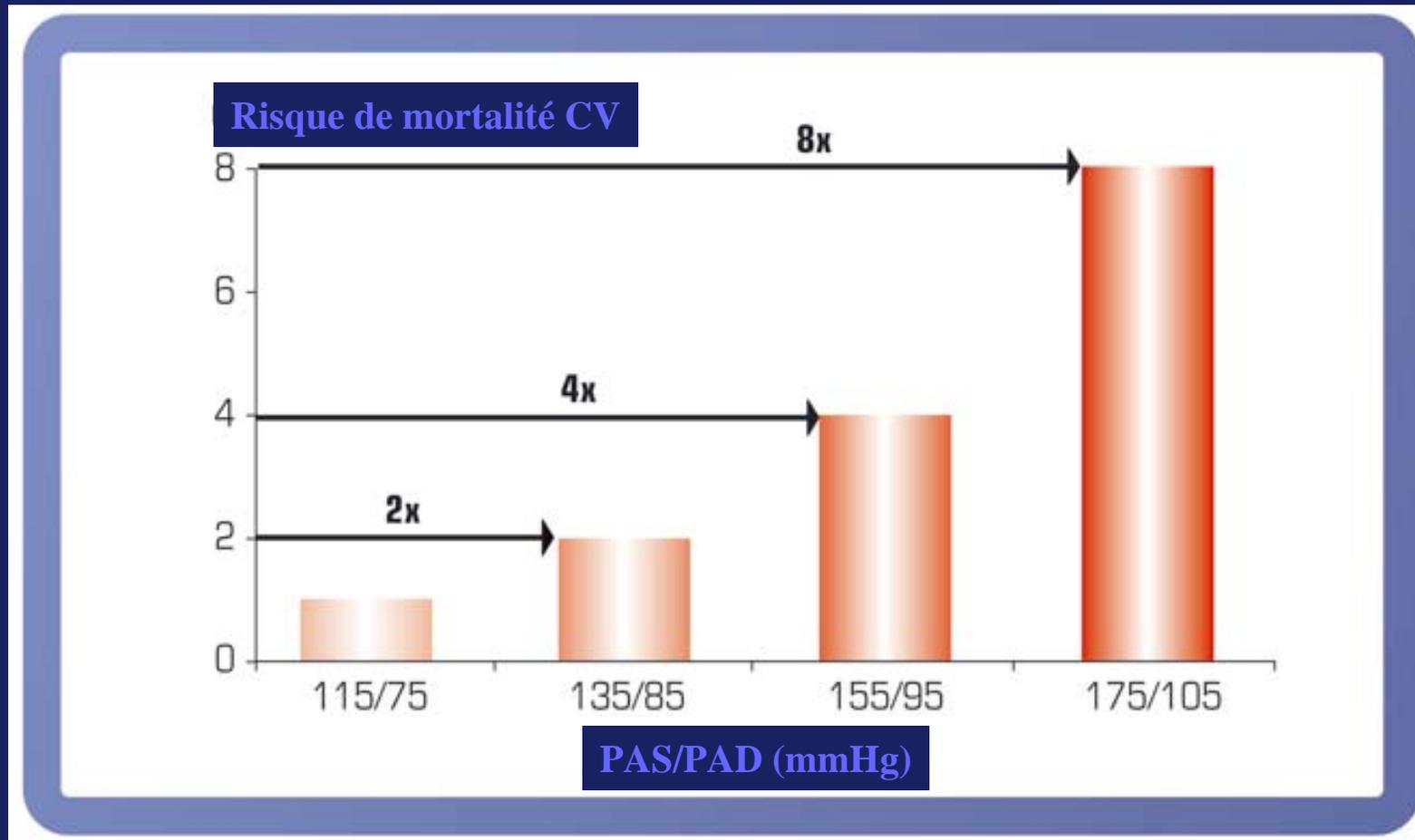
Dc MOUREY-EPRON
Néphrologue
EVIAN LES BAINS

Données d'épidémiologie et physiopathologie sur l'HTA

L' hypertension est la première cause de mortalité dans le monde



Le risque de mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de PAS/PAD de 20/10 mmHg



* Individus âgés de 40–69 ans

L'hypertension artérielle en France

2000 - 2006



1 consultation / 5 en médecine ambulatoire*

14 millions de patients*

21% des hommes
24% des femmes

50,9%

38 %

* HAS –service des recommandations professionnelles - Juillet 2005.

** CNAM octobre 2007

*** ENNS JHTA Décembre

L'Hypertension artérielle du sportif

- L'incidence de l'hypertension artérielle chez le sportif varie peu selon les différentes études, en moyenne 7 %
 - Dans l'étude de DARGA 7 % versus 19 % chez le sédentaire
 - Dans l'étude de LEHMANN 6 à 7 % versus 12 à 15 % chez le sédentaire
 - Par contre moins de 3 % d'HTA chez le sportif de haut niveau

L'Hypertension artérielle du sportif

- Par contre le sport est bénéfique dans l'HTA
 - Dans l'étude de TIPTON, on voit que le sport permet une baisse de 5 à 25 mmHg de PAS au repos
 - Une baisse de 3 à 15 mmHg de PAD au repos,
 - Pour un entraînement de 40 à 70 % VO_2 max
- Dans la méta analyse de HAGBERG on voit :
 - Diminution de PAS de 11 mmHg et PAD de 8 mmHg
 - Femmes répondent mieux que les hommes
 - Effet supplémentaire de la perte de poids sur la PAS

L'Hypertension artérielle du sportif

- Les mécanismes de la baisse de la TA par le sport ou l'activité physique :
 - Diminution du tonus sympathique
 - Diminution de l'hyper insulinémie
 - Action sur les baro-récepteurs
 - Diminution des R périphériques (action srt sur la PAD)
 - Effet de la sérotonine (discuté) sur l'hypotension post-exercice

L'Hypertension artérielle du sportif

- Donc :
- La pratique régulière d'une activité physique fait partie des traitements de l'HTA modérée (HAS 2005)
- Un hypertendu peut pratiquer un sport raisonnable si il est bien suivi et contrôlé
- De cela découlent des recommandations :

L'Hypertension artérielle du sportif

- RECOMMANDATIONS DE L'AMERICAN COLLEGE :
 - Pour les normotendus :
 - ◆ SPORT en endurance
 - ◆ 3 à 5 fois par semaine pendant 20 à 60 min
 - ◆ 60 à 85 % de la FC max
 - Pour les hypertendus
 - ◆ ENDURANCE à 55 – 70 % de la FC max
 - ◆ Résultats espérés : baisse de 15 à 20 % de la PAD
 - ◆ Résistance seule : NON
 - ◆ Rôle protecteur des autres facteurs de risque

L'Hypertension artérielle du sportif

- RECOMMANDATIONS DE LA PITIE

- Sujet sédentaire avec HTA légère :

- ◆ Endurance 50 à 70 % de la FC max
- ◆ Minimum 3 fois par semaine : 1 h par séance
- ◆ Contrôle des profils tensionnels réguliers
- ◆ Dépense énergétique : 14 à 20 Kcal/kg/sem

- Sportifs : corriger un surentrainement

- HTA et musculation :

- ◆ 10 à 15 séances de 30 à 45 sec avec 30 à 50 % de la charge max
- ◆ Repos 15 à 30 sec entre les exercices : 10 à 12 exo / séances
- ◆ 2 à 3 fois par semaine

L'Hypertension artérielle du sportif

- Si traitement médical devient nécessaire :
- Recommandations de l'AMERICAN COLLEGE (par ordre)
 - IEC ou ARA2
 - IC
 - Eviter diurétiques (hypoK et déshydratation)
 - Eviter les bêta-bloquants (sauf cardiosélectifs)

L'Hypertension artérielle du sportif

- Quels médicaments pour l'hypertendu sportif ?
 - Bloqueurs du SRA
 - ◆ Les plus logiques vis-à-vis de l'effort , tant du point de vue physiopathologique que pour la tolérance clinique.
 - ◆ Effet intéressant de leur action au niveau de la PAD
 - IC :
 - ◆ Pas d'effet limitant sur la performance
 - Béta-bloquants :
 - ◆ Efficace sur l'HTA d'effort, performance aérobie limitée si non sélectifs
 - ◆ Interdits pour certaines compétitions
 - Diurétiques :
 - ◆ Performances limitées et interdits pour la compétition

**Nouvelle
classe
dans l'HTA**

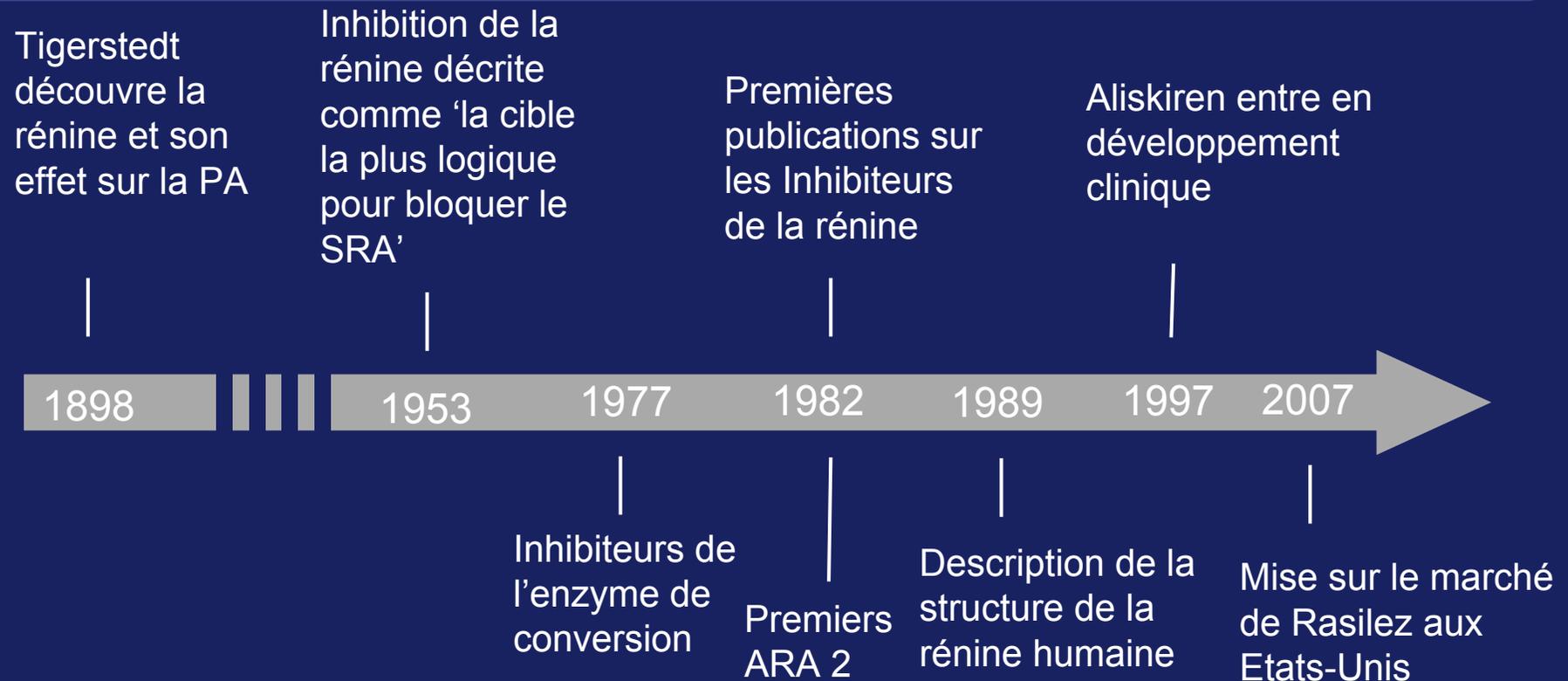
L'Expertise NOVARTIS Cardiovasculaire

présente



 **NOVARTIS**

La longue route vers les inhibiteurs de la rénine



Les premiers inhibiteurs de la rénine (à partir de 1982) n'étaient pas efficaces cliniquement en raison de leur :

- faible biodisponibilité par voie orale
- faible efficacité
- demi-vie courte
- coût de synthèse élevé

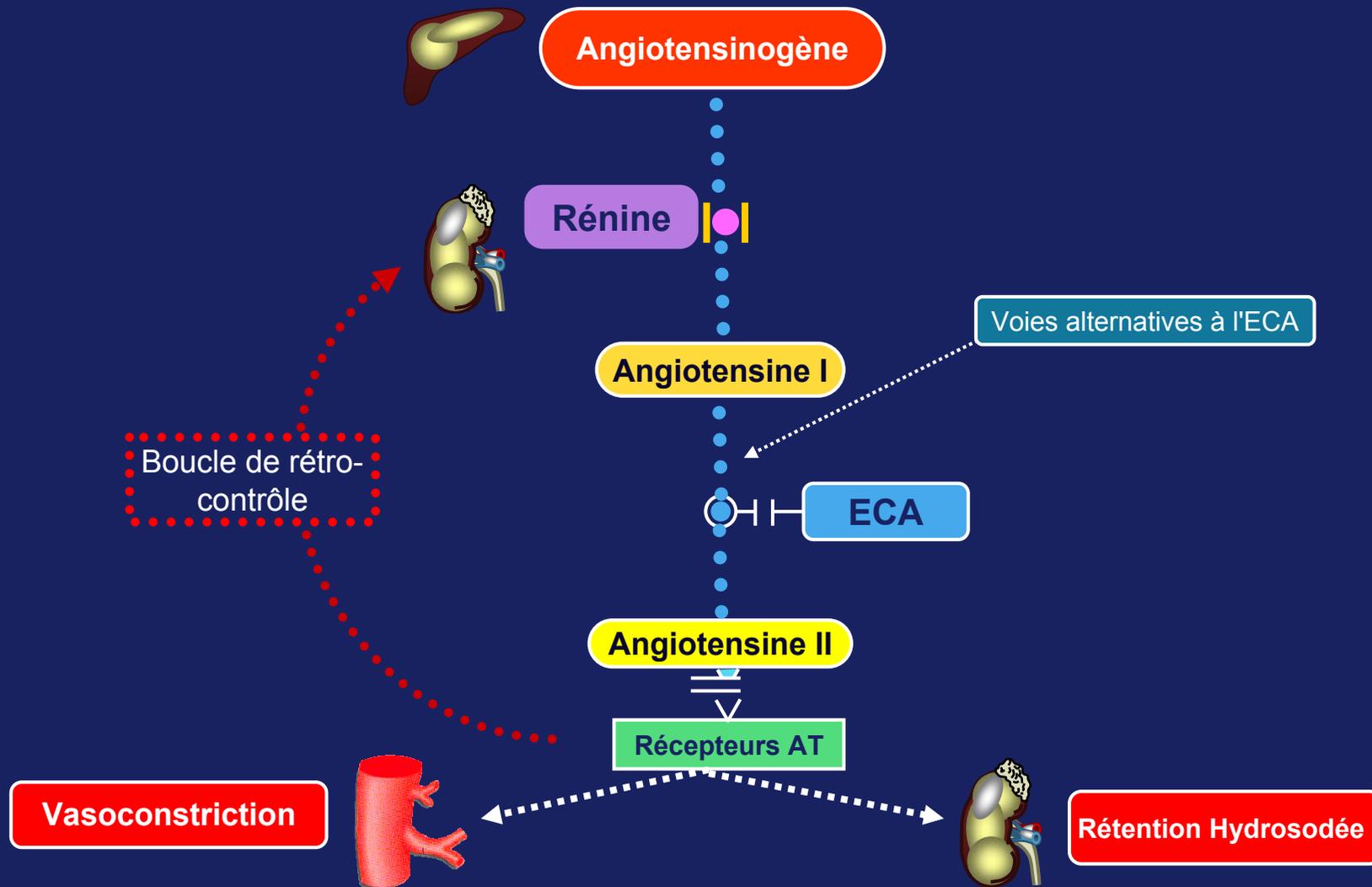
Wood JM, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Sep 5;308(4):698-705.

Lutter A et al. *Clin Nephrol.* 1991 Oct;36(4):181-6

Stanton A. et al. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(6):389-94

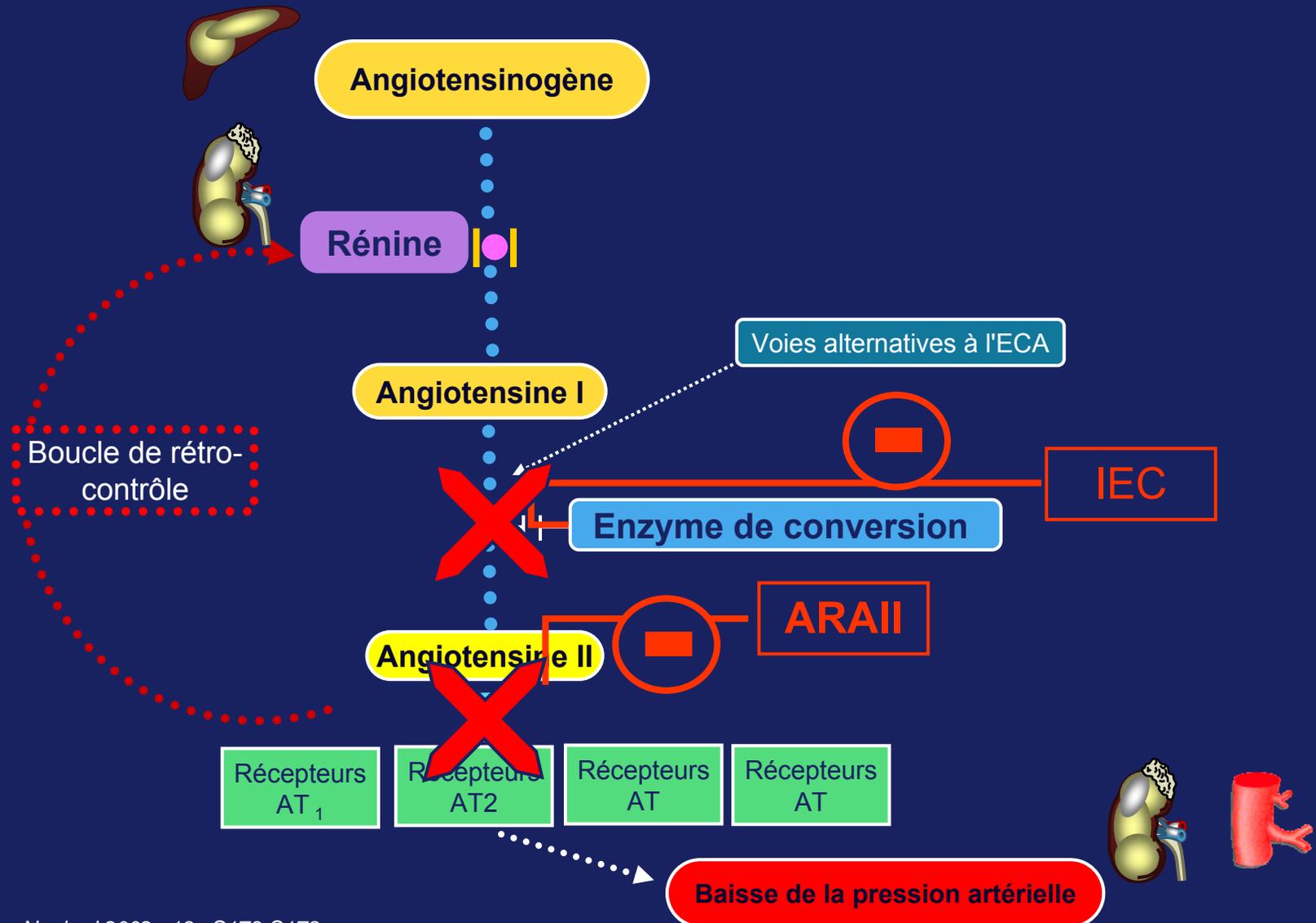
Physiopathologie du Système Rénine Angiotensine

Systeme Rénine Angiotensine (SRA)

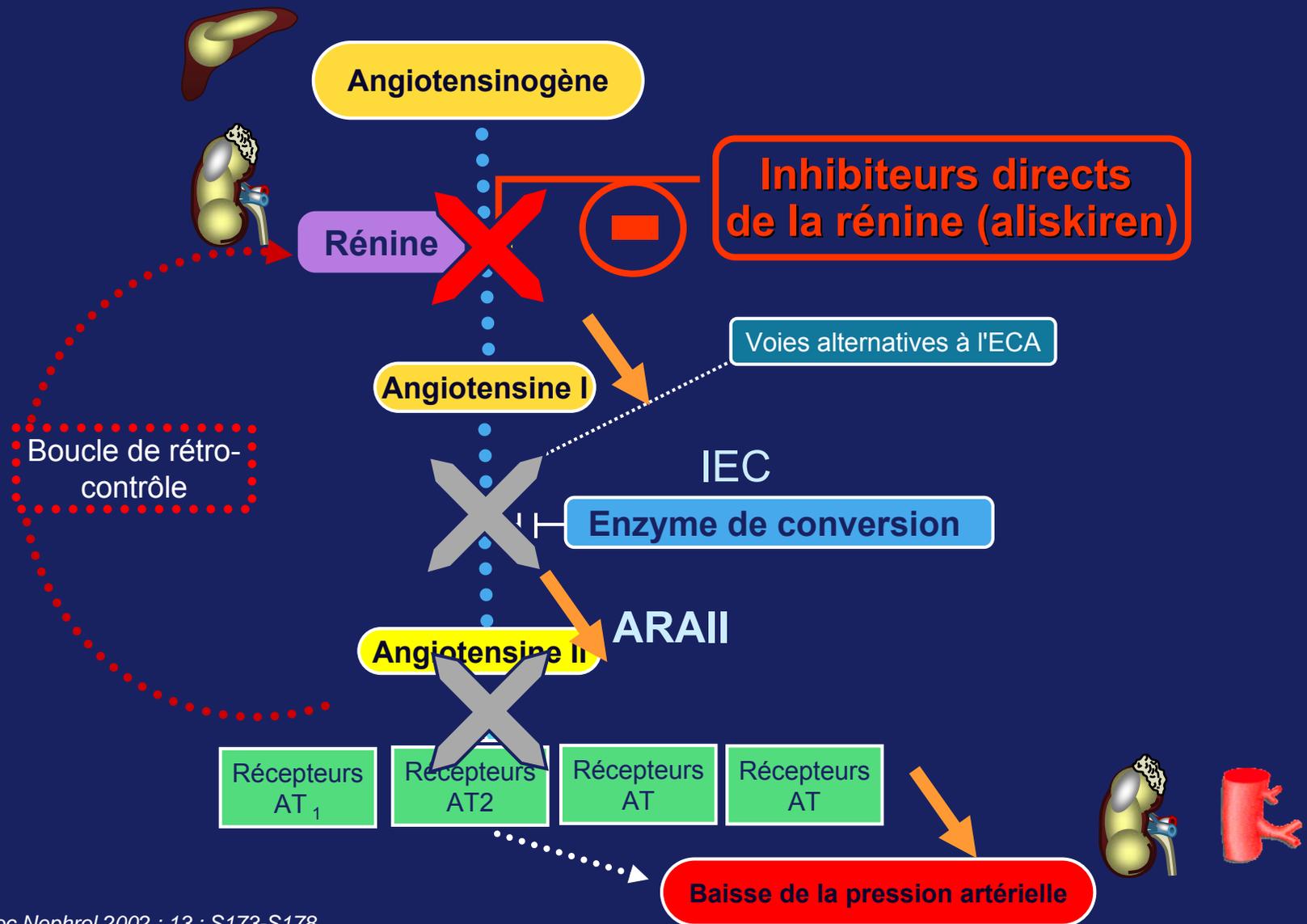


Les médicaments agissant sur le Système Rénine Angiotensine

Action antihypertensive par blocage du SRA en monothérapie par IEC et ARA2

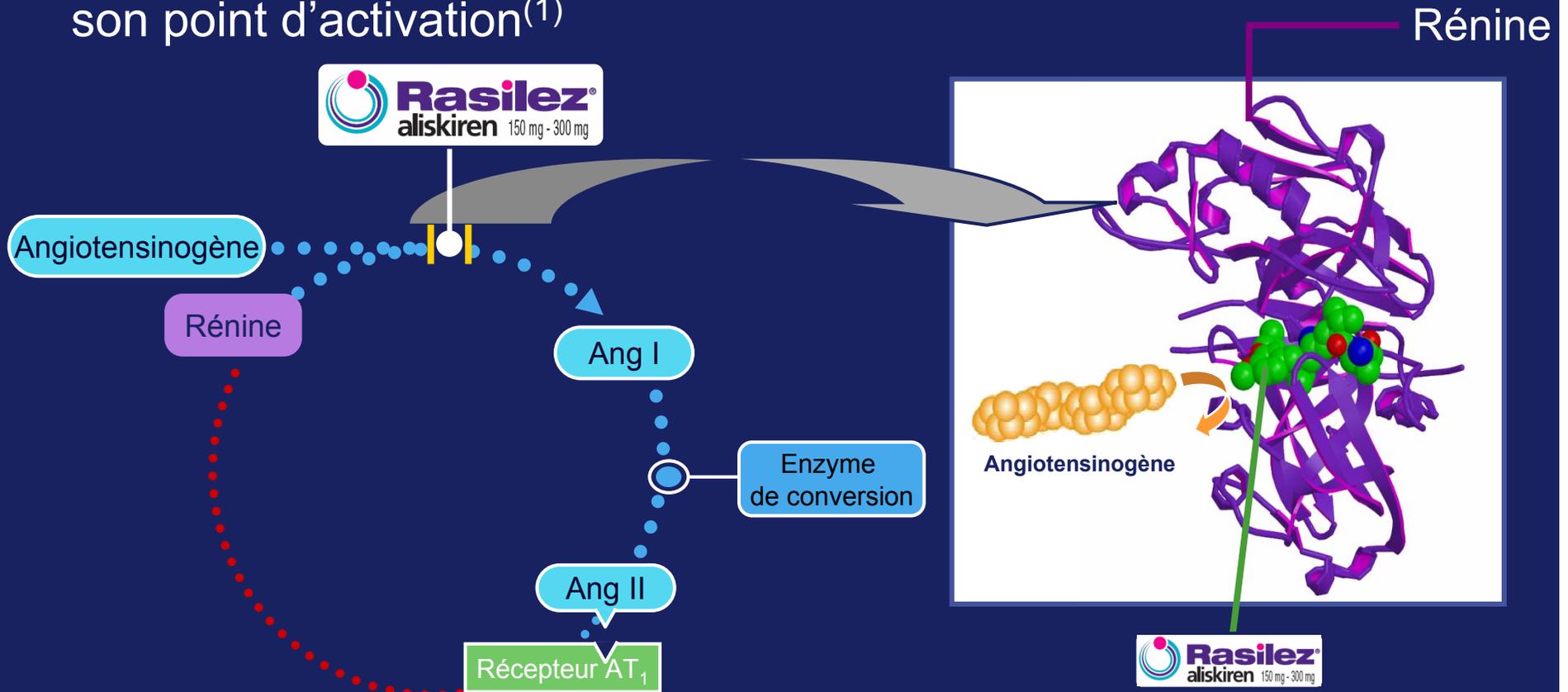


Le 1er Inhibiteur Direct de la Rénine (IDR)



Le 1er inhibiteur direct de la rénine (IDR)

- Rasilez[®] est un inhibiteur direct de la rénine qui bloque le SRA à son point d'activation⁽¹⁾



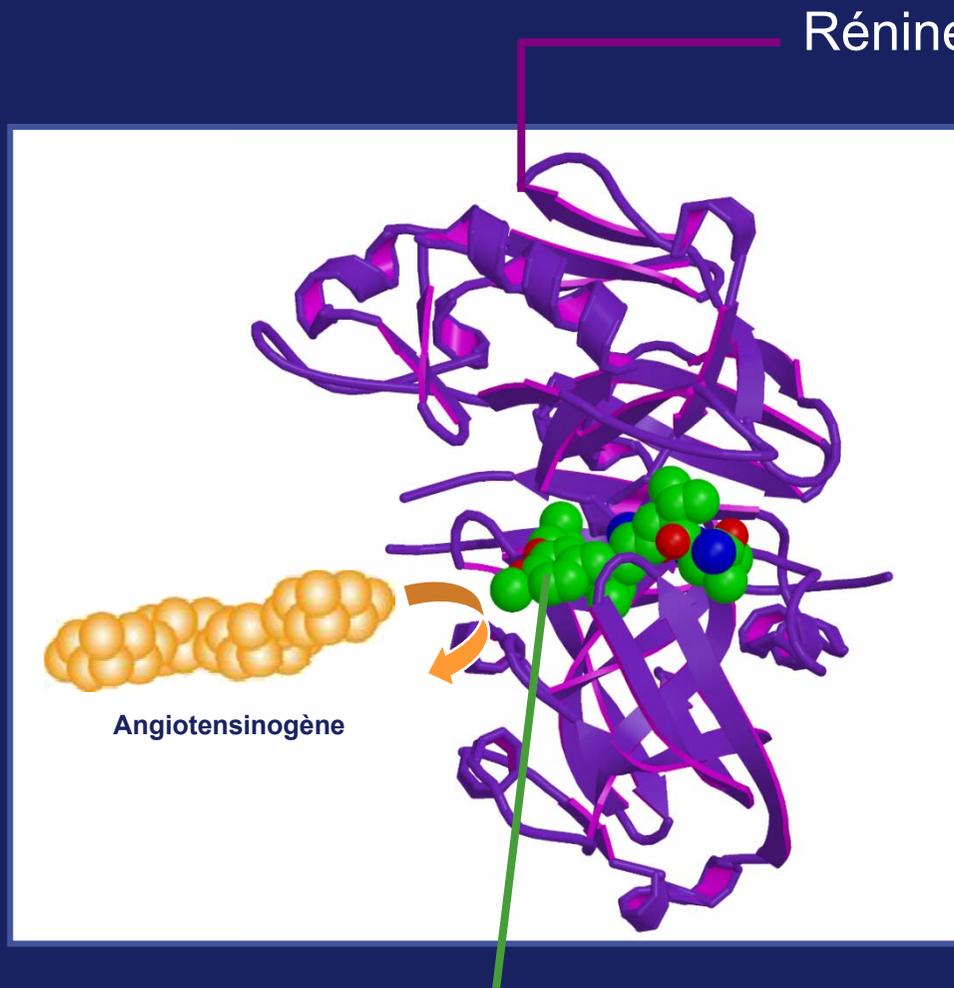
- Rasilez[®] est sélectif et puissant⁽¹⁾

Rasilez[®] se lie à au site actif de la rénine, bloquant le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduit les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II ^(1,2)

(1) RCP Rasilez[®] 150 mg - 300 mg

(2) Azizi M et al. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going ? Journal of Hypertension 2006 ; 24 : 243-56.

Le 1er Inhibiteur Direct de la Rénine (IDR)

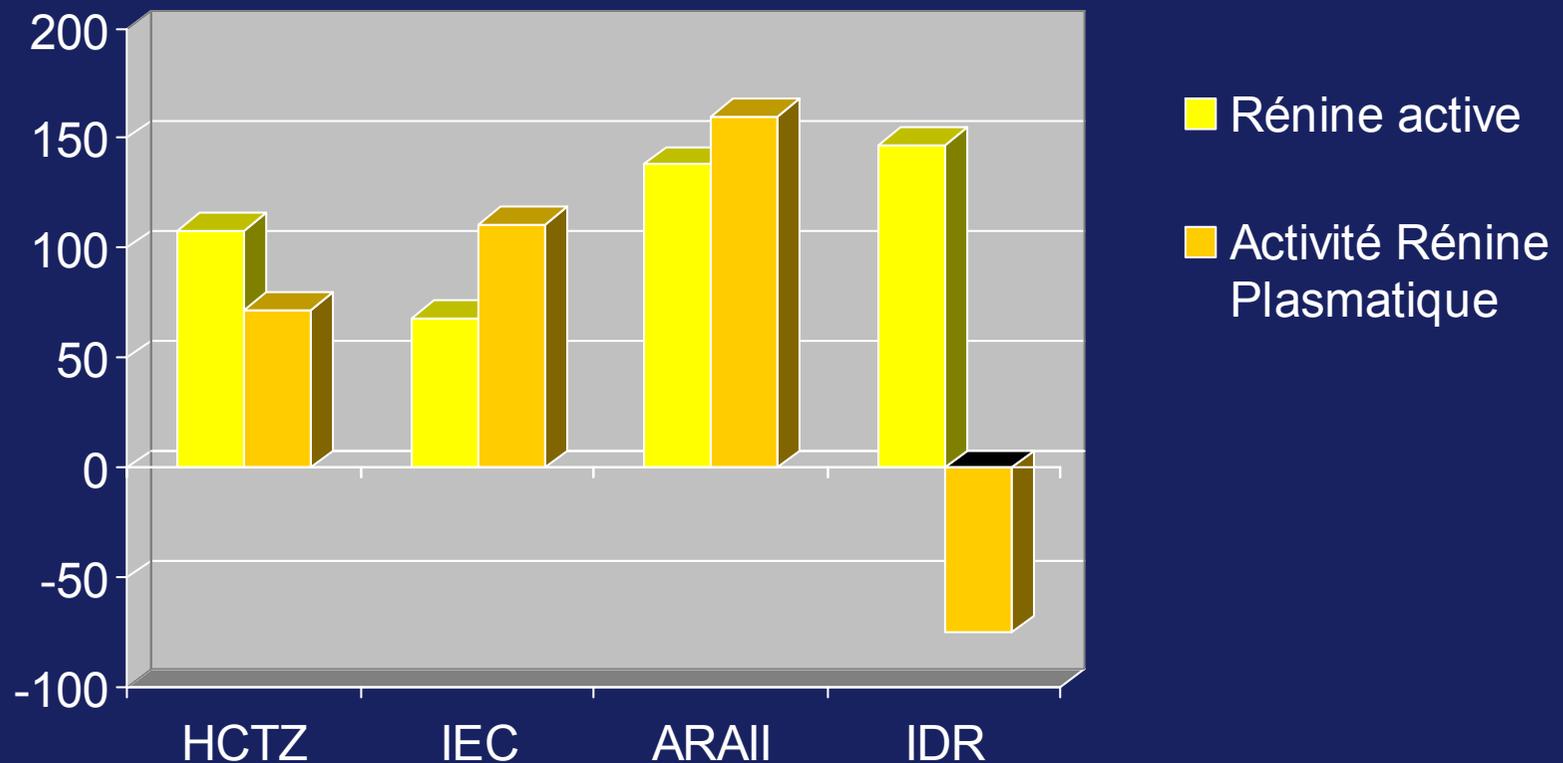


Rasilez[®] se lie à au site actif de la rénine, bloquant le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduit les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II ^(1,2)

 **Rasilez[®]**
aliskiren 150 mg - 300 mg

Effets des antihypertenseurs sur l'activité du Système Rénine Angiotensine

Variation moyenne par rapport à l'état basal après 8 semaines de traitement (%)



Inhibiteurs du SRA

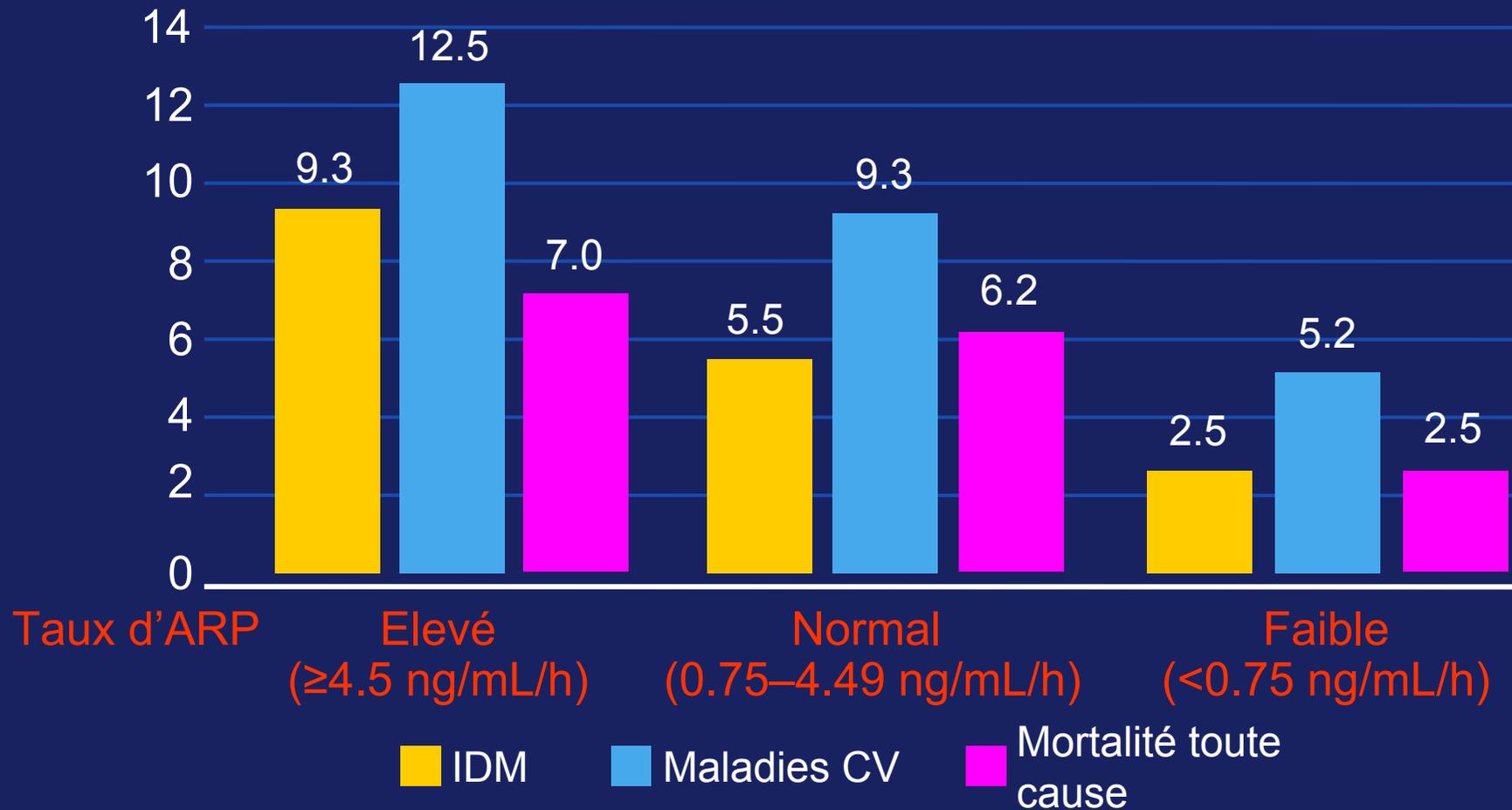
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARAI: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

IDR : inhibiteur direct de la rénine

L'Activité Rénine Plasmatique est associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients hypertendus

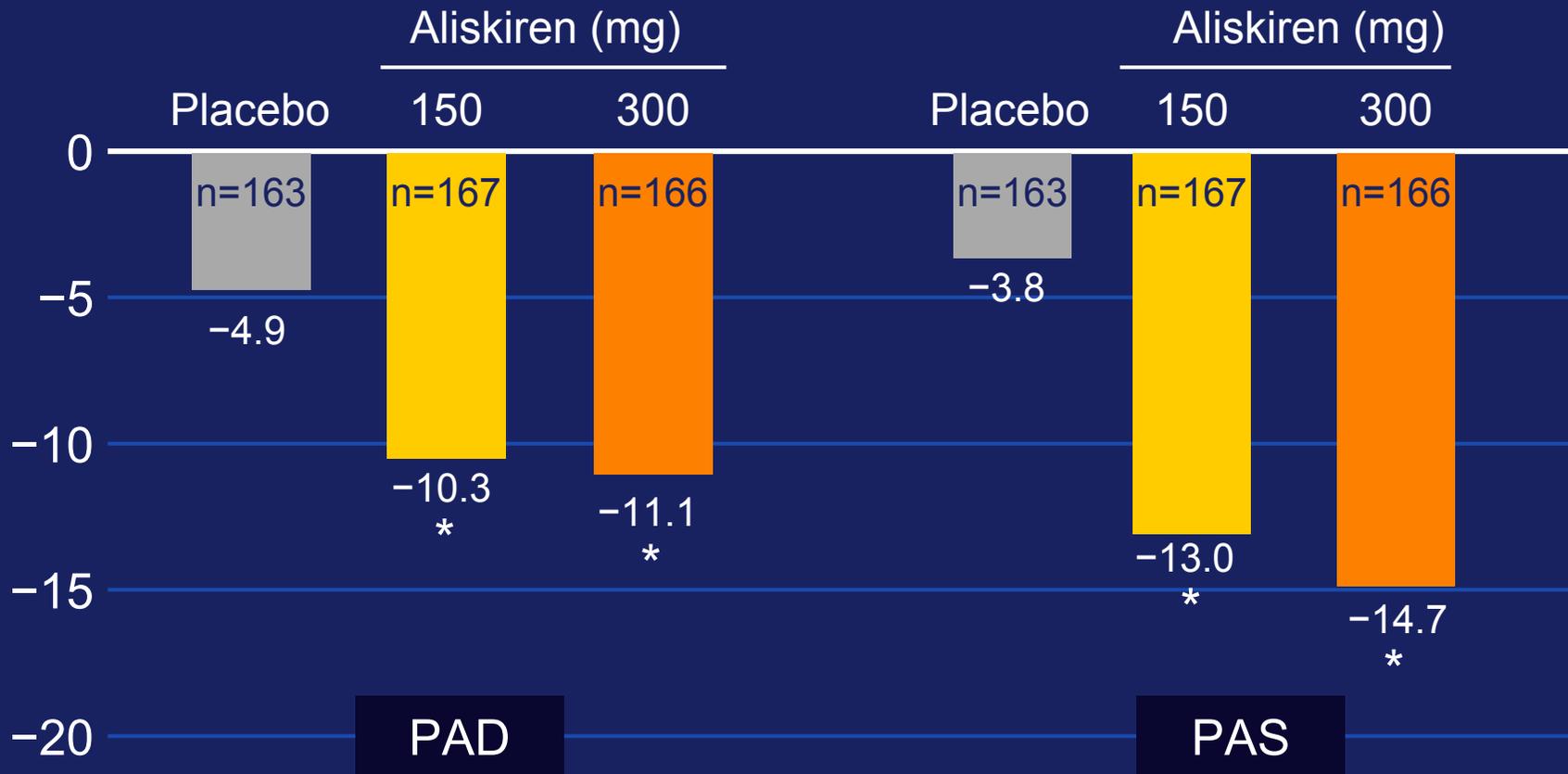
Incidence per 1000/an



Aliskiren : résultats cliniques et plan de développement

Aliskiren vs placebo

Réduction dose-dépendante de la PAD et de la PAS

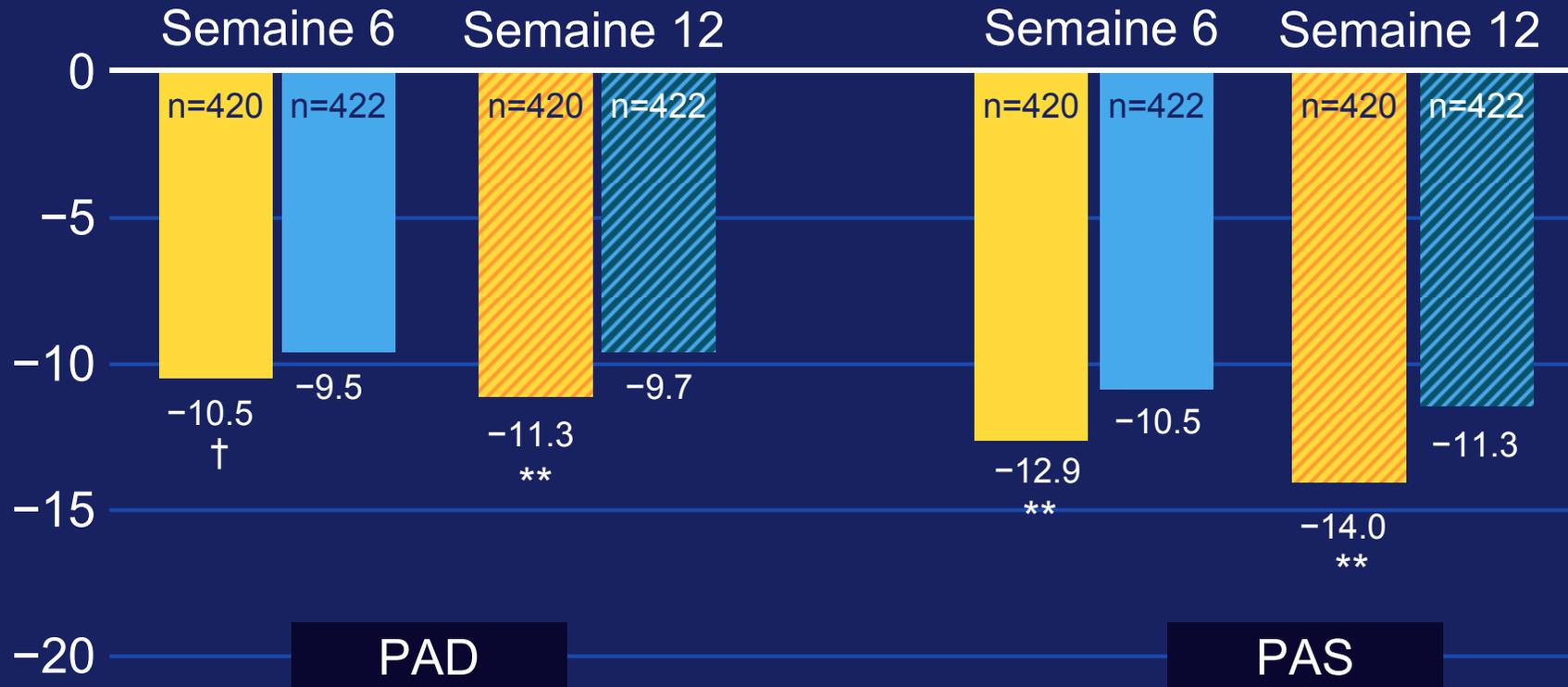


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

*p<0,0001 vs placebo

Aliskiren vs ramipril

Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg)

■ Aliskiren 150 mg

■ Ramipril 5 mg

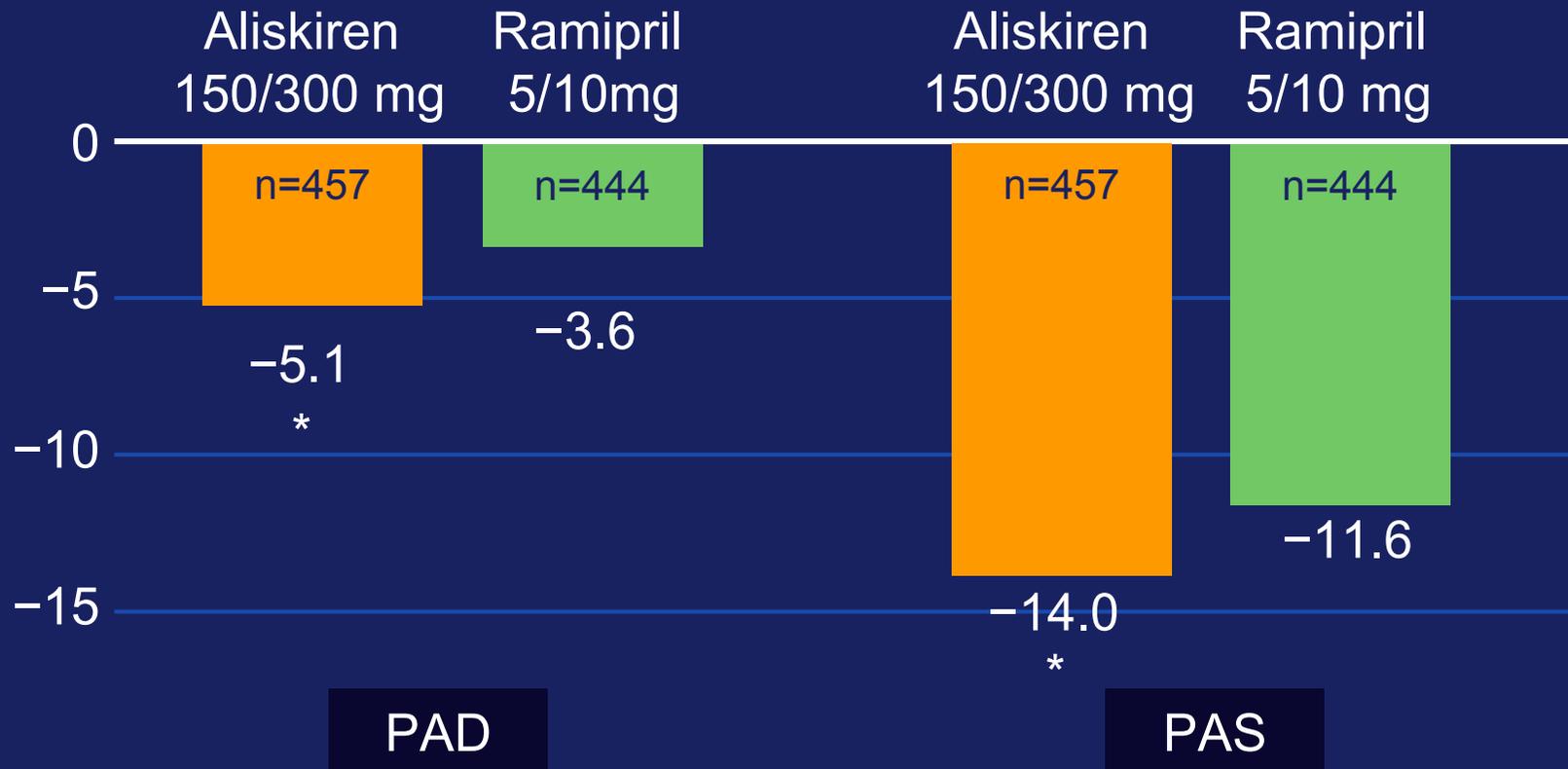
▨ Aliskiren 150 ou 300 mg

▨ Ramipril 5 ou 10 mg

**p<0,01 vs ramipril, †p<0,0001 (non infériorité) vs ramipril

Aliskiren vs ramipril, patients > 65 ans

Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD

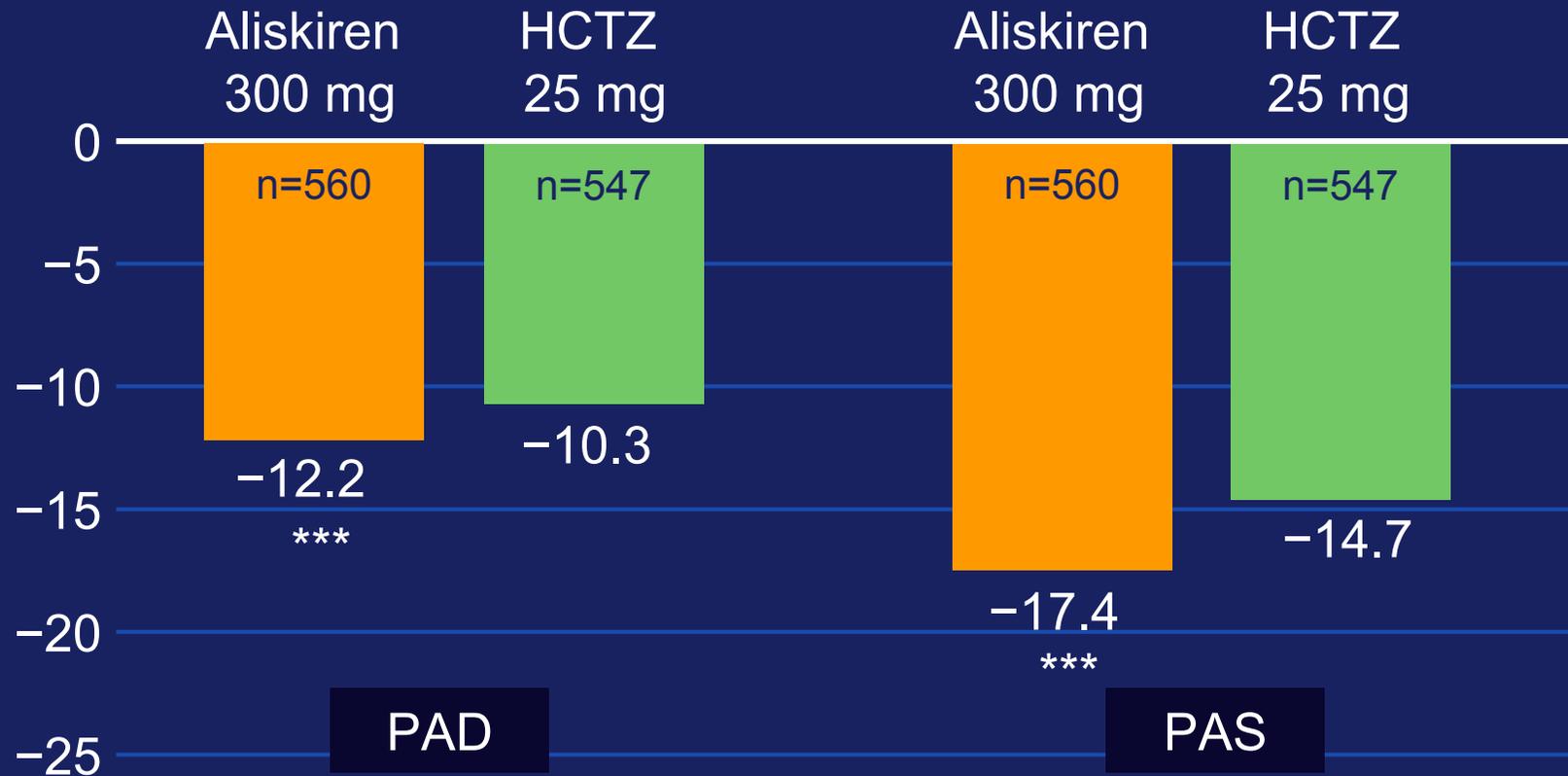


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise à la semaine 12 (mmHg)

*p<0.05 vs stratégie ramipril (supériorité)

Aliskiren 300 mg vs HCTZ 25 mg

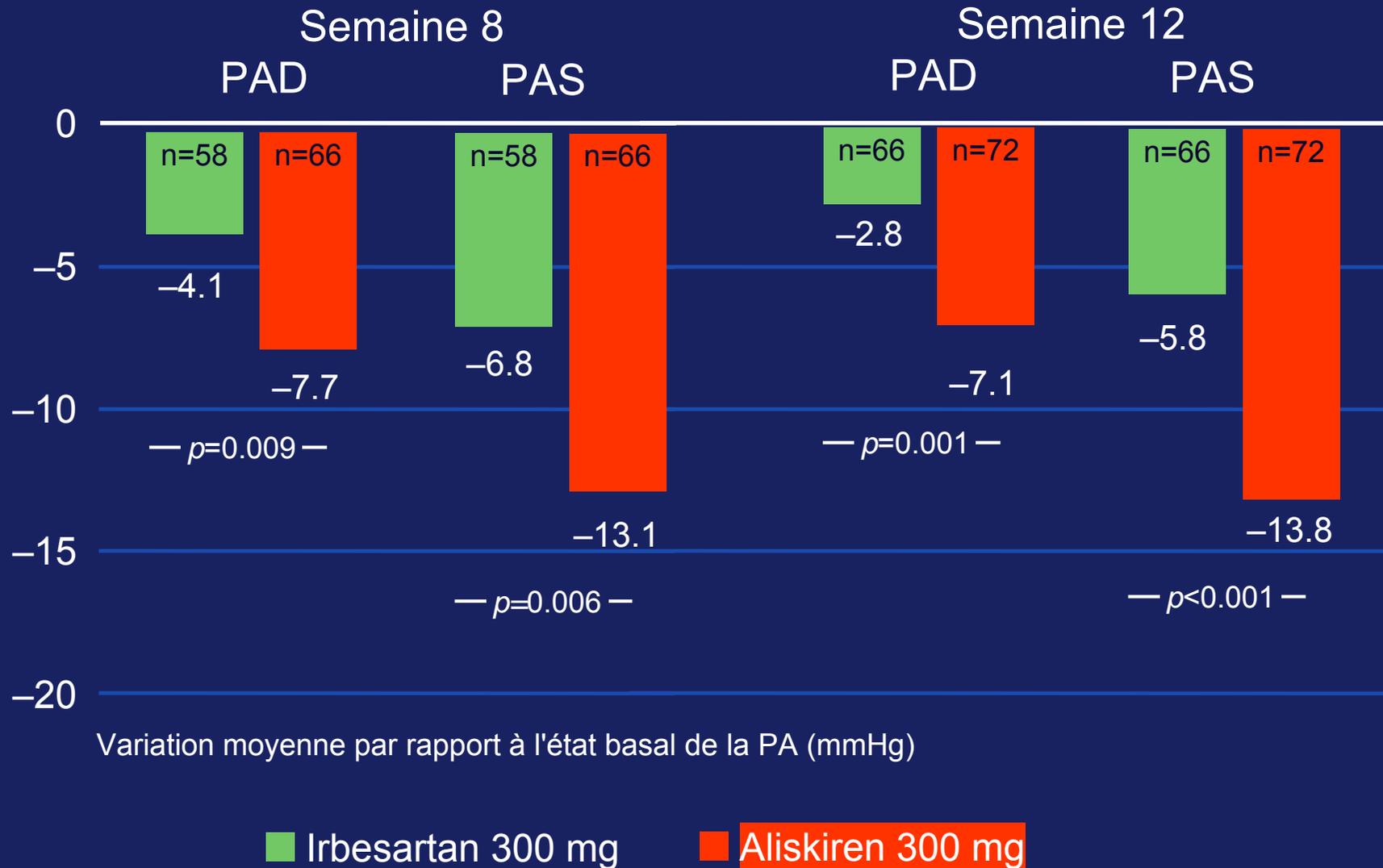
Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise à la semaine 12 (mmHg)

Comparaisons par paires : ***p<0,001 vs HCTZ

Aliskiren vs irbesartan, patients syndrome métabolique supériorité de l'aliskiren sur la PAS



Association aliskiren - HCTZ

Effet additif sur la PAS

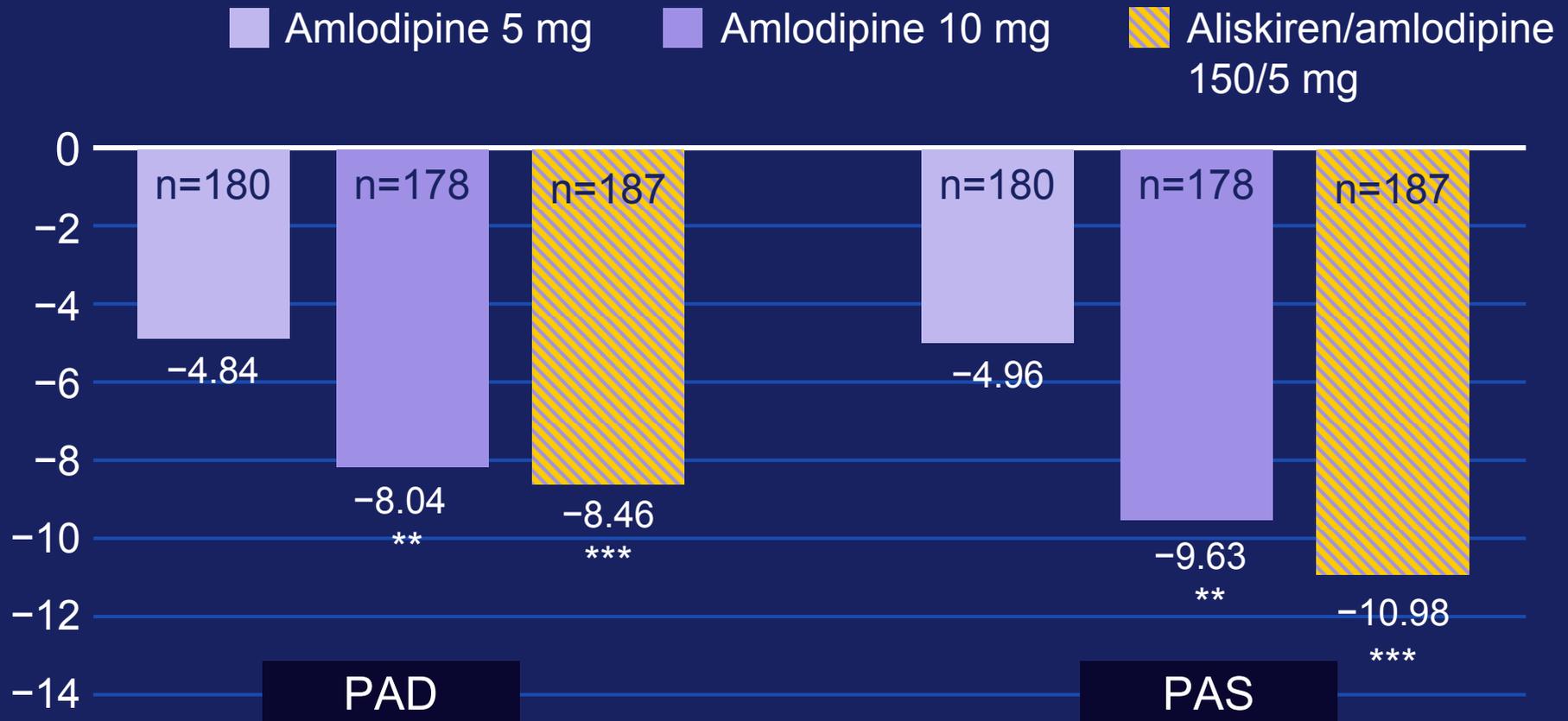


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PAS moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

[†]Significativité globale de l'effet de l'HCTZ non testée Comparaisons par paires : *p<0,05; **p<0,001; ***p≤0,0001 vs placebo ;
[§]p<0,05 vs chacune des monothérapies

Association aliskiren 150 mg - amlodipine 5 mg

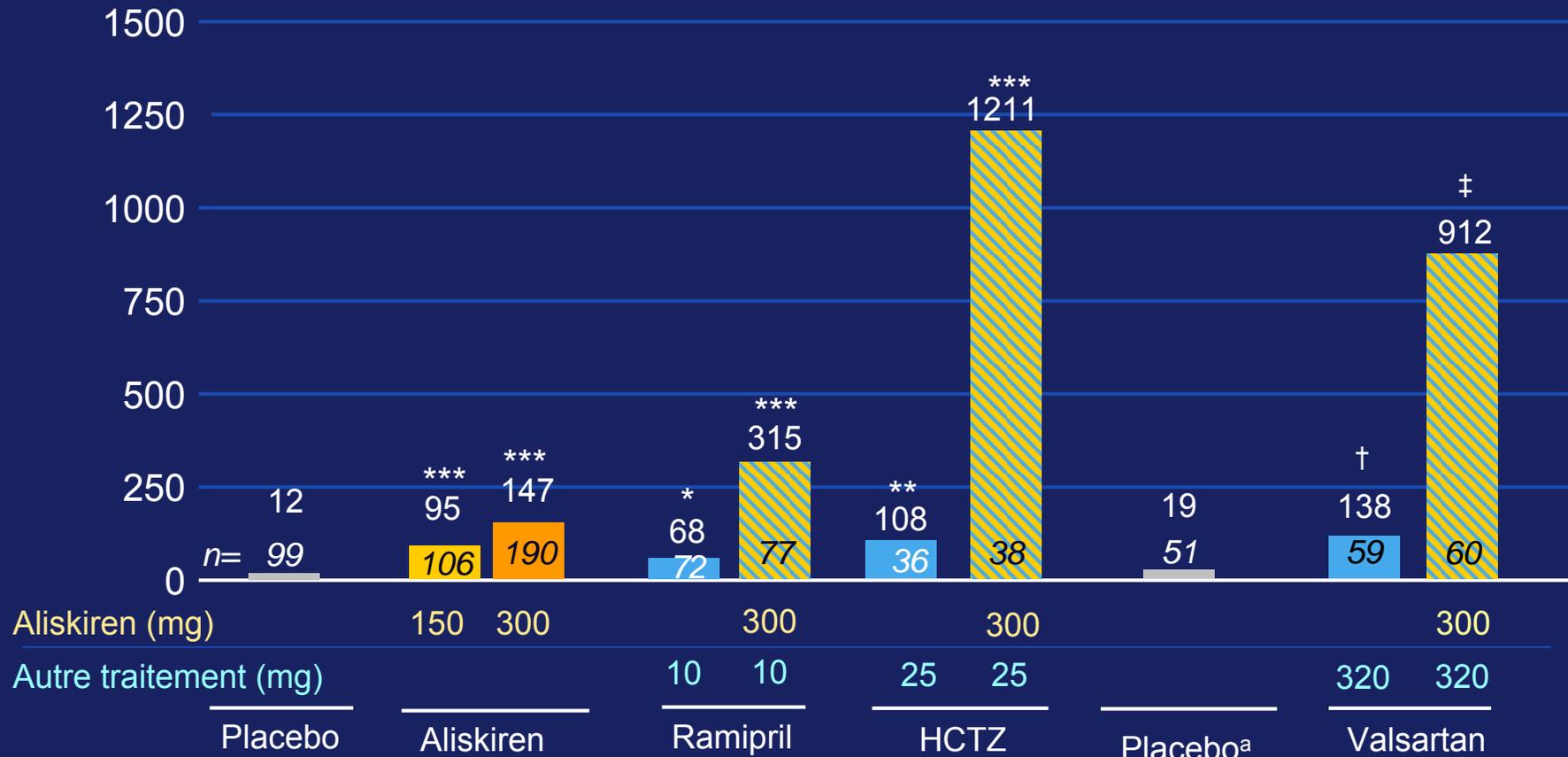
Effet additif sur la PAD et la PAS



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8
Patients non contrôlés par amlodipine 5 mg
p=0,002, *p<0,0001 vs amlodipine 5 mg

Effet de l'aliskiren seul ou en association sur la rénine active

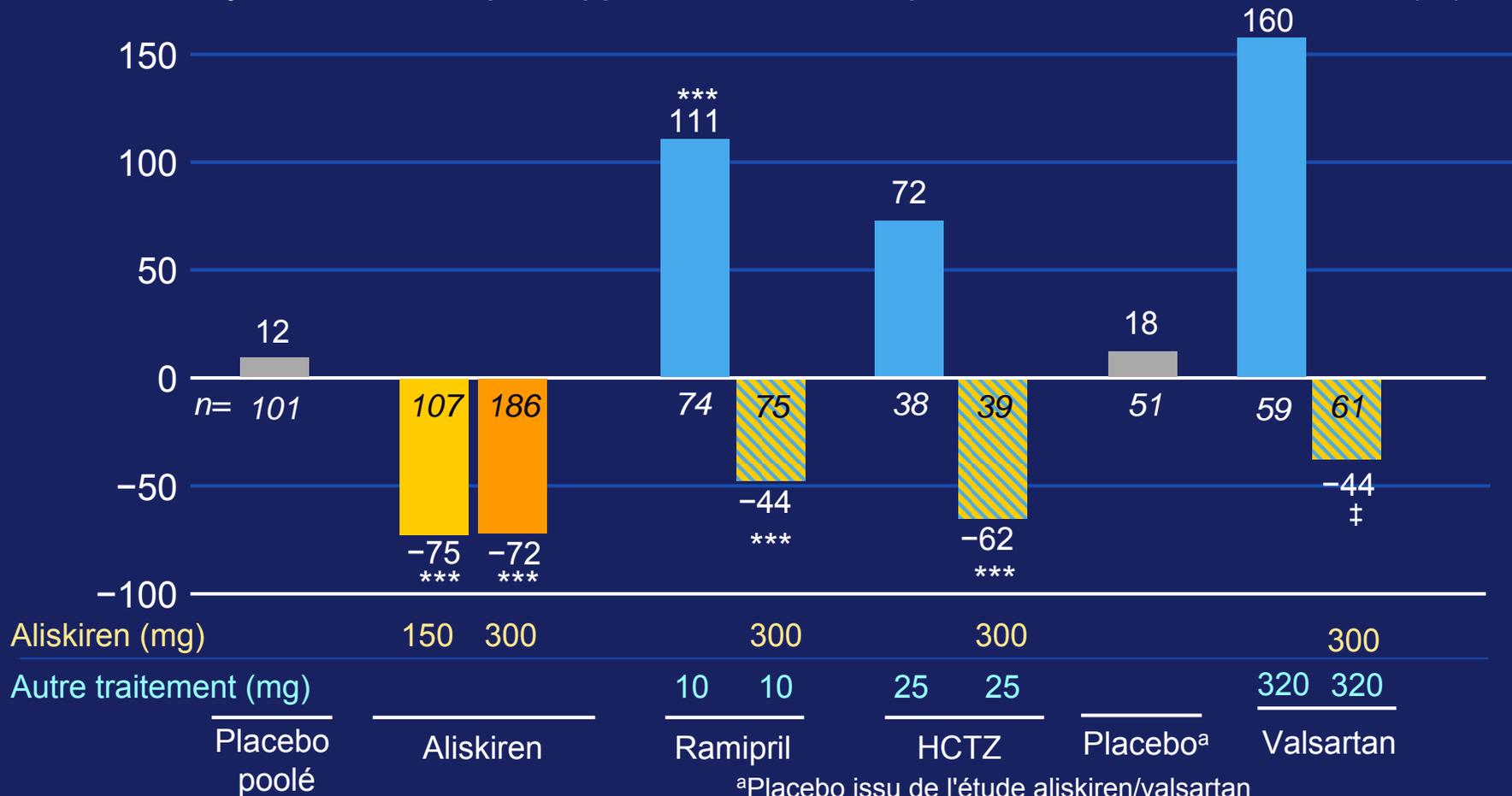
Variation moyenne de la rénine active par rapport à l'état basal après 8 semaines de traitement (%)



^aPlacebo issu de l'étude aliskiren/valsartan.
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,0001 vs placebo poolé;
 †p<0,01, ‡p<0,0001 vs placebo^a

Effet de l'aliskiren seul ou en association sur l'activité de la rénine plasmatique

Variation moyenne de l'ARP par rapport à l'état basal après 8 semaines de traitement (%)

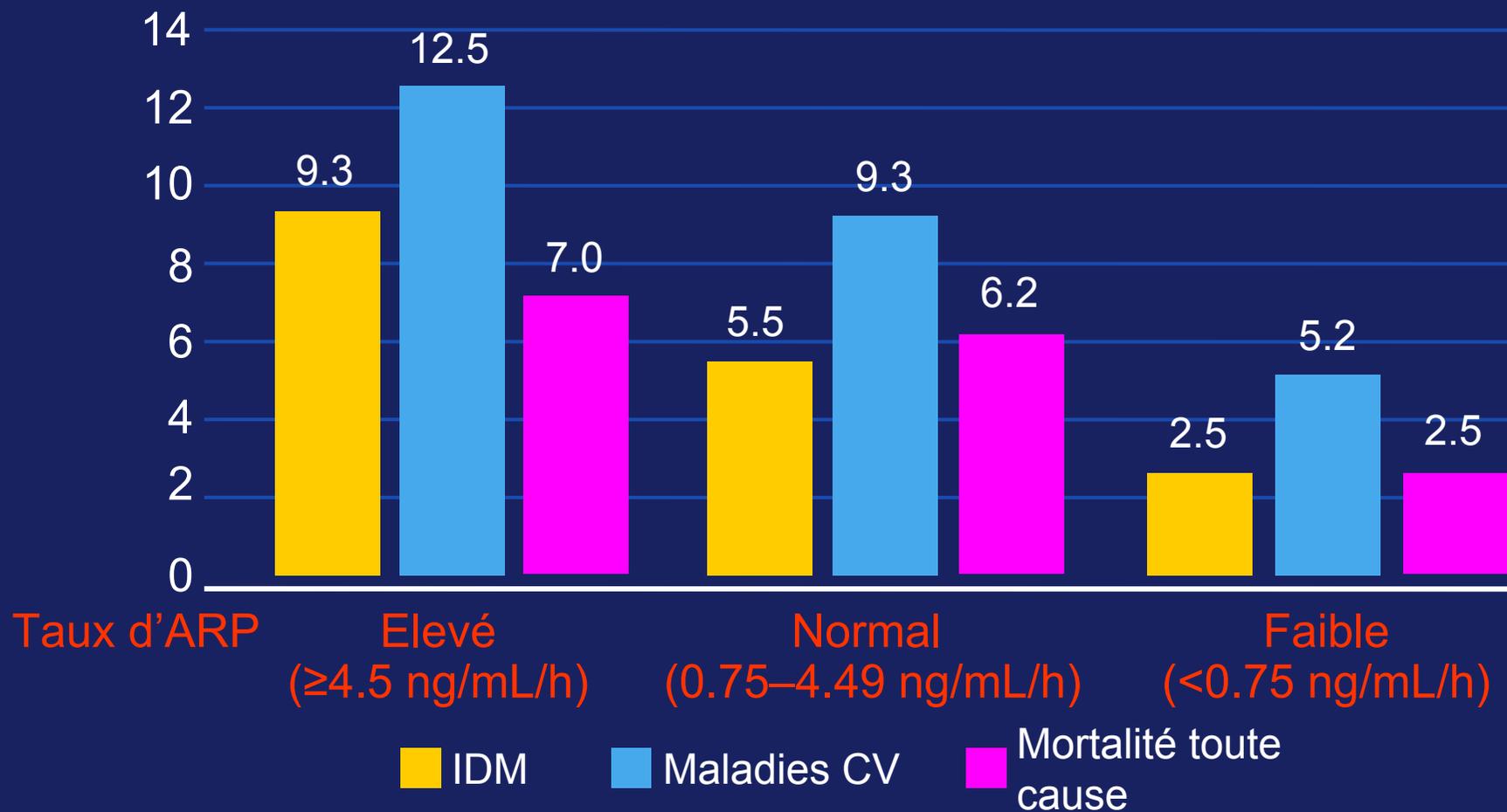


^aPlacebo issu de l'étude aliskiren/valsartan

***p<0,0001 vs placebo poolé; †p<0,001, ‡p<0,0001 vs placebo^a

L'Activité Rénine Plasmatique est associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients hypertendus

Incidence per 1000/an



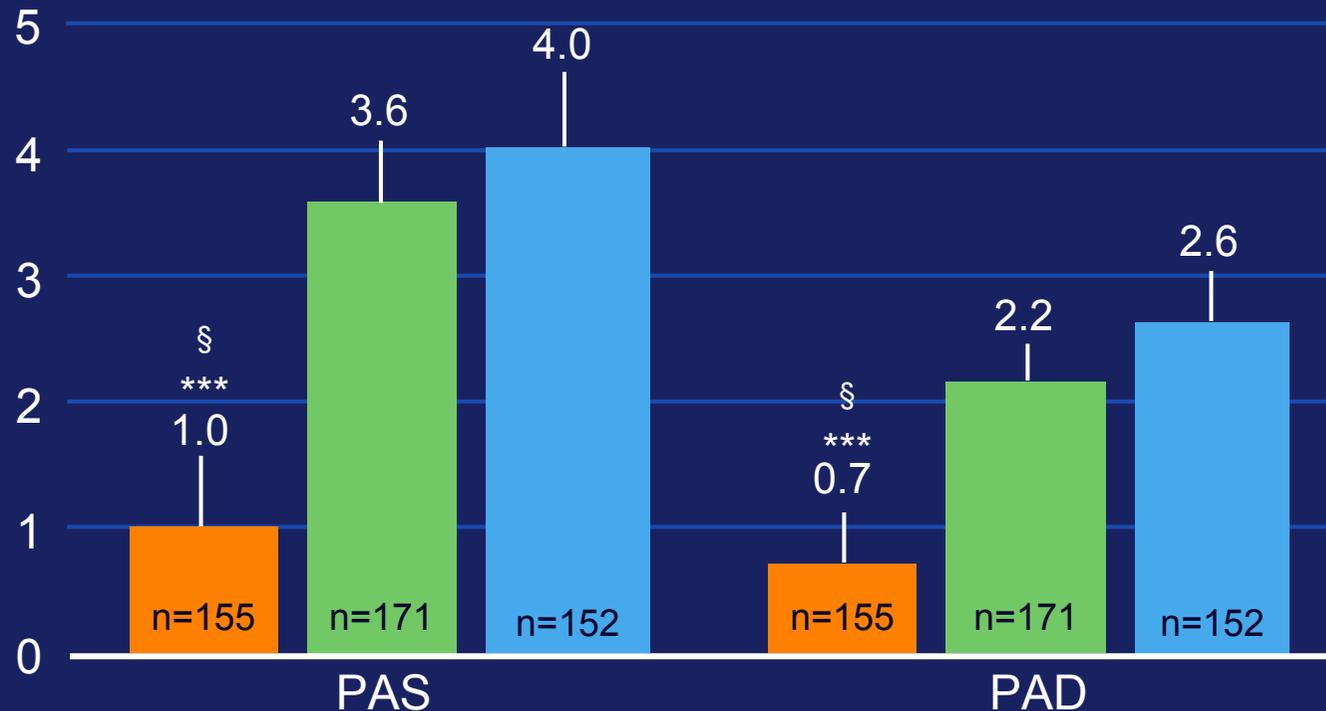
Aliskiren vs irbésartan et ramipril

Remontée de la PA après arrêt du traitement:

■ Aliskiren 300 mg ■ Irbesartan 300 mg ■ Ramipril 10 mg

Remontée de la pression artérielle au-delà de la 24^{ème} heure

Variation de la MAPA moyenne des 24h entre le début et la fin de la période de dose manquée[†] (mmHg)



[†]Dose manquée au jour 42 ou 48, 48 heures après la dernière dose

***p<0.0001 vs ramipril; §p<0.005 vs irbesartan

Tolérance en monothérapie

	Placebo n = 781	Aliskiren 150 mg n = 774	Aliskiren 300 mg n = 768
Tout EIG, n (%)	5 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)
Tout EI, n (%)	314 (40.2)	290 (37.5)	309 (40.2)
Arrêt traitement pour EI, n (%)	27 (3.5)	12 (1.6)	20 (2.6)

Les EI ont été généralement :

- D' intensité légère
- De nature transitoire
- N'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement.

EI rapportés par $\geq 2\%$ des patients sous aliskiren 150mg ou 300mg :

- Céphalées : $P < 0,05$ vs placebo
- Rhinopharyngite
- Diarrhée : (en cas de diarrhée sévère ou persistante, arrêter le traitement)

Aliskiren : propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité 2,7%
- Affinité pour la rénine IC50 = 0.6 nmol/l
- Pic de concentration 2 à 4 heures après la prise
- Demi-vie ~ 40 heures
- Etat d'équilibre ~ 7 jours
- Influence de l'alimentation CMax et AUC diminuées de 81% et 62% si pris pendant un repas vs à jeun
- Elimination Essentiellement inchangée (selles)
- Insuffisant rénal et hépatique Pas d'ajustement de dose

Aliskiren en pratique

- Indication HTA essentielle
- seul ou en association
- Prescription 1 comprimé par jour
- Prise Avec un repas léger, de préférence à la même heure chaque jour (matin)
- Contre-indications Grossesse, inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (ciclosporine, quinidine, vérapamil)
- Kaliémie Surveillance nécessaire, en particulier diabétique, insuffisant rénal, association avec un autre bloqueur du SRA

Le programme
d'études
cliniques
**ASPIRE
HIGHER**
inclut plus de
35 000 patients
et 4 études de
morbi-mortalité



Etudes de morbi-mortalité avec aliskiren : programme *Aspire Higher*[®]

2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015



ALTITUDE : 8 600 diabétiques de type 2 avec néphropathie;
aliskiren vs placebo + traitement conventionnel



ATMOSPHERE : 6 600 Insuffisants cardiaques à
FEVG<35%; aliskiren vs IEC vs association



ASTRONAUT : 1 800 patients
hospitalisés pour IC, FEVG<40% et
BNP>400mg; aliskiren vs placebo



APPOLO : 12 500 patients âgés avec PAS entre
130 et 159 mmHg; aliskiren vs placebo



Programme *Aspire Higher*[®] : autres études

CARDIOPROTECTION

ALOFT

insuffisants cardiaques ;
aliskiren 150 mg vs placebo associé à
IEC/ARAII = bonne tolérance et
diminution du BNP

ALLAY

hypertendus avec HVG; aliskiren vs
losartan vs aliskiren + losartan

ASPIRE

patients post-IDM à haut risque avec
dysfonction VG ; aliskiren vs placebo
sur le remodelage VG

AVANT-GARDE

patients à haut risque post-SCA
stabilisés avec fonction VG conservée
; aliskiren sur BNP, NT pro-BNP et
évaluation hémodynamique

AQUARIUS

Patients coronariens ; effet de l'aliskiren
sur la progression de l'athérosclérose
coronaire (IVUS)

PROTECTION RENALE

AVOID

hypertendus diabétiques de
type 2 avec néphropathie traités
par losartan 100mg et tt
antihypertenseur conventionnel
optimal ;
réduction de + 20% de
l'albuminurie avec aliskiren vs
placebo

AVOID 2

Etude de l'aliskiren chez les
patients avec néphropathie

HYPERTENSION sous-populations

ACCELERATE

hypertendus grade 1 et 2 ;
aliskiren + amlodipine en 1ère
intention

AGELESS

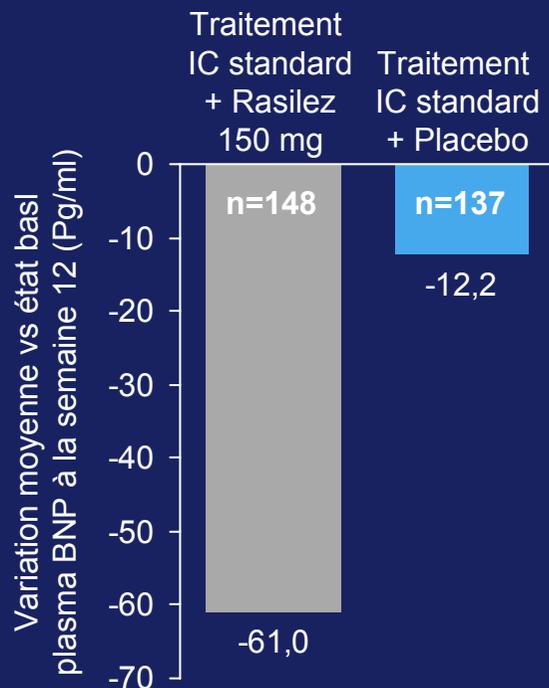
sujets âgés avec HTA
systolique non compliquée ;
aliskiren vs ramipril =
supériorité d'efficacité sur les
chiffres tensionnels vs stratégie
à base de ramipril

TARGET HIGHER

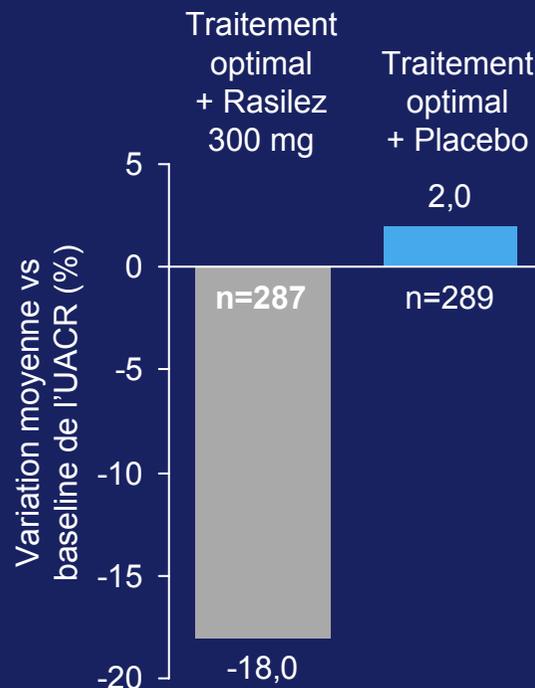
hypertendus diabétiques ou non
+/- microalb;
aliskiren + ARAII vs bithérapie
conventionnelle

En rouge, figurent les études déjà réalisées

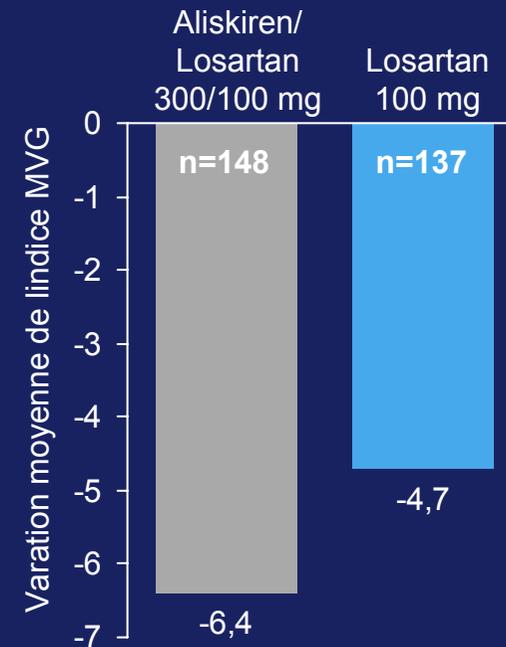
Des bénéfices suggérés de l'association d'aliskiren avec un ARA2 ou un IEC sur des marqueurs intermédiaires - à confirmer avec des essais de morbi-mortalité



Réduction du BNP 5x plus importante vs placebo, en ajout d'un traitement standard de l'IC (ACE; BB)



Réduction de 20% de l'UACR vs. placebo (en plus du losartan)



Réduction non significative de ~20% de l'HVG sous association vs losartan seul



En Pratique

- Logique Pharmacologique et physiologique
- Actuellement notre blocage du SRA est incomplet
- Affinité forte du médicament pour la molécule
- Mise au repos complet du SRA et baisse de l'ARP
- **Effets anti HTA, cardiologique et néphrologique**

Protection OG cibles

**Grand-Père
Rénine**



**Grand-Mère
Angiotensinogène**



**LES COUPLES ANCESTRAUX
DYSFUNCTIONNANTS**

Intégration Cardio-Néphro-Métabolique

HTA +

Syndrome X

- ❖ Surpoids / obésité androïde (taille/hanche)
 - ❖ Intolérance hydrates de carbone
 - ❖ Dyslipidémie
- ❖ Hyperinsulinisme / insulino-résistance
 - ❖ Hyperuricémie

Excrétion urinaire d'Albumine

• = Dysfonction endothéliale rénale et généralisée

•+ Statut des microcirculations tissulaires

•+ Activation du SRA / charge sodée

Pour en savoir plus ...
L'étude AVOID

L'étude AVOID - Design

Protocole: Double-aveugle, randomisée, vs placebo

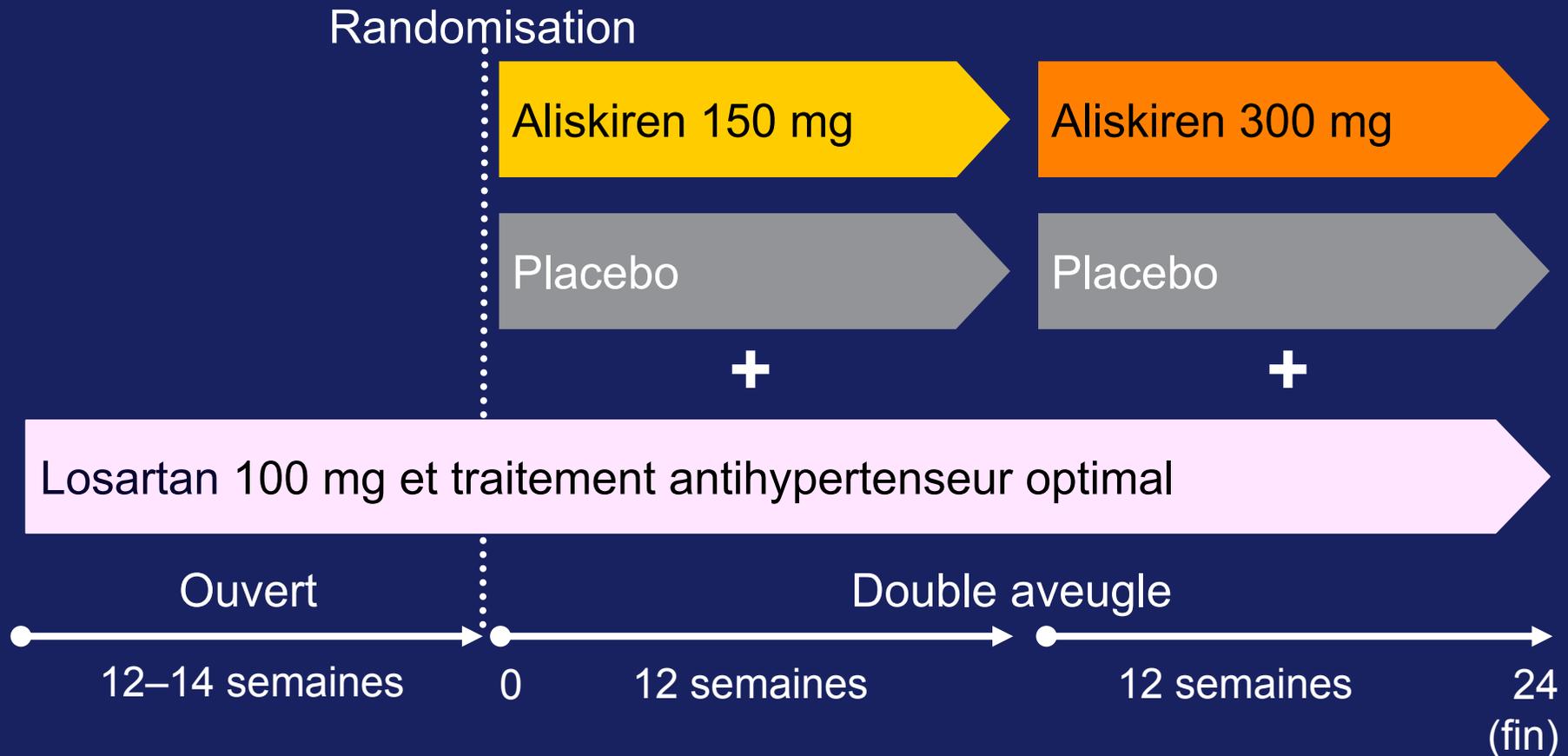
Population: 496 patients

Critères d'inclusion: Hypertension légère à modérée
Diabète de type 2
Protéinurie

Durée de traitement: 24 semaines

Statut: Terminée

Etude randomisée en double aveugle, vs placebo chez des patients hypertendus avec un diabète de type 2 et une néphropathie



- Tous les patients continuent à recevoir losartan 100mg en ouvert et une thérapie antihypertensive optimale durant la phase de double-aveugle

- Titration forcée à 12 semaines
- Tous les traitements administrés en 1 prise par jour

Critères de l'étude

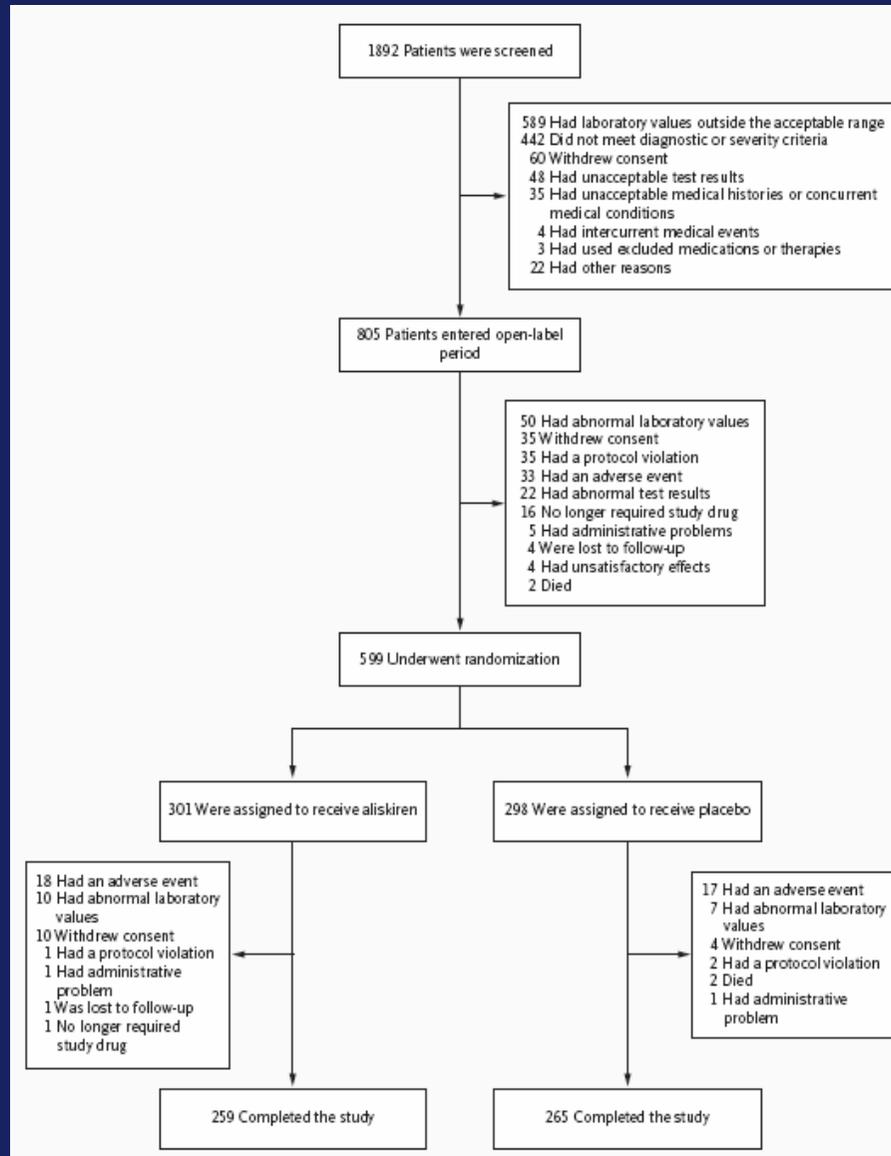
Critère primaire:

- Variation vs état basal du ratio albuminurie / créatininurie (UACR, urinary albumin/créatinin ratio) à 24 semaines avec l'aliskiren une fois par jour ajouté au losartan 100 mg et un traitement antihypertenseur optimal, comparé à l'addition du placebo

Critères secondaires:

- proportion de patients avec une réduction de l'UACR $\geq 50\%$ à 24 semaines
- effet du traitement sur la pression artérielle
- effet du traitement sur le débit de filtration glomérulaire estimé
- Sécurité d'emploi et tolérance

Diagramme de l'étude



Caractéristiques à l'état basal similaires entre les deux groupes

Caractéristiques	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Age, années	59.8 ± 9.6	61.8 ± 9.6
Indice de masse corporelle IMC, kg/m ²	33 ± 7	32 ± 6
Ancienneté du diabète, années	13.2 ± 8.4	14.9 ± 8.7
Neuropathie diabétique, n (%)	55 (18.3)	49 (16.4)
Rétinopathie diabétique, n (%)	65 (21.6)	82 (27.5)
Moyenne PA assise, mmHg		
Systolique	135 ± 12	134 ± 12
Diastolique	78 ± 8	77 ± 9
UACR, mg/g	513 (463–569)	553 (502–609)
UAER, µg/min	495 (440–557)	520 (469–576)
DFG estimé, mL/min/1.73 m ²	68.5 ± 25.7	66.8 ± 24.5

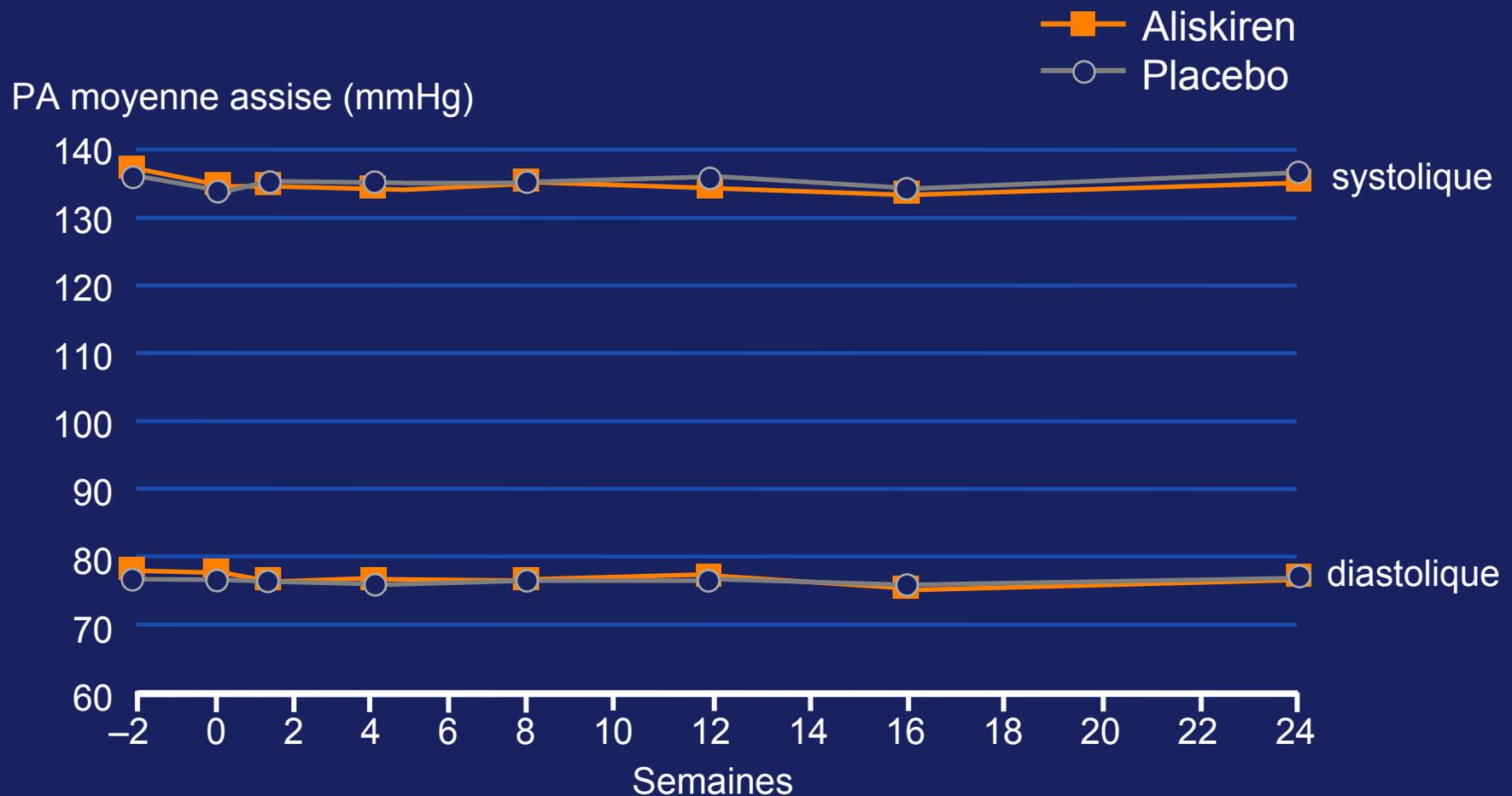
Traitements antihypertenseurs antérieurs à la période en ouvert similaires dans les deux groupes

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Antihypertenseurs, n (%)		
IEC	164 (54.5)	175 (58.7)
ARA2	154 (51.2)	143 (48.0)
Inhibiteurs calciques (dihydropyridine)	123 (40.9)	147 (49.3)
Diurétiques thiazidiques	109 (36.2)	129 (43.3)
Béta-bloquants	92 (30.6)	90 (30.2)
Diurétiques de l'anse	69 (22.9)	73 (24.5)

Autres traitements antérieurs à la période en ouvert similaires dans les deux groupes

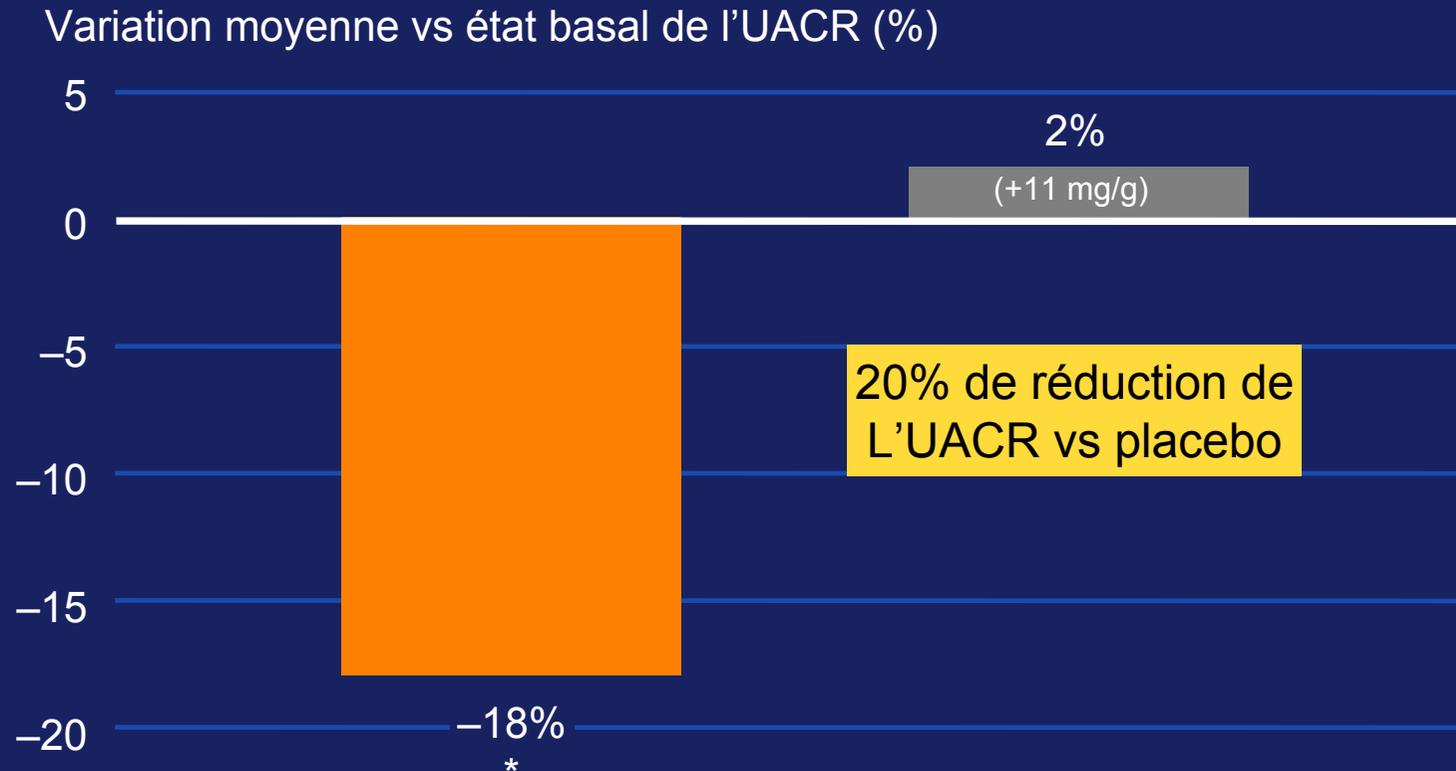
	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Antidiabétiques, n (%)		
Insuline et analogues	221 (73.4)	218 (73.2)
Biguanides	132 (43.5)	132 (44.3)
Sulfonylurées	99 (32.9)	109 (36.6)
Thiazolidinediones	33 (11.0)	38 (12.8)
Hypolipémifiants, n (%)		
Statines	172 (57.1)	172 (57.7)
Fibrates	24 (8.0)	22 (7.4)
Aspirine, n (%)	120 (39.9)	123 (41.3)

Effet de l'aliskiren et du placebo sur la pression artérielle tout au long de l'étude



Données présentées sous forme de moyenne \pm SEM
L'état basal correspondait à la valeur de la semaine 0 (Jour 1)
PA, pression artérielle

Aliskiren a réduit significativement l'UACR vs état basal à la fin des 24 semaines comparé au placebo



UACR moyen état basal :
- 513 mg/g groupe aliskiren
- 553 mg/g groupe placebo

■ Aliskiren (n = 287)
■ Placebo (n = 289)

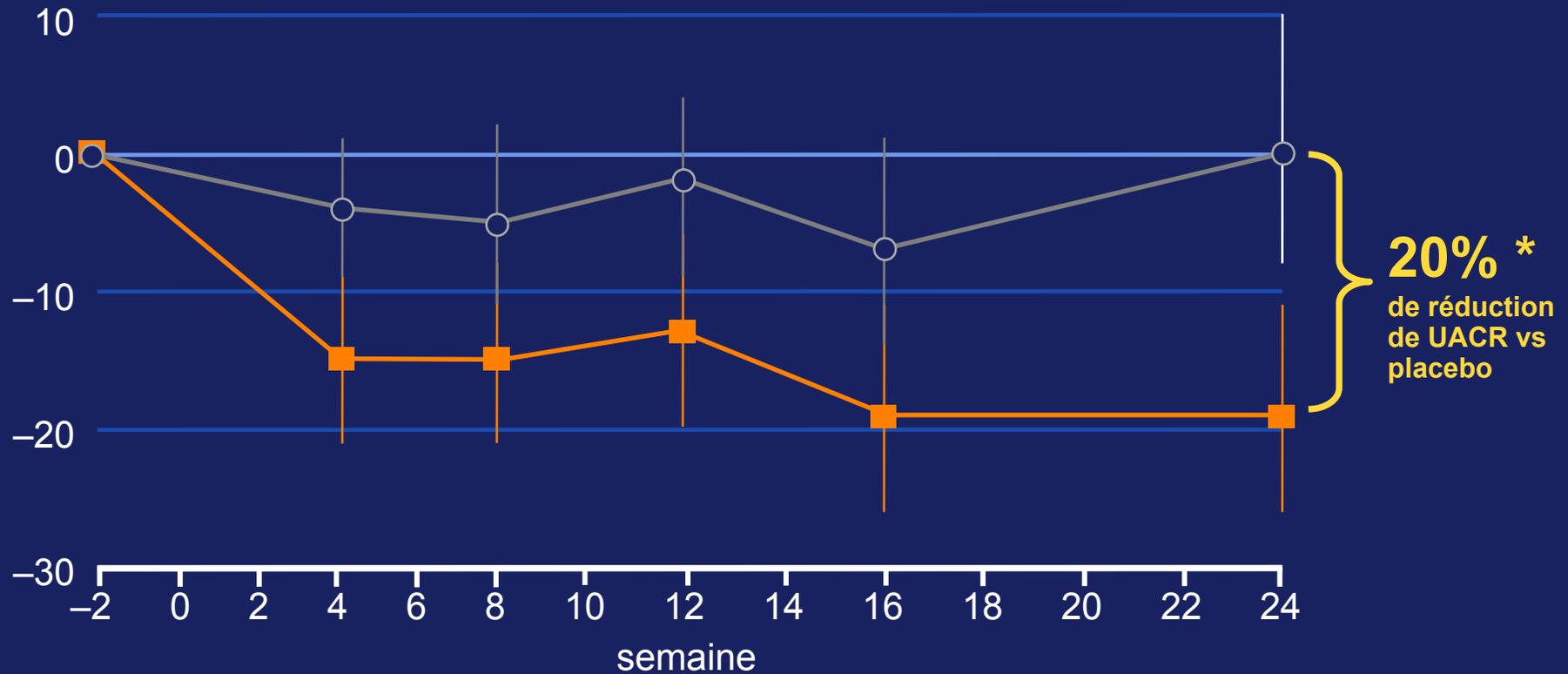
* $p = 0.0009$

H-H Parving, NEJM 2008

Variation de l'UACR avec l'aliskiren et le placebo tout au long de l'étude

—■— Aliskiren
—○— Placebo

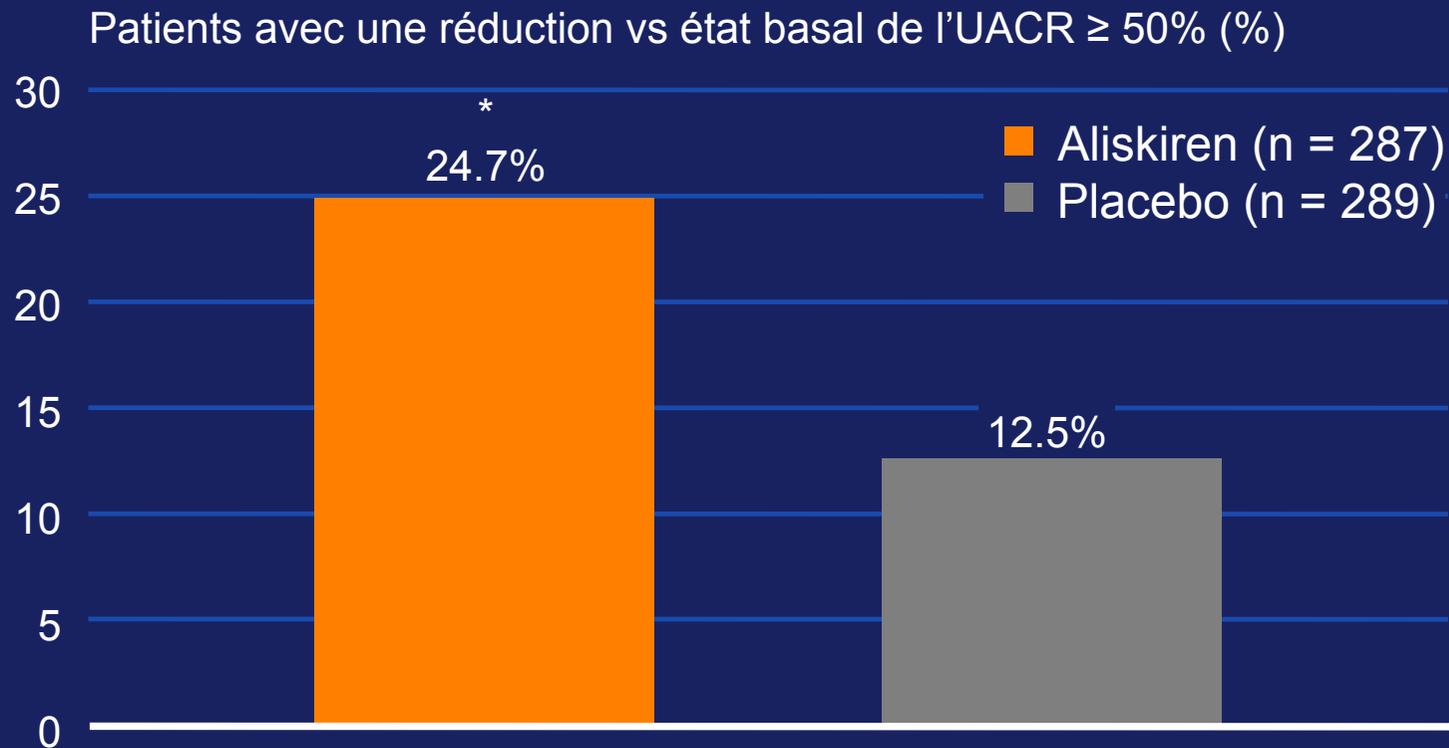
Variation de la moyenne géométrique vs état basal de l'UACR (%)



* $p < 0.001$

H-H Parving, NEJM 2008

Aliskiren a permis à significativement plus de patients de réduire l'UACR $\geq 50\%$ vs état basal comparé au placebo



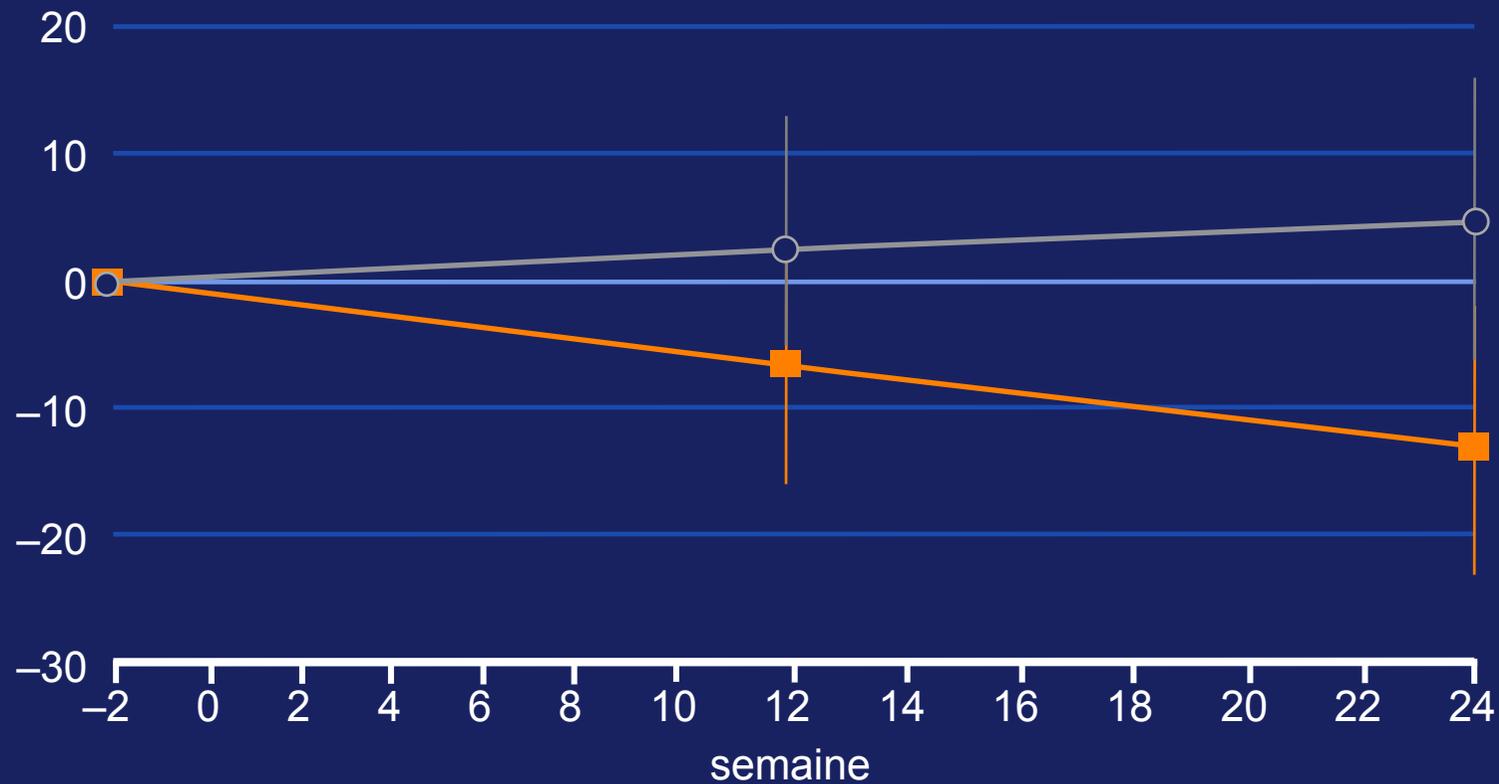
* $p = 0.0002$ vs placebo

H-H Parving, NEJM 2008

Variation du taux d'excrétion d'albumine urinaire

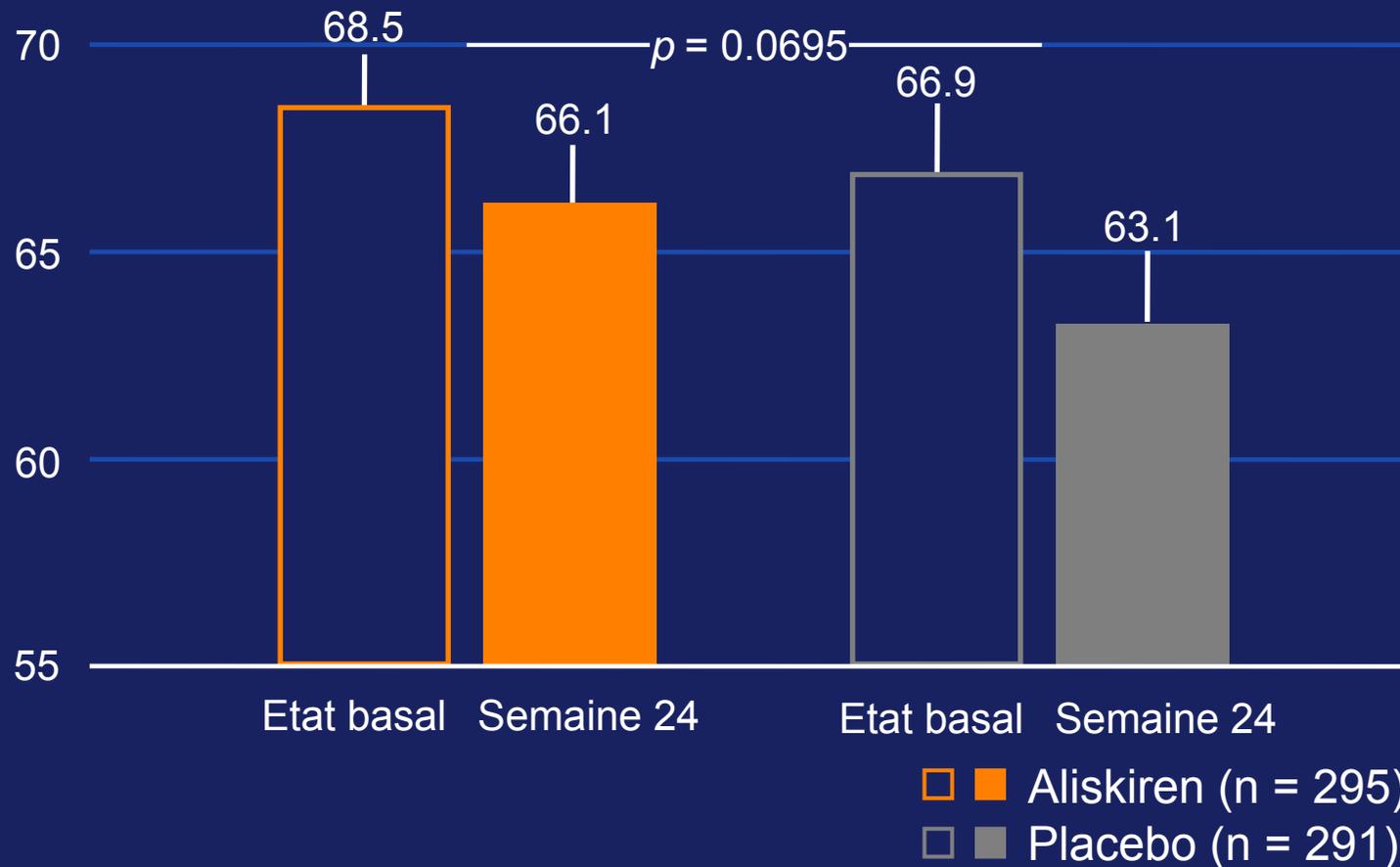
Variation de la moyenne géométrique vs l'état basal du taux d'excrétion de l'albumine urinaire (%)

—■— Aliskiren
—○— Placebo



Aliskiren a préservé le DFG estimé durant l'étude

DFG estimé à l'état basal et à 24 semaines (mL/min/1.73 m²)



Les valeurs de débit de filtration glomérulaire étaient calculées par la méthode MDRD
DFG, débit de filtration glomérulaire

H-H Parving, NEJM 2008

L'ajout d'aliskiren au losartan et à un traitement optimal de l'hypertension a généralement été bien toléré pendant l'étude

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Événements indésirables, n (%)	201 (66.8)	200 (67.1)
Événements indésirables sévères, n (%)	27 (9.0)	28 (9.4)
Arrêts pour événements indésirables, n (%)	17 (5.6)	19 (6.4)
Décès, n (%)	0	2 (0.7)
Événements indésirables rapportés ≥ 5% pour chaque groupe de patients, n (%)		
Céphalées	18 (6.0)	11 (3.7)
Nasopharyngites	18 (6.0)	15 (5.0)
Vertiges	15 (5.0)	10 (3.4)
Hyperkaliémies	15 (5.0)	17 (5.7)
Œdèmes périphériques	13 (4.3)	23 (7.7)

Effet des traitements sur les valeurs du laboratoire

	Aliskiren (n = 299)	Placebo (n = 297)
Potassium sérique, n (%)		
< 3.5 mEq/L	15 (5.0)	11 (3.7)
> 5.5 mEq/L	41 (13.7)	32 (10.8)
≥ 6.0 mEq/L	14 (4.7)	5 (1.7)
Créatinine > 2.0 mg/dL, n (%)	37 (12.4)*	54 (18.2)
BUN > 40.0 mg/dL, n (%)	65 (21.7)	66 (22.2)

- La proportion de patients avec une créatinine > 2.0 mg/dL était significativement plus forte avec le placebo que l'aliskiren ($p = 0.049$).
- L'incidence de la kaliémie > 6.0 mEq/L était meilleur sous aliskiren que sous placebo, bien que ce n'est pas été statistiquement significativement ($p = 0.059$).

* $p = 0.049$ basé sur le Chi test

Les données sont présentées comme le nombre de patients avec des valeurs anormales du laboratoire à n'importe quel temps pendant la durée du double aveugle; BUN, blood urea nitrogen

Caractéristiques des patients avec une kaliémie $> \geq 6.0$ mEq/L durant la période en double aveugle

	Aliskiren (n = 14)	Placebo (n = 5)
Démographie		
Age, years	64.0 \pm 3.8	61.0 \pm 11.5
Hommes, n (%)	7 (50.0)	3 (60.0)
Thérapies, n (%)		
Utilisation de diurétiques à l'état basal	7 (50.0)	3 (60.0)
Utilisation de diurétiques par la suite	1 (7.1)	0
Valeurs de laboratoire à l'état basal		
Potassium, mEq/L	5.2 \pm 0.5	4.7 \pm 0.2
Créatinine, mg/dL	1.4 \pm 0.6	1.2 \pm 0.2
Blood urea nitrogen, mg/dL	28.0 \pm 8.5	27.2 \pm 8.7

Aliskiren a des effets bénéfiques en terme de protection rénale chez des hypertendus diabétiques de type 2 avec néphropathie, indépendamment de la baisse de PA

- Critère primaire : l'association aliskiren + losartan a diminué l'UACR de 20% à la semaine 24 vs l'association losartan + placebo
 - A la semaine 12, l'association aliskiren 150mg + losartan 100mg a diminué significativement l'UACR de 11% ($p < 0.02$) vs losartan 100mg + placebo
- Aliskiren a été en général bien toléré
- La PA était similaire dans les deux groupes de traitement, suggérant que les effets néproprotecteurs d'aliskiren ont été indépendant de la diminution de la PA

AVOID – perspective

- AVOID est la première étude à grande échelle avec aliskiren à étudier la protection des organes d'un double blocage du SRAA chez des patients hypertendus avec macroalbuminurie et diabète
- Des études sur des patients avec microalbuminurie utilisant des doses très fortes d'ARA2 ou une association de doses maximales d'ARA2/IEC ont montré des effets mitigés en terme de protection rénale^{1,2}
- AVOID démontre que l'association d'aliskiren avec losartan entraîne une diminution additionnelle de l'UACR de 20% vs losartan seul, indépendamment de la PA

¹Bakris, *et al.*, 2007;72:879-85;

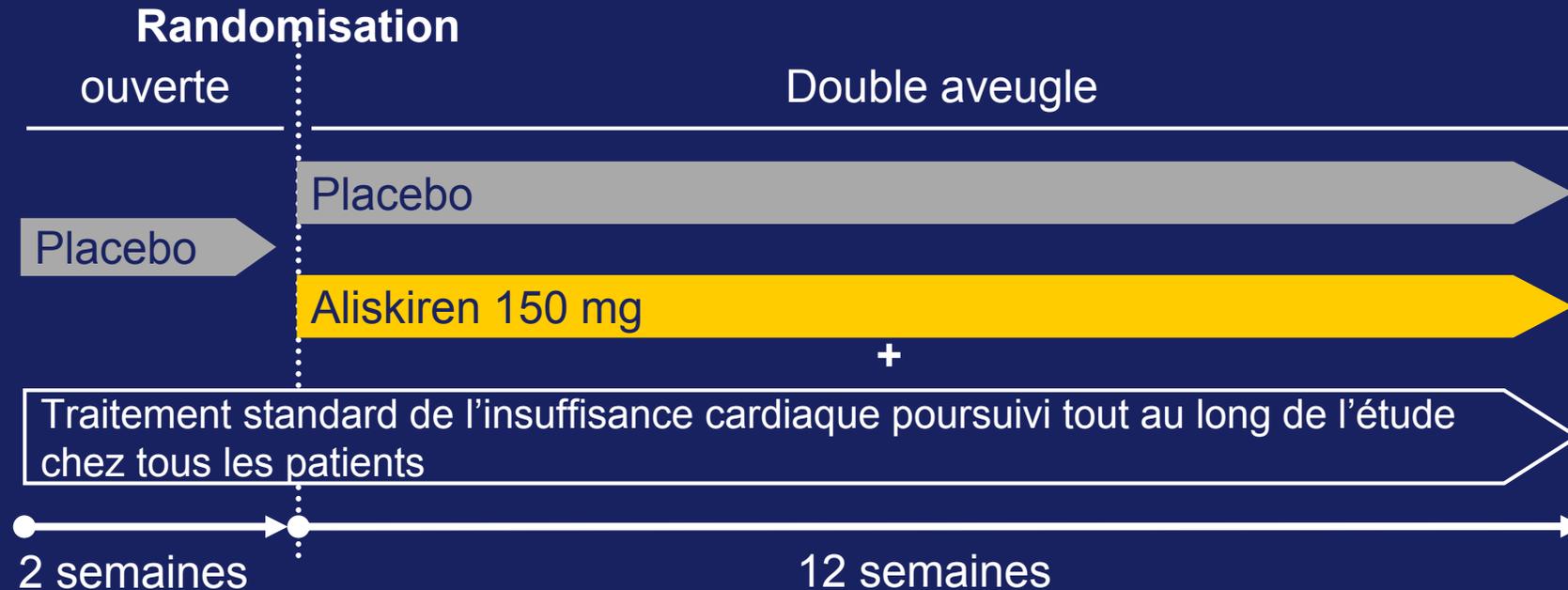
²Hollenberg *et al.*, 2007;25:1921-6

Pour en savoir plus ...
L'étude ALOFT

Contexte de l'étude ALOFT

- Malgré les thérapies efficaces incluant les IEC, les ARA II, les β -bloquants, et les antagonistes de l'aldostérone, la morbidité et la mortalité restent élevées et de nouveaux traitements s'avèrent nécessaires
- L'étude ALOFT a été conçue pour évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi d'aliskiren, un inhibiteur de la rénine, ajouté à un traitement standard chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque stable, avec des antécédents d'hypertension et une concentration plasmatique élevée de BNP (Peptide Natriurétique Plasmatique de type B)
- « L'efficacité » a été évaluée en mesurant la variation, de la concentration plasmatique du NT-proBNP entre l'état basal et l'état final après 3 mois de traitement

Schéma de l'étude ALOFT



- n=302 patients avec une insuffisance cardiaque stable, des antécédents d'hypertension, et un BNP >100 pg/mL, recevant un β -bloquant et un IEC ou ARA2
- Objectif primaire : sécurité d'emploi et tolérance
- Objectif secondaire : effet d'aliskiren sur BNP, NT-proBNP, niveau d'aldostérone plasmatique et urinaire, fonction VG, signes et symptômes d'IC, PA

Diagramme de l'étude

776 patients sélectionnés

641 (100%) patients inclus
en simple aveugle dans
l'unique bras placebo

302 patients randomisés

339 (52.9%) sortis d'étude
264 (41.2%) test anormal
33 (5.1%) valeur biologique anormale
17 (2.7%) violation du protocole
11 (1.7%) événement indésirable
11 (1.7%) retrait du consentement
1 (0.2%) perdu de vue
1 (0.2%) problème administratif
1 (0.2%) décès

Aliskiren 150 mg, n=156 (100%) patients

14 (9.0%) sortis d'étude
7 (4.5%) pour événement indésirable
5 (3.2%) pour violation de protocole
1 (0.6%) décès
0 (0.0%) valeur biologique anormale
1 (0.6%) retrait du consentement
0 (0.0%) perdu de vue
0 (0.0%) problème administratif

142 (91.0%) au total

Placebo, n=146 (100%) patients

11 (7.5%) sortis d'étude
4 (2.7%) pour événement indésirable
2 (1.4%) pour violation de protocole
2 (1.4%) décès
1 (0.7%) valeur biologique anormale
0 (0.0%) retrait du consentement
1 (0.7%) perdu de vue
1 (0.7%) problème administratif

135 (92.5%) au total

Caractéristiques à l'état basal

	Placebo (n=146)	Aliskiren 150 mg (n=156)
Age moyen, années (SD)	68 (10)	67 (11)
Homme, n (%)	111 (76)	125 (80)
Caucasien, n (%)	144 (99)	150 (96)
<i>Mesures physiologiques, moyenne (SD)</i>		
FEVG, %*	31.1 (5.5)	30.6 (5.5)
DFG estimé, mL/min/1.73m ²	67.8 (19.1)	70.0 (21.3)
IMC, kg/m ²	27.3 (4.8)	27.8 (4.8)
PAS assise, mmHg	128 (16.4)	130 (18.3)
PAD assise, mmHg	76.4 (8.4)	78.1 (10.4)
Fréquence cardiaque assise, battements/minute	70 (11.3)	70 (12.1)

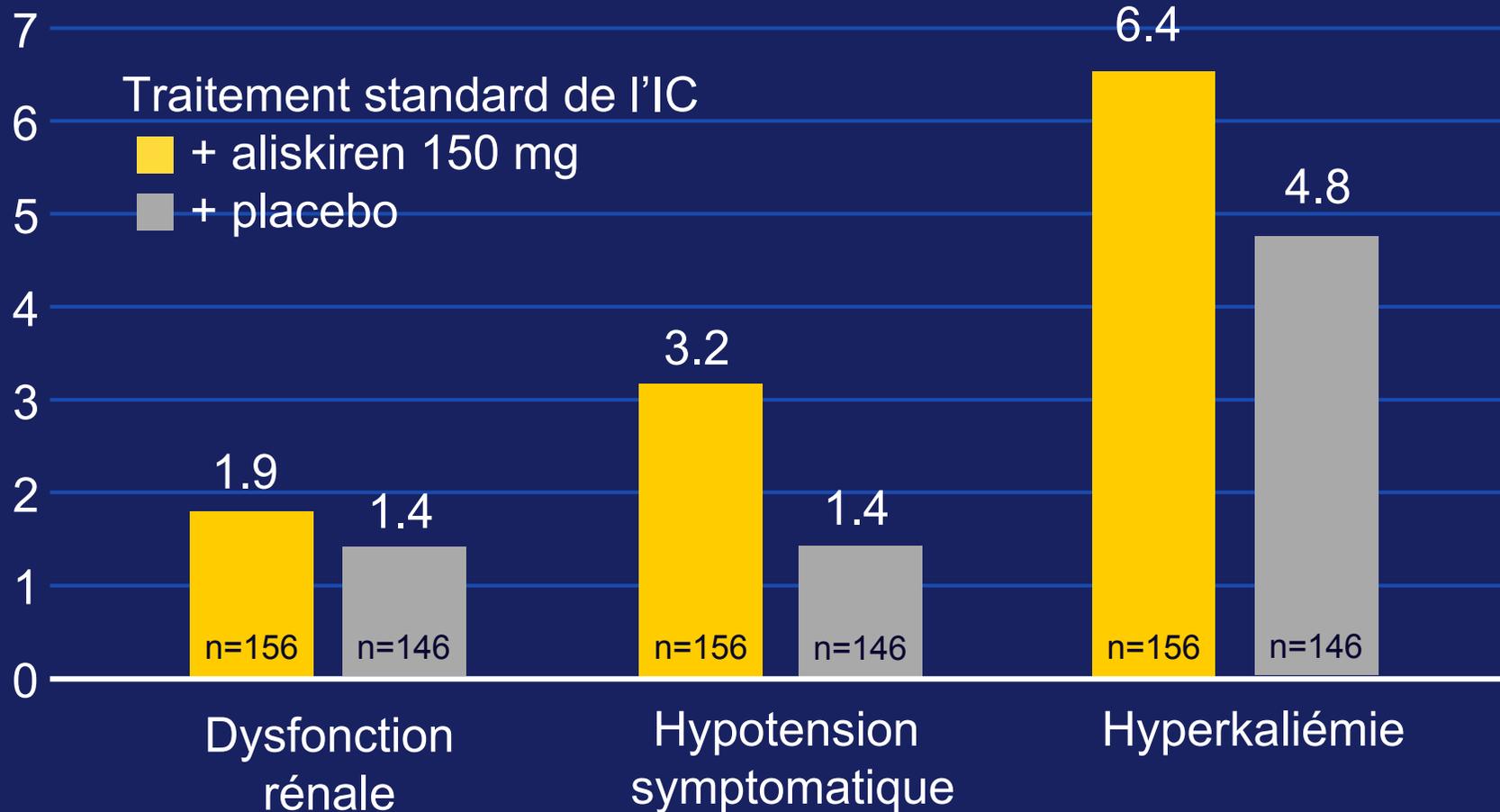
* tel que mesuré par le laboratoire central d'échocardiographie

ALOFT: Caractéristiques à l'état basal et traitements de l'IC concomitants

		Aliskiren n=156	Placebo n=146
Caractéristiques cliniques			
FEVG, n (%)	≤40%	125 (80)	113 (77)
	>40%	31 (20)	33 (23)
Classe NYHA II, n (%)		98 (63)	87 (60)
Classe NYHA III, n (%)		56 (36)	58 (40)
Traitements concomitants pour l'IC stable			
ARA2, %		16	14
IEC, %		83	84
β-bloquants, %		94	95
Antagonistes de l'aldostérone, %		33	34

Aliskiren démontre une tolérance comparable à celle du placebo en association aux traitements standards de l'IC

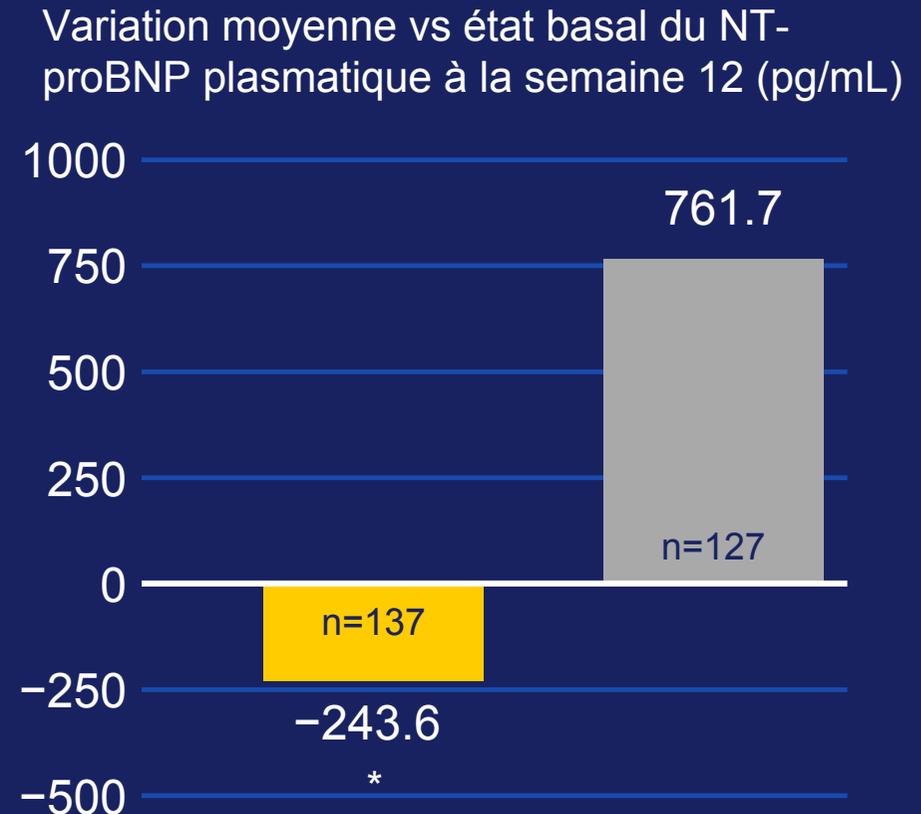
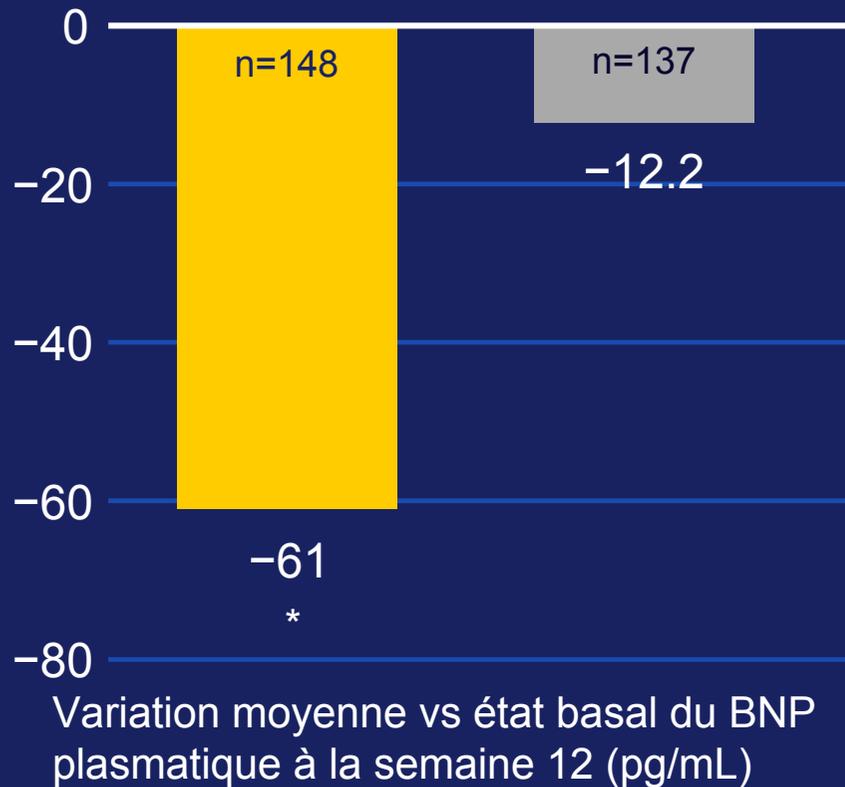
Proportion de patients (%)



Valeurs biologiques anormales

Valeurs biologiques, n (%)	Placebo (n=146)	Aliskiren 150 mg (n=156)
Urée, n (%)		
> 14.3 mmol/L	15 (10.4)	13 (8.3)
Créatinine, n (%)		
> 177 μ mol/L	8 (5.6)	11 (7.1)
> 265 μ mol/L	3 (2.1)	0 (0.0)
Kaliémie, n (%)		
< 3.5 mmol/L	7 (4.9)	2 (1.3)
> 5.5 mmol/L	12 (8.3)	13 (8.3)
\geq 6.0 mmol/L	6 (4.2)	3 (1.9)

Aliskiren réduit significativement le BNP et le NT-proBNP en comparaison au placebo chez des patients IC

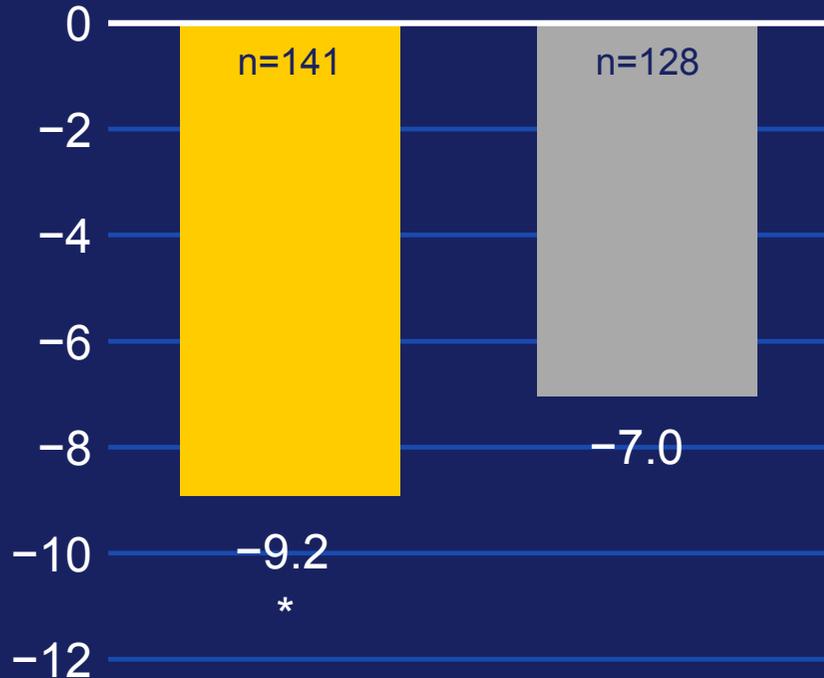


Traitement standard de l'IC

- + aliskiren 150 mg
- + placebo

*p<0.05 vs placebo

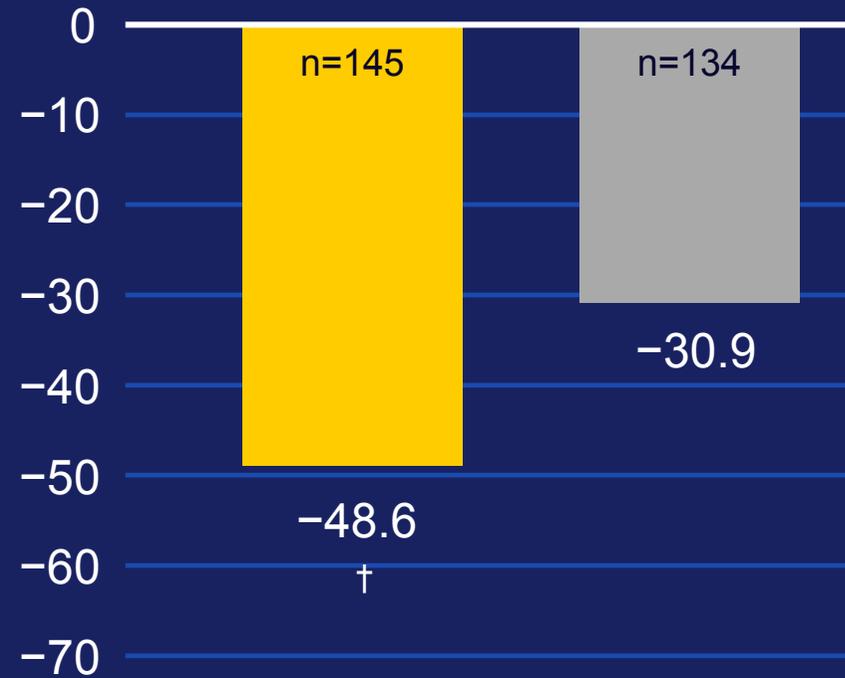
Aliskiren réduit les niveaux d'aldostérone urinaire et plasmatisque vs placebo chez des patients IC



Variation moyenne vs état basal de l'aldostérone urinaire à la semaine 12 (nmol/jour)

Traitement standard de l'IC

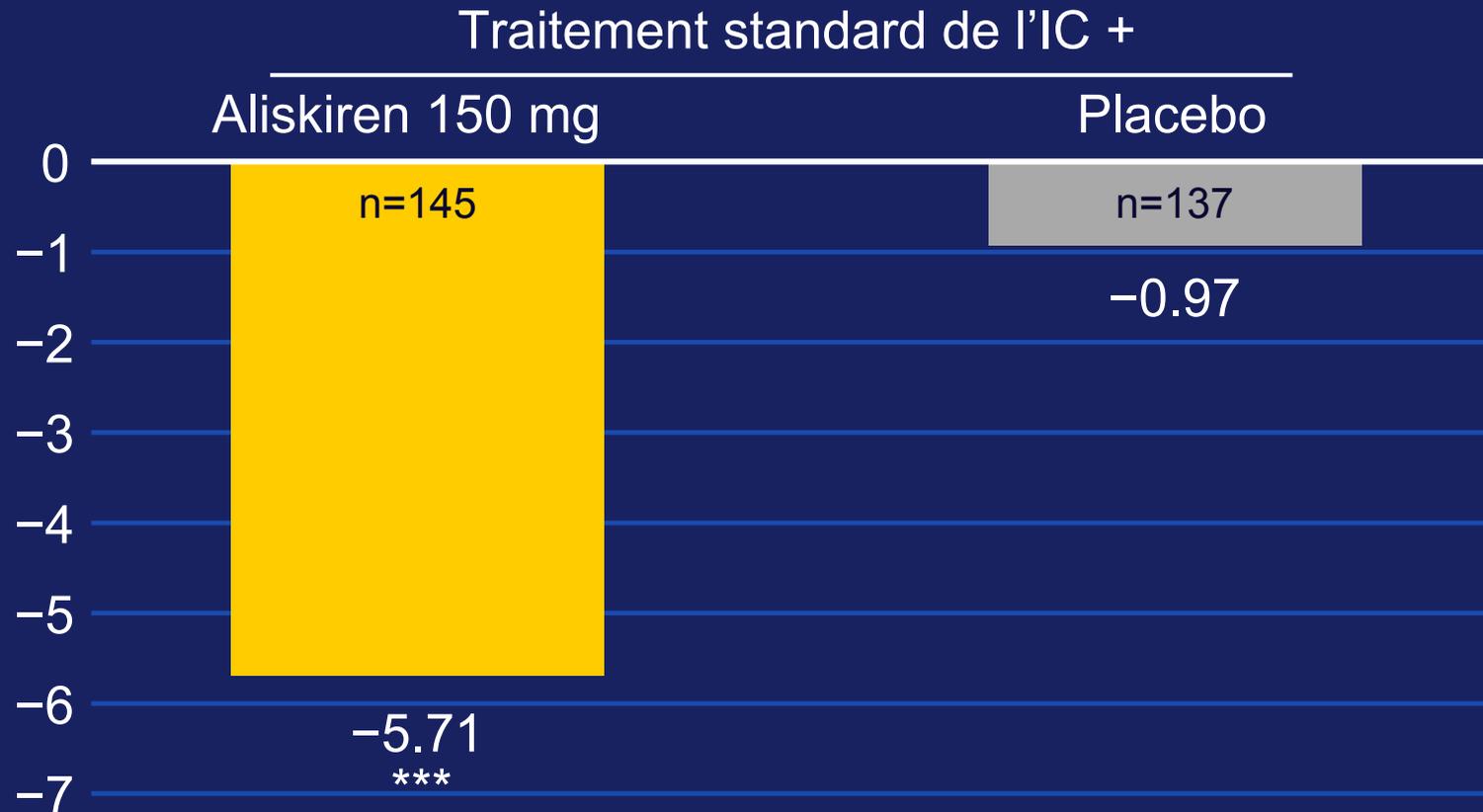
- + aliskiren 150 mg
- + placebo



Variation moyenne vs état basal de l'aldostérone plasmatisque à la semaine 12 (pmol/L)

*p<0.05 vs placebo; †non significatif vs placebo

Aliskiren réduit l'ARP vs placebo chez des patients insuffisants cardiaques



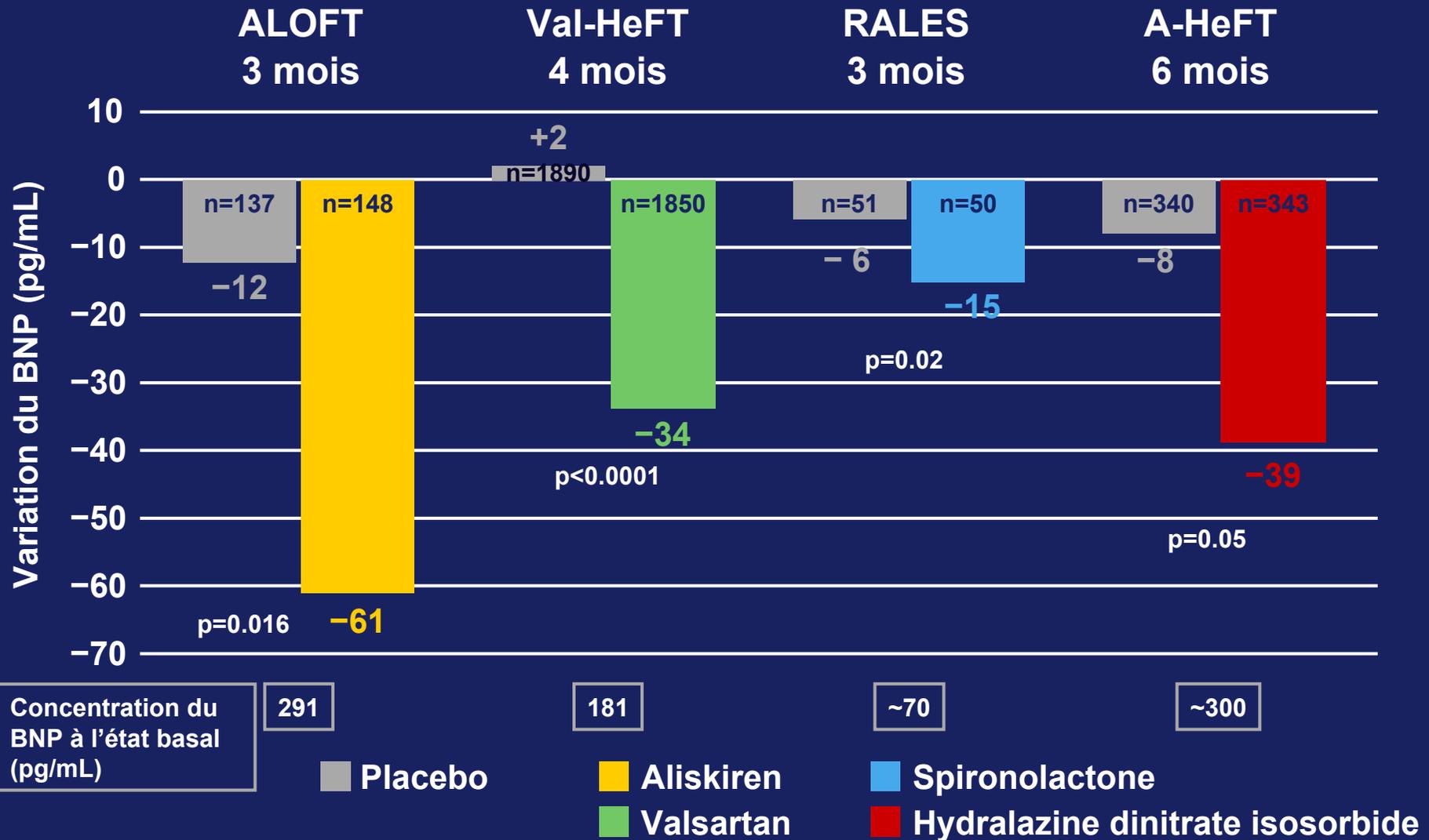
Variation moyenne vs état basal de l'ARP à la semaine 12 (ng/mL/h)

***p<0.0001 vs placebo

ARP, activité rénine plasmatique

McMurray JJV. Circulation 2008

Perspective



ALOFT

En bref

- Chez des patients recevant un traitement standard de l'insuffisance cardiaque:
 - Aliskiren a un profil de tolérance comparable à celui du placebo
 - Aliskiren réduit significativement les taux de BNP et de NT-proBNP vs placebo
 - Aliskiren réduit l'aldostérone urinaire vs placebo
 - Aliskiren réduit significativement l'activité rénine plasmatique vs placebo

**Grand-Père
Rénine**



**Grand-Mère
Angiotensinogène**



**LES COUPLES ANCESTRAUX
DYSFUNCTIONNANTS**