

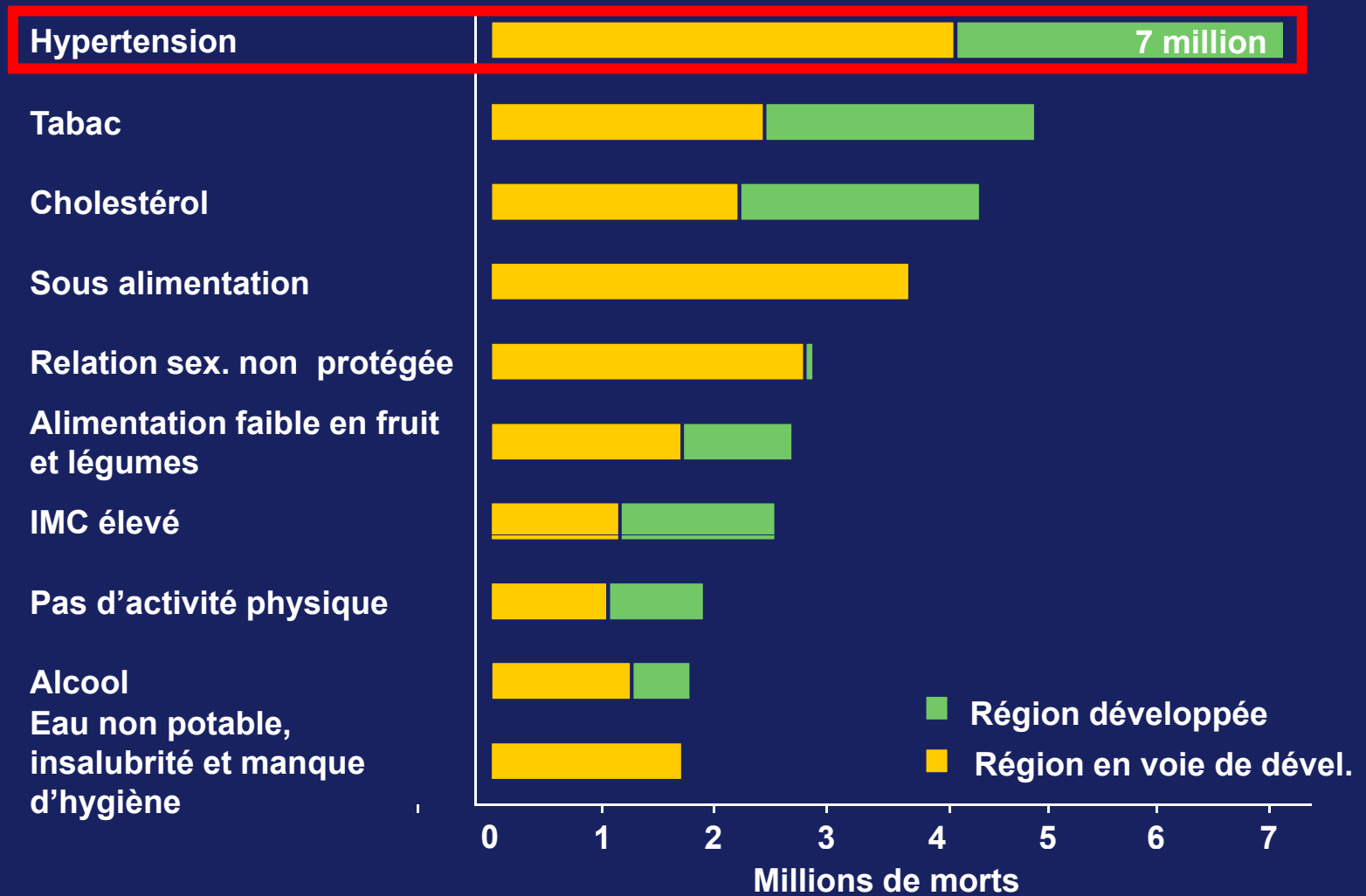
**UNE NOUVELLE CLASSE POUR**  
**LE TRAITEMENT**  
**DE NOS HYPERTENDUS**  
**(SPORTIFS OU NON)**



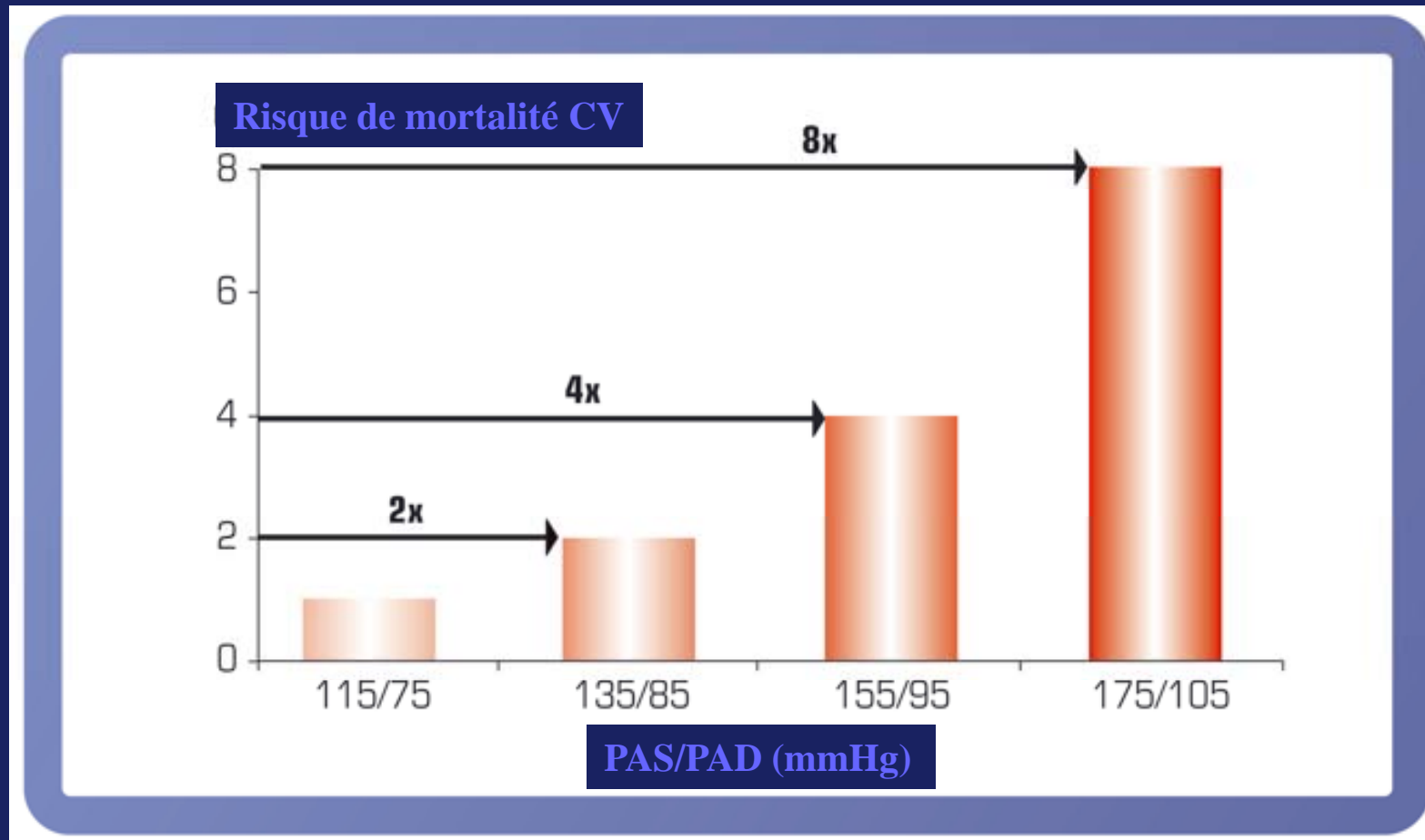
**Dc MOUREY-EPRON**  
**Néphrologue**  
**EVIAN LES BAINS**

# Données d'épidémiologie et physiopathologie sur l'HTA

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



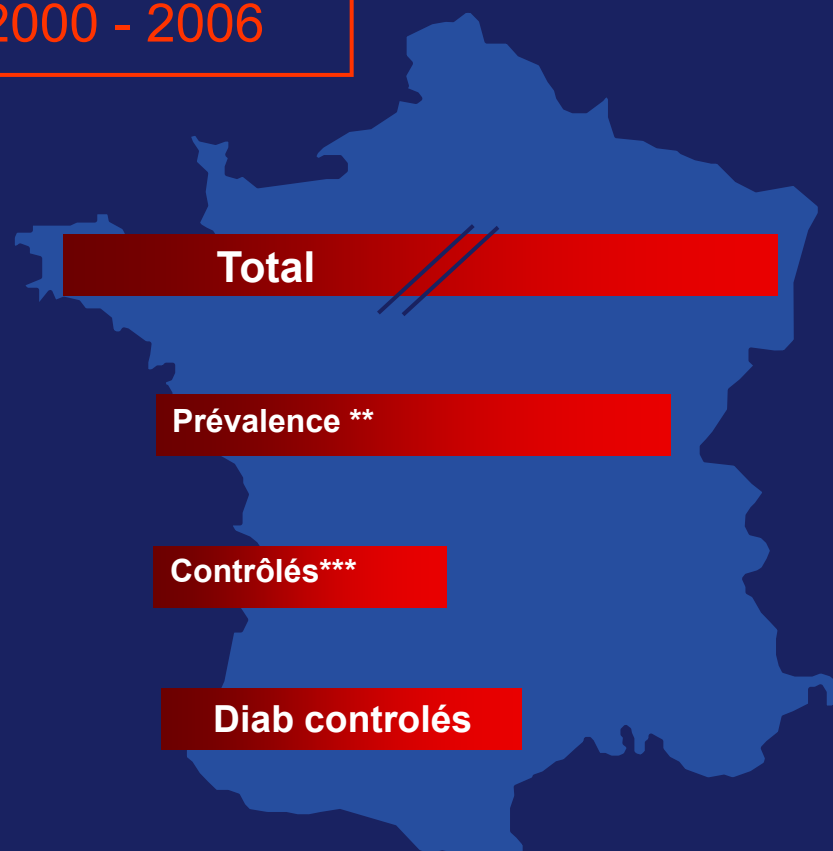
# Le risque de mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de PAS/PAD de 20/10 mmHg



\* 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-recepteurs
  - 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 découle 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 protecteurs des autres facteurs de risques

# 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 cardioselectifs)

# L'Hypertension artérielle du sportif

- Quels médicaments pour l'hypertendu sportifs ?
  - 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 performances
  - Béta-bloquant :
    - ◆ Efficace sur l'HTA d'effort, performance aérobie limitée si non sélectifs
    - ◆ Interdits pour certaines compétitions
  - Diurétiques :
    - ◆ Performances limitée et interdit pour la compétition

**Nouvelle  
classe  
dans l'HTA**

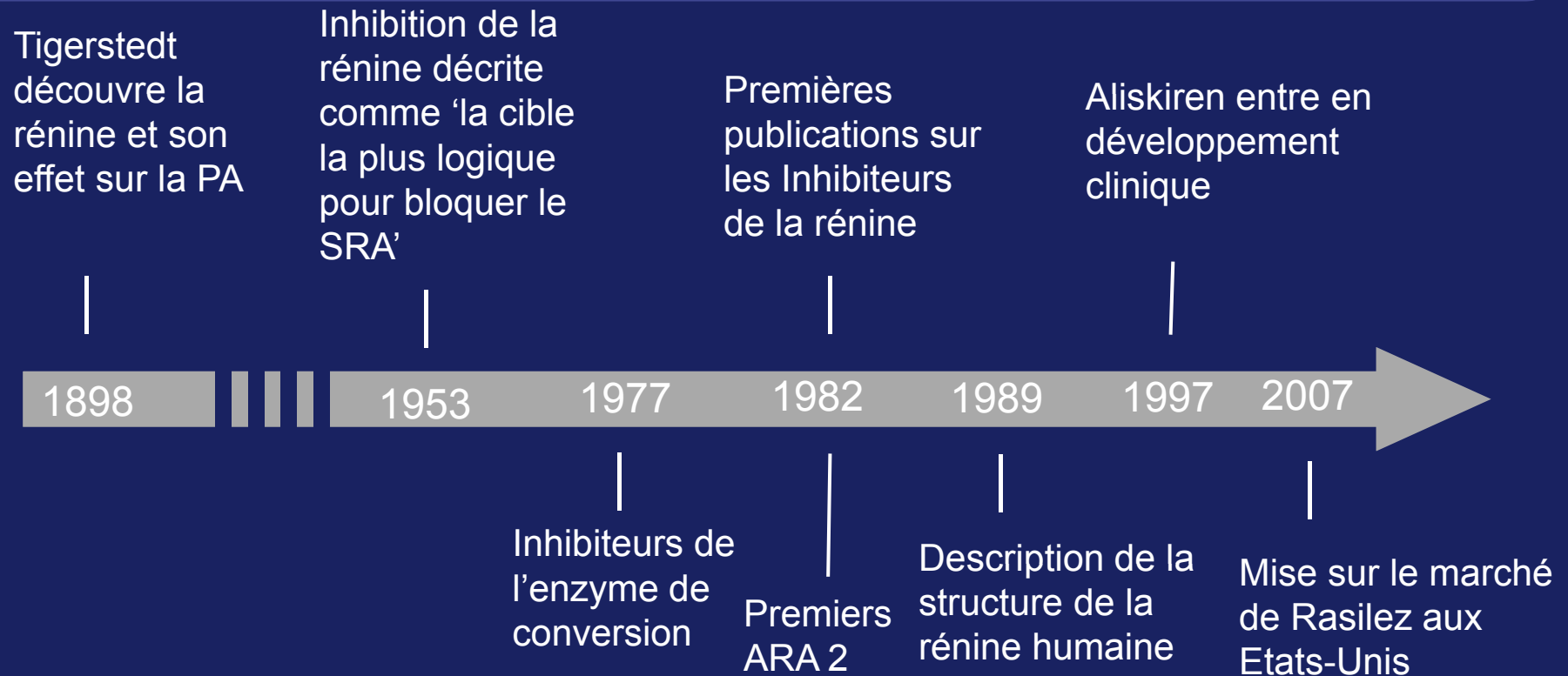
**L'Expertise NOVARTIS Cardiovasculaire**

présente



 **NOVARTIS**

# La longue route vers les inhibiteurs de la rénine

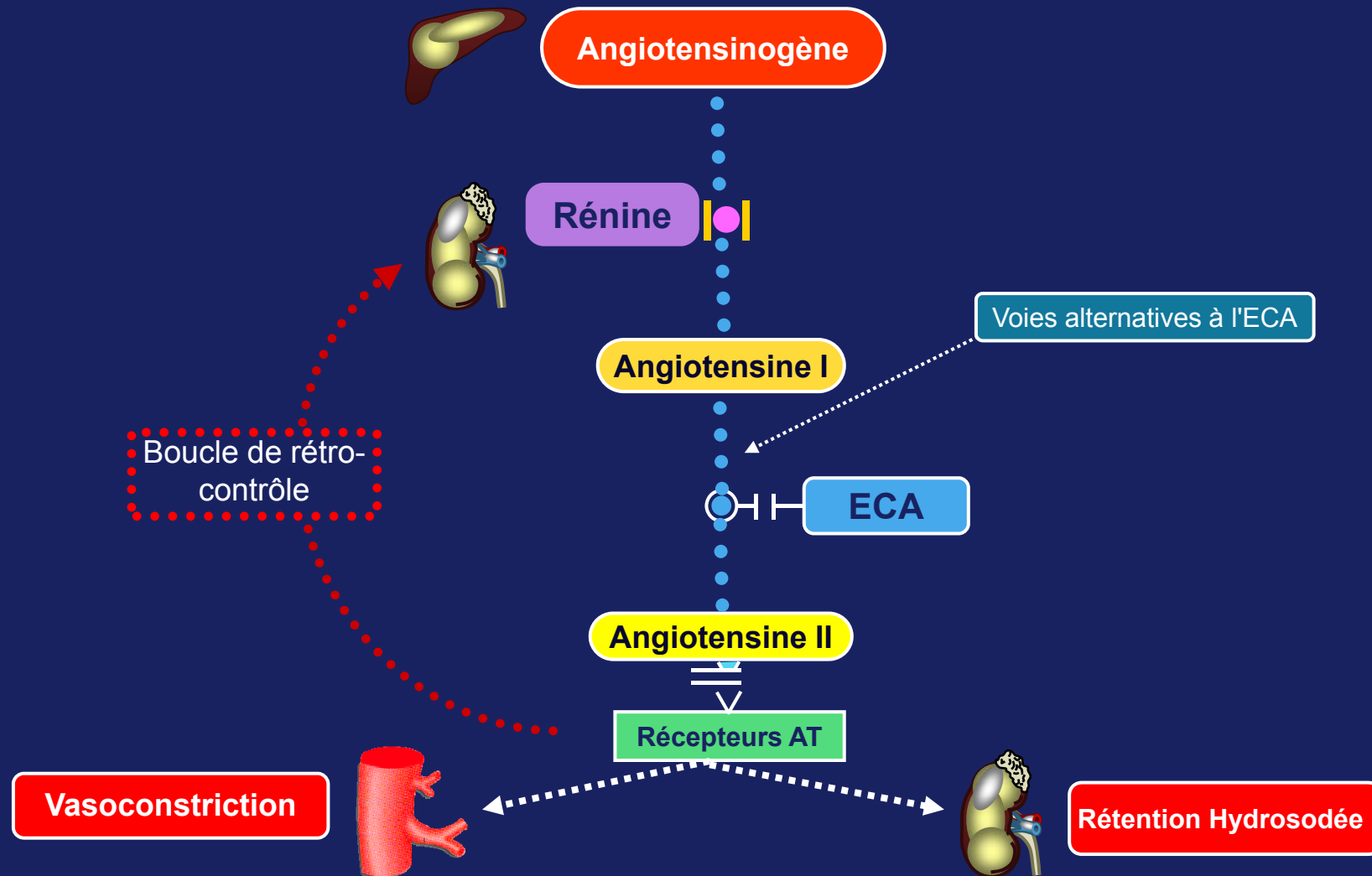


Les premiers inhibiteurs de la rénine (à partir de 1982) n'étaient pas efficaces cliniquement en raison de leur :

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

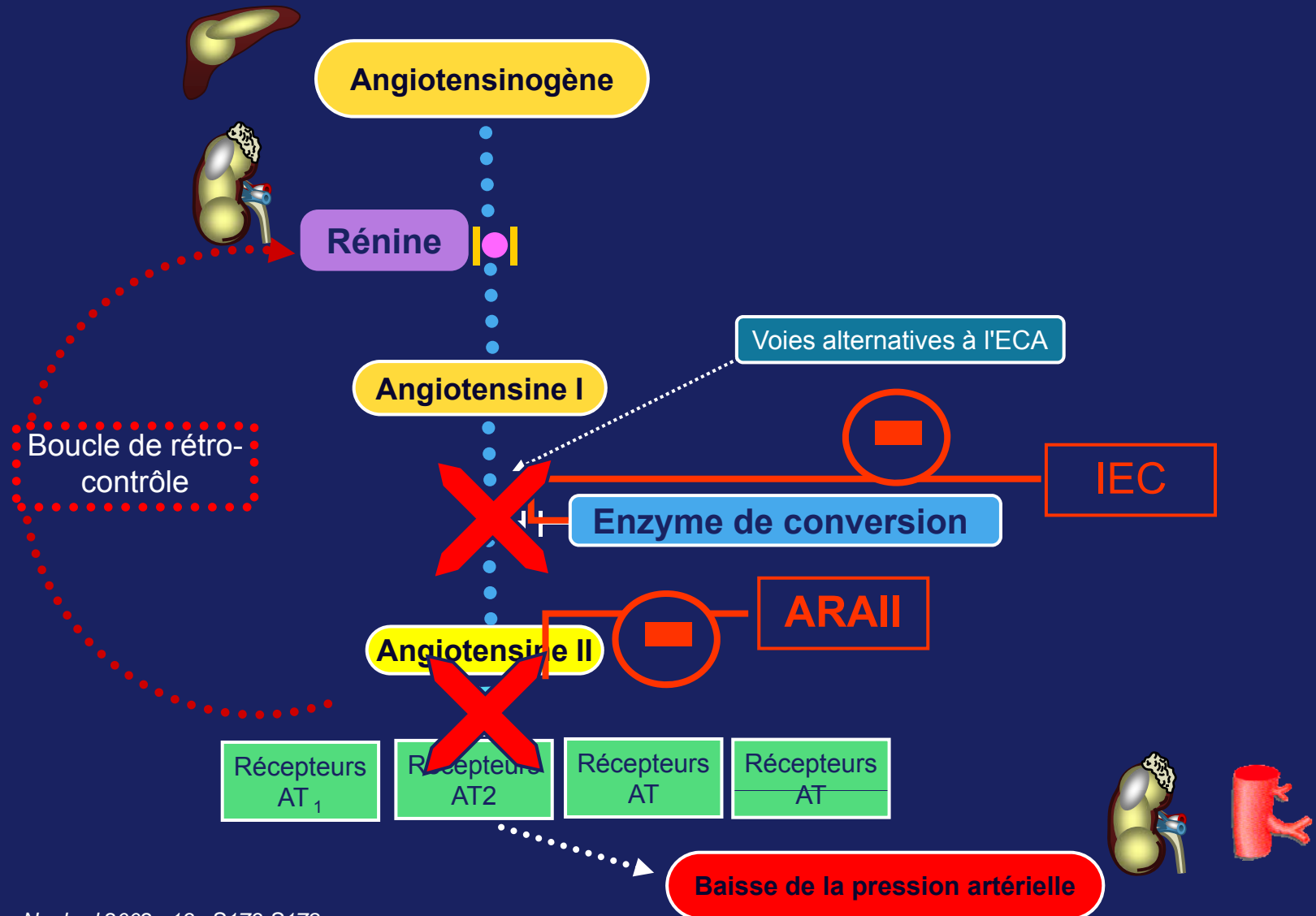
# Physiopathologie du Système Rénine Angiotensine

# Systeme Rénine Angiotensine (SRA)

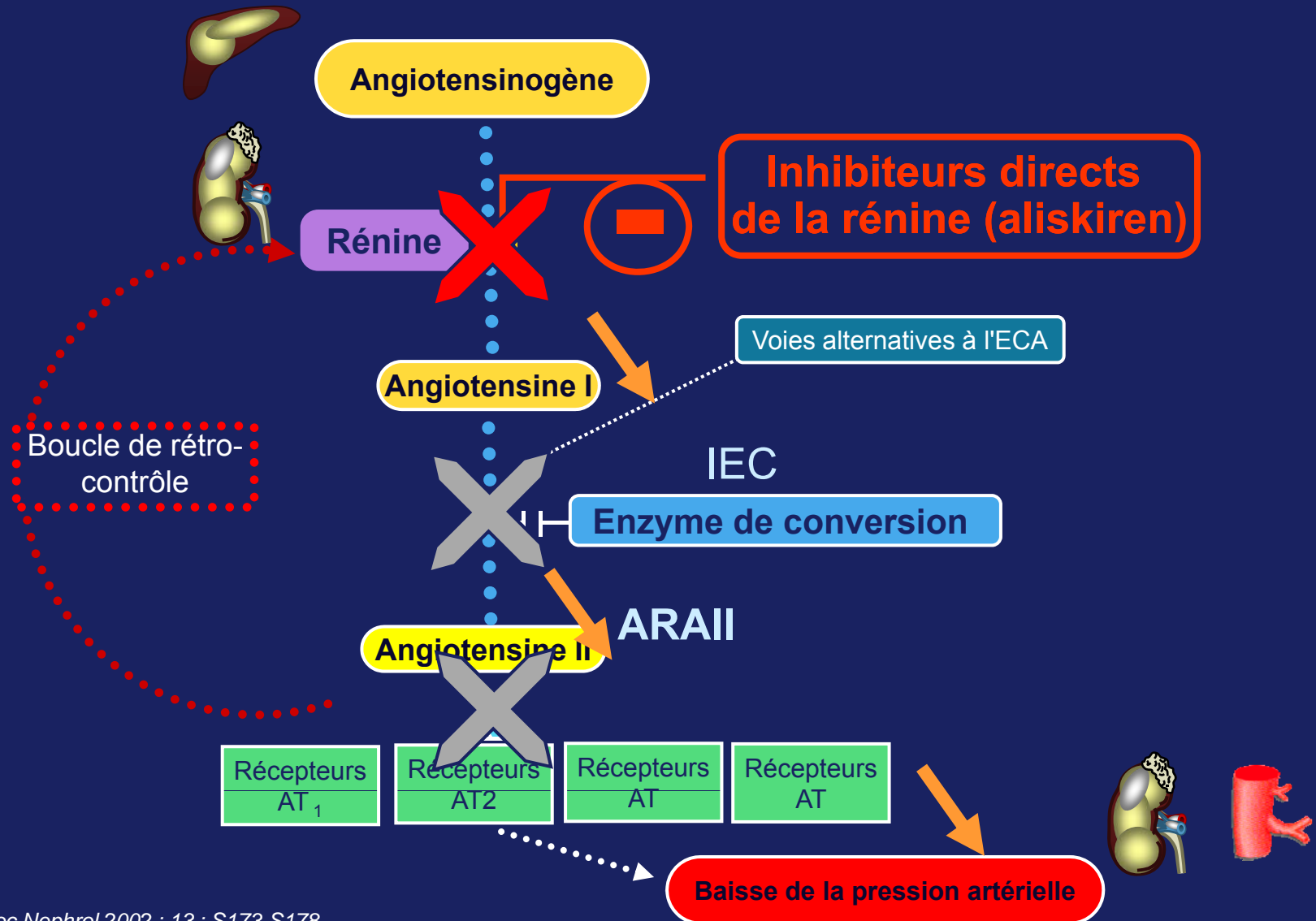


# Les médicaments agissant sur le Système Rénine Angiotensine

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

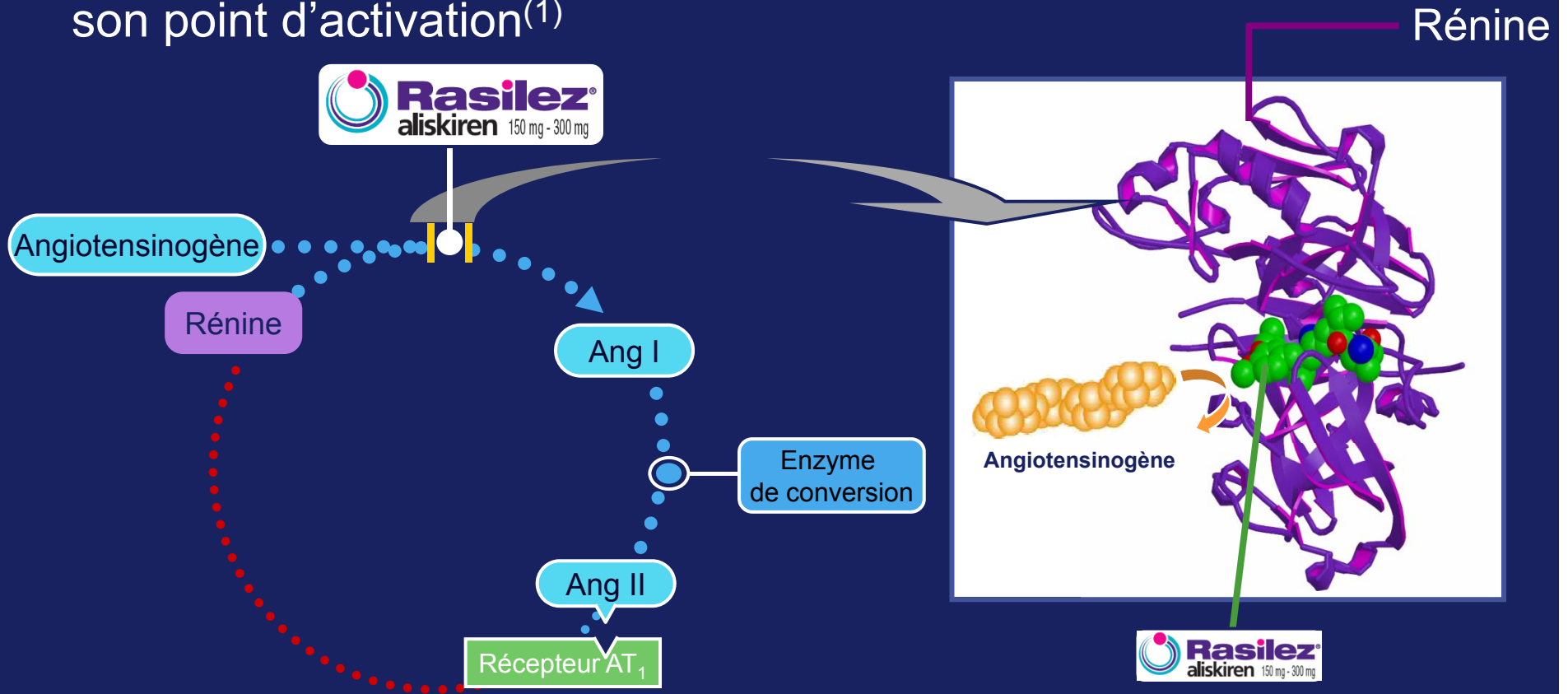


# Le 1er Inhibiteur Direct de la Rénine (IDR)



# 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<sup>(1)</sup>



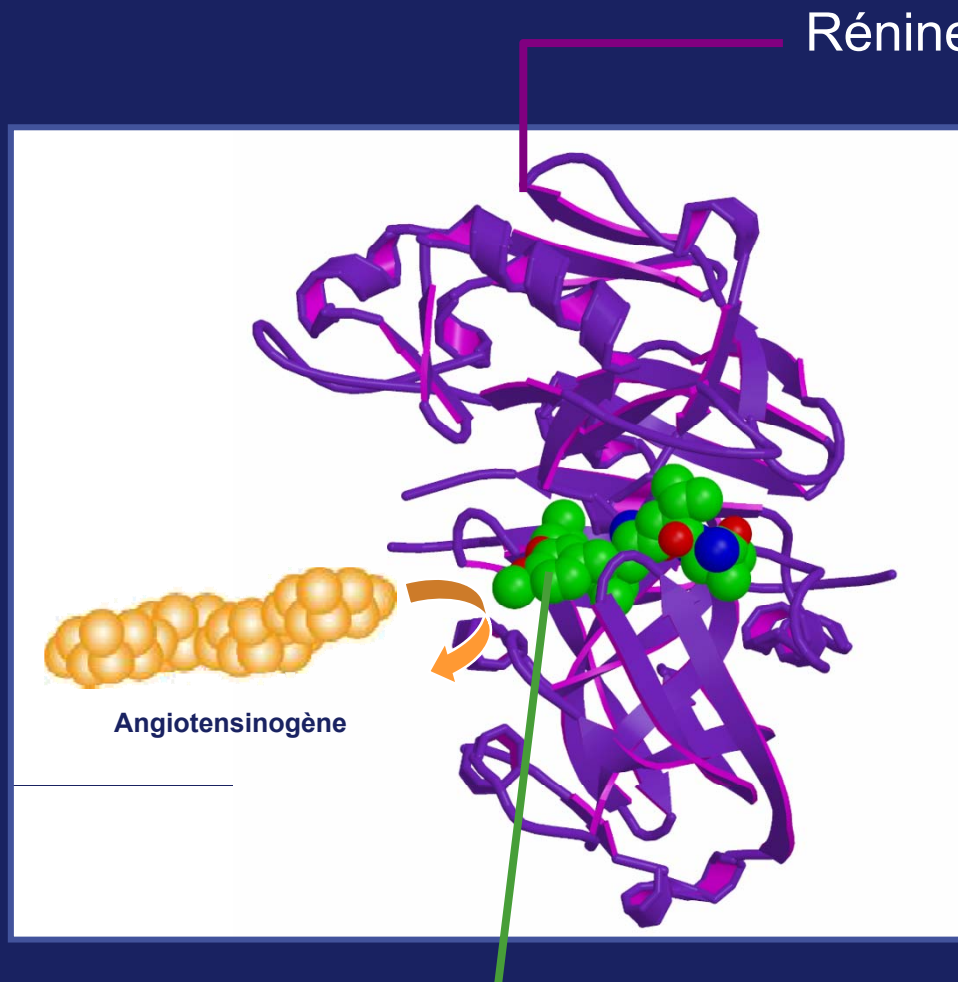
- Rasilez® est sélectif et puissant<sup>(1)</sup>

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 <sup>(1,2)</sup>

(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)

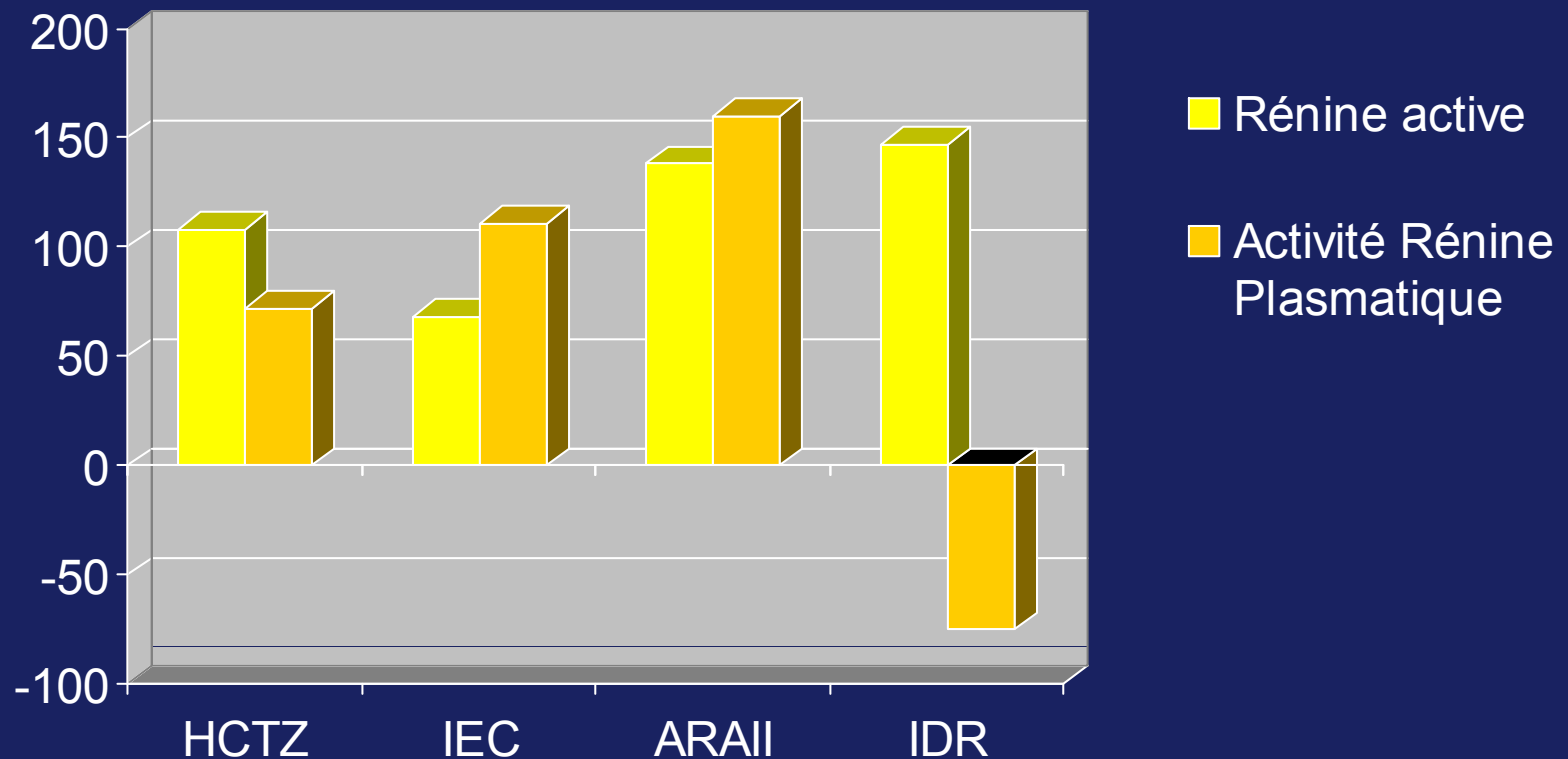


Rasilez® se lie à au site actif de la rénine, bloquant le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduit les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II <sup>(1,2)</sup>

 **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

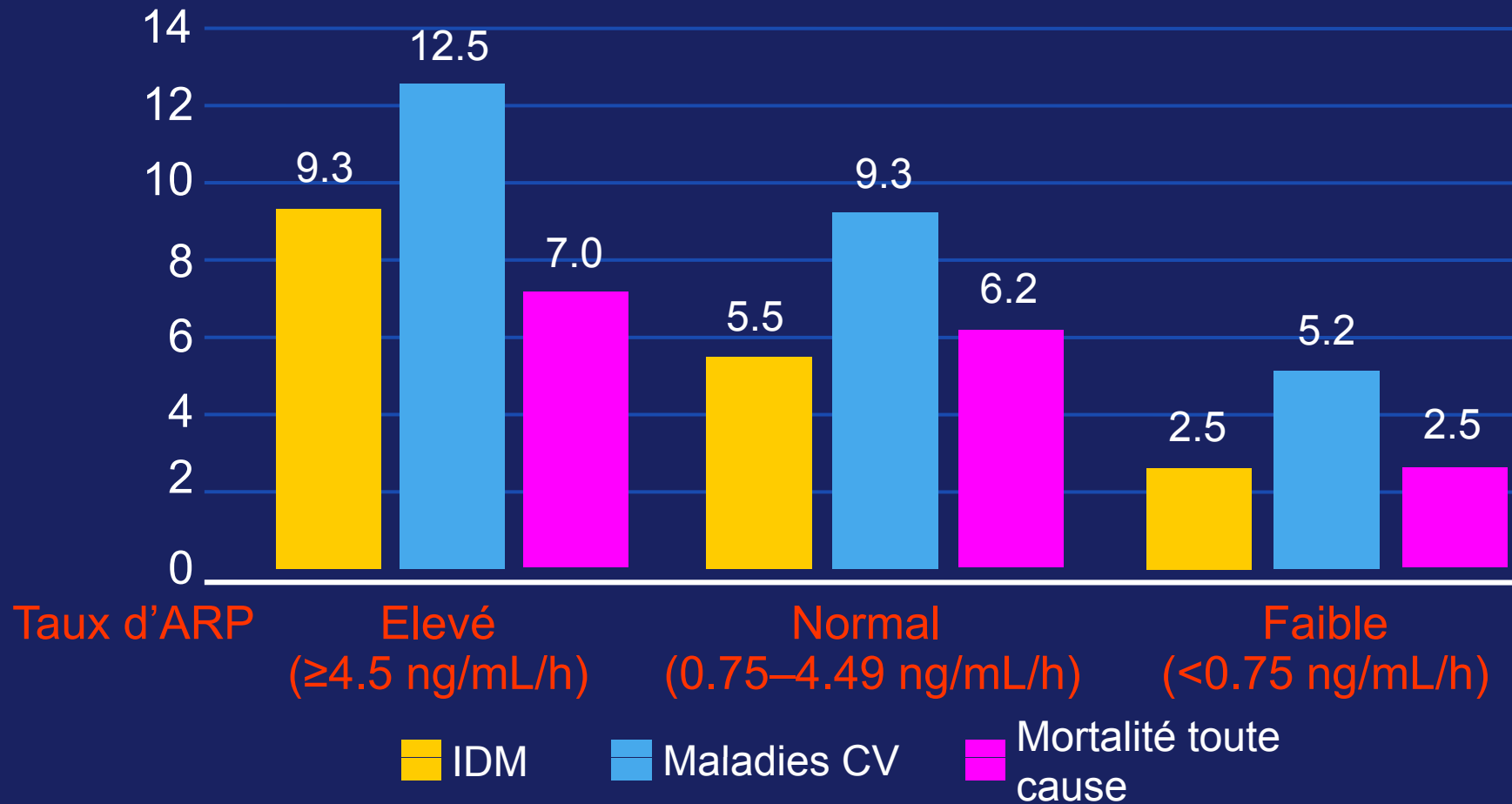
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

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

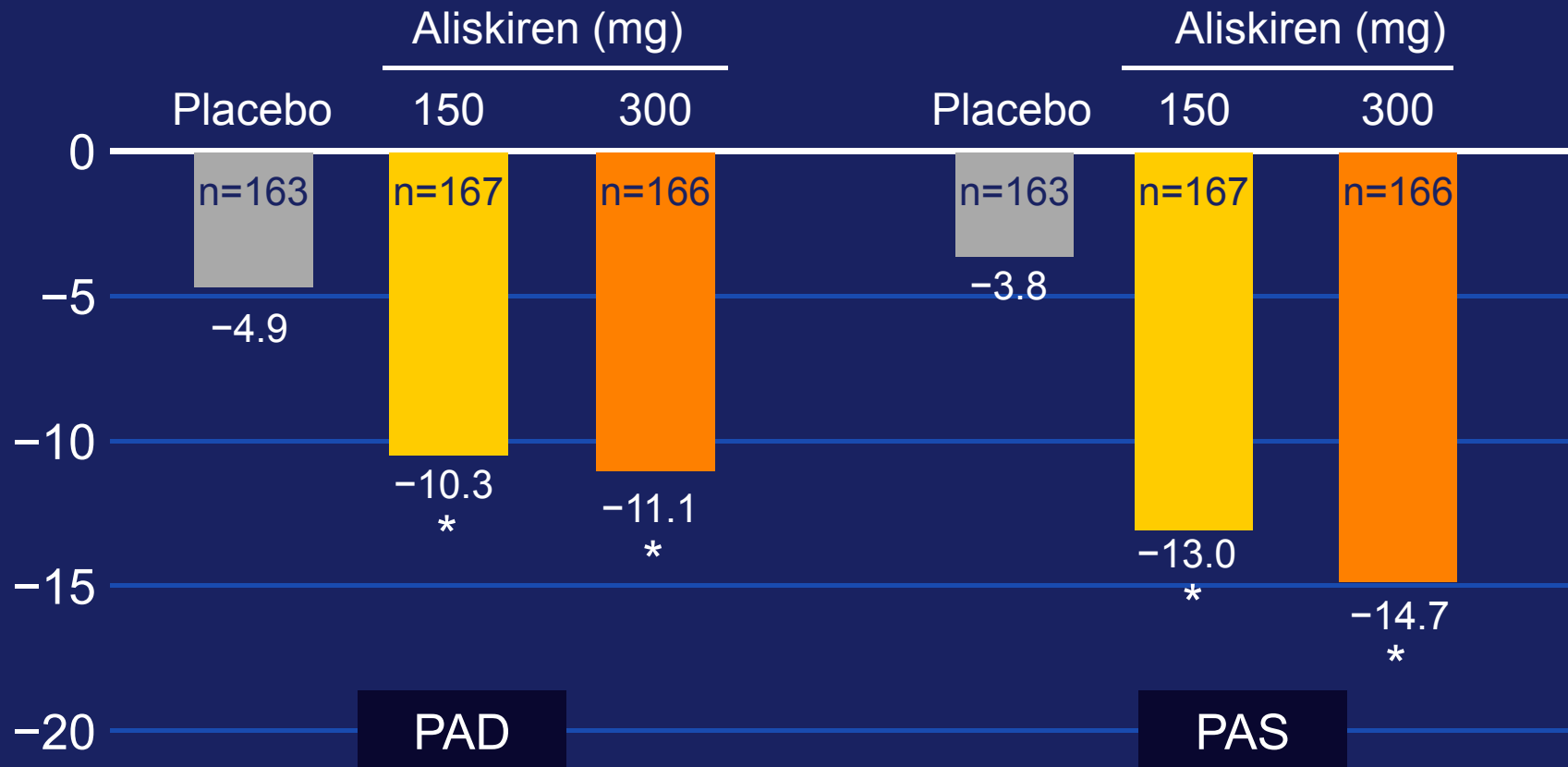
Incidence per 1000/an



# Aliskiren : résultats cliniques et plan de développement

# Aliskiren vs placebo

## Réduction dose-dépendante de la PAD et de la PAS

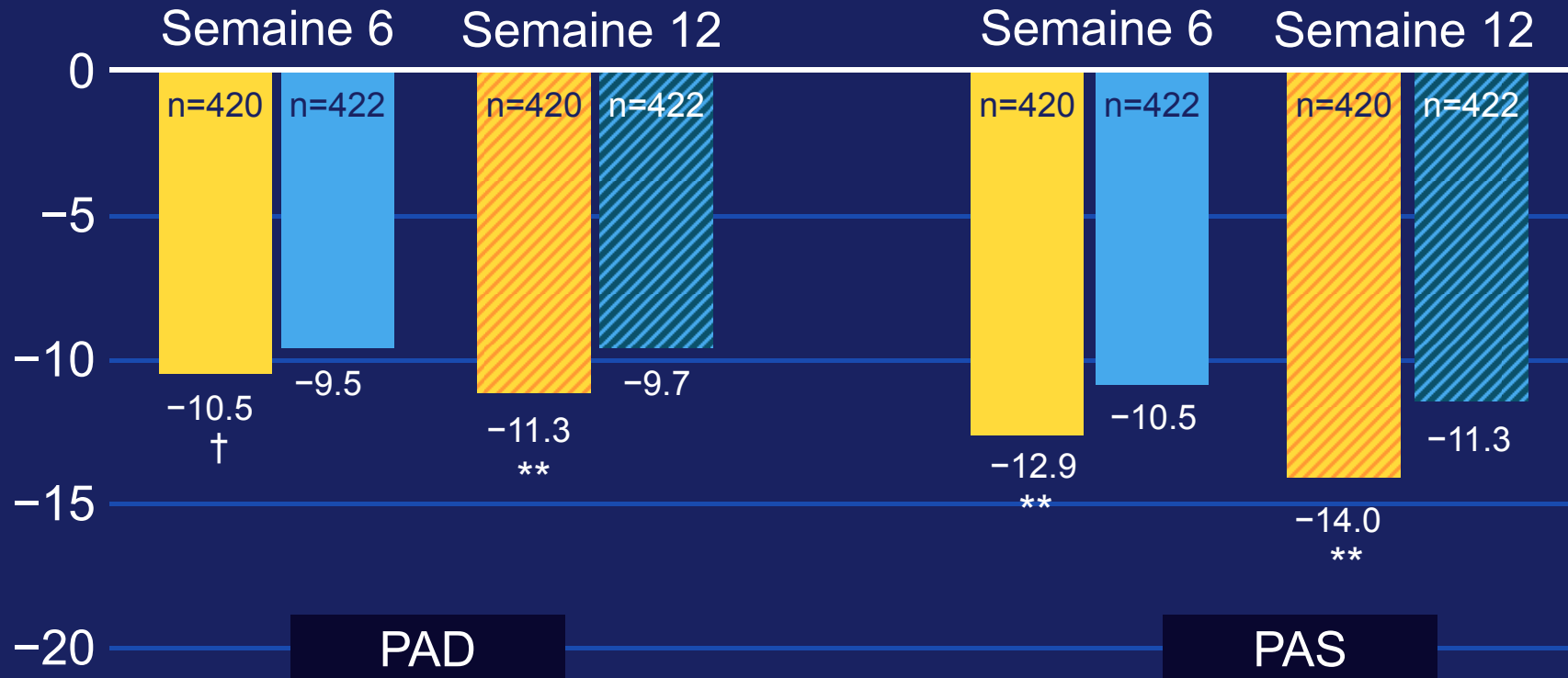


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

\*p<0,0001 vs placebo

# Aliskiren vs ramipril

## Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD



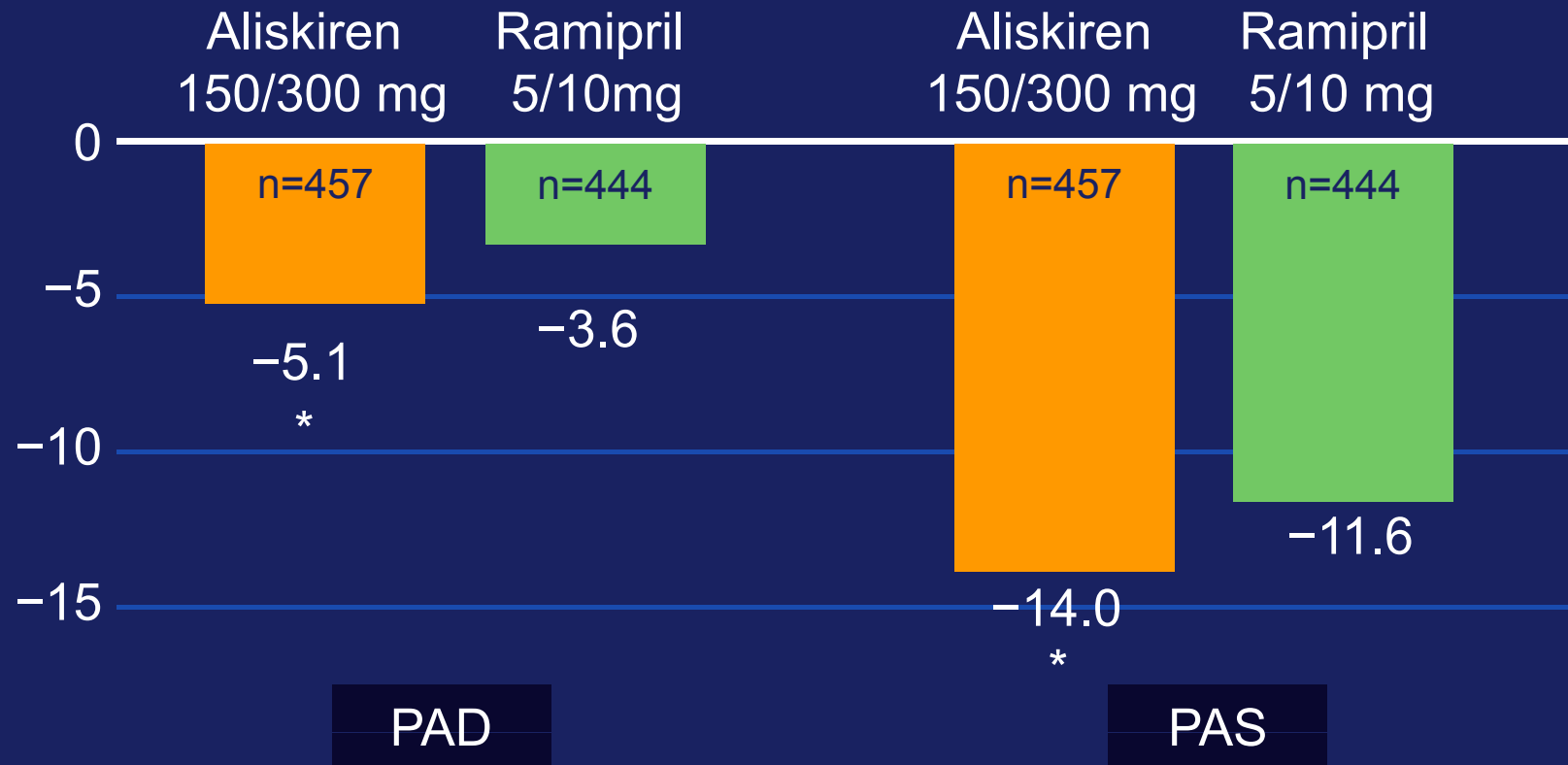
Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg)

- 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

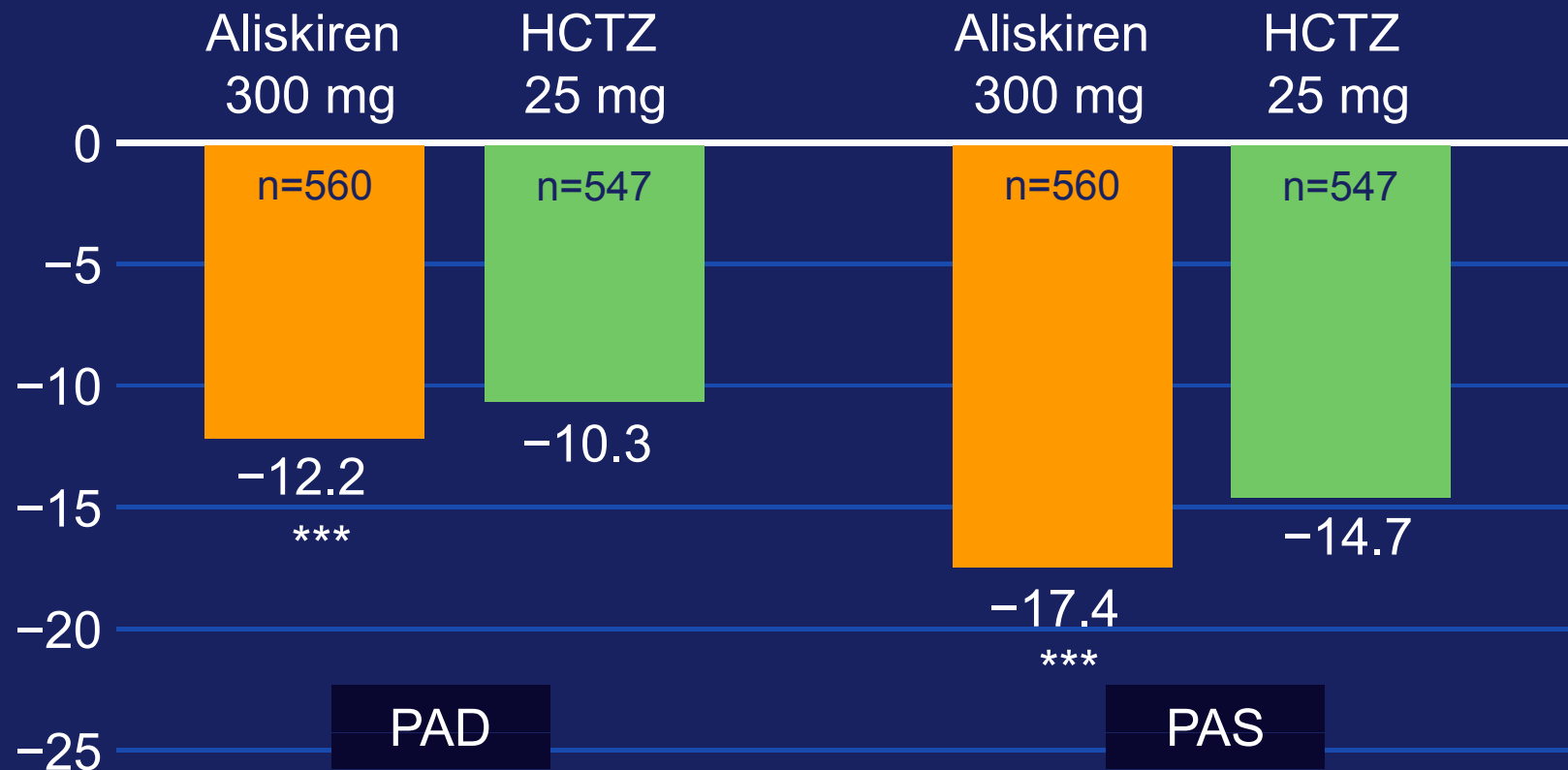


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise à la semaine 12 (mmHg)

\*p<0.05 vs stratégie ramipril (supériorité)

# Aliskiren 300 mg vs HCTZ 25 mg

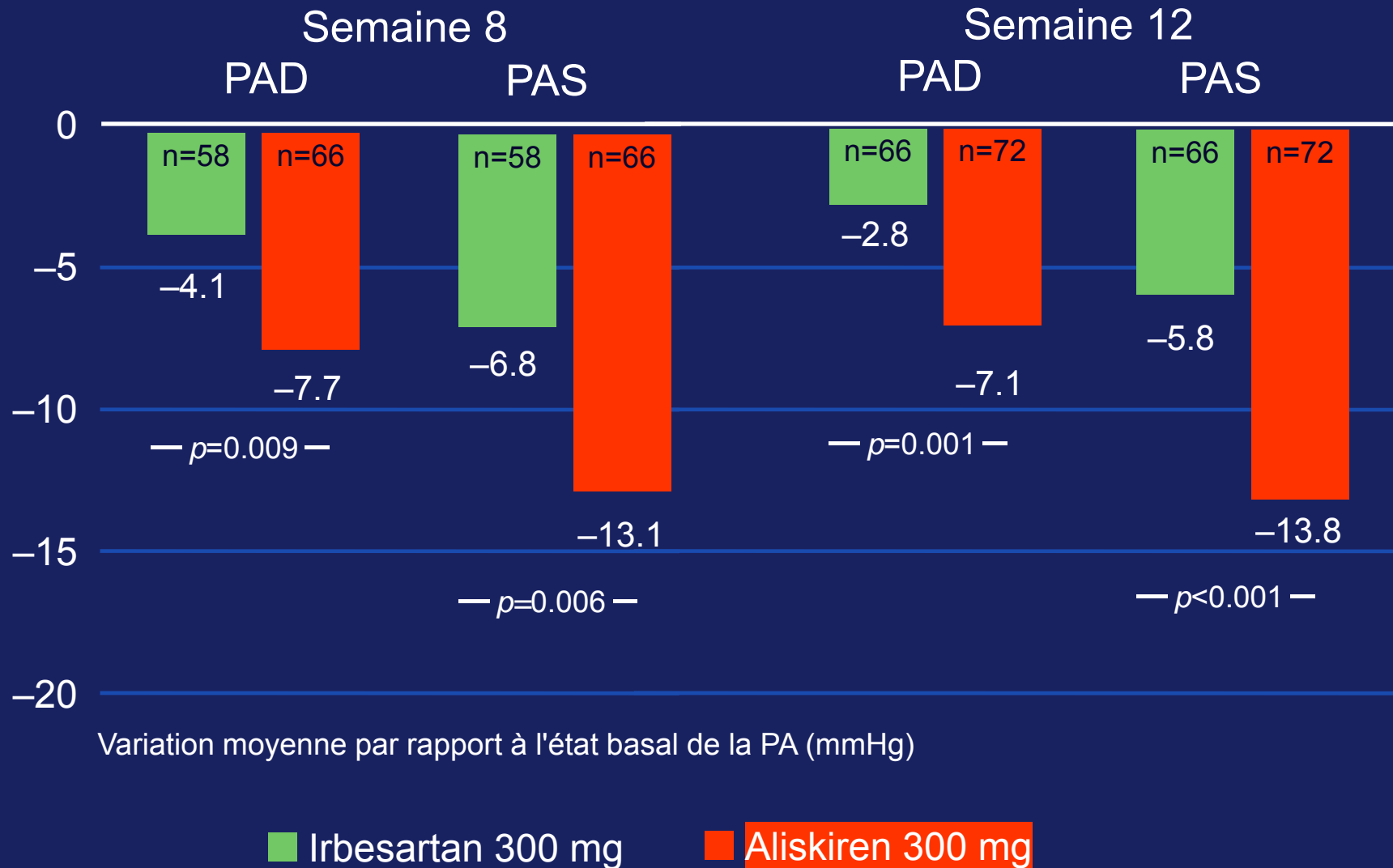
## Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD



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

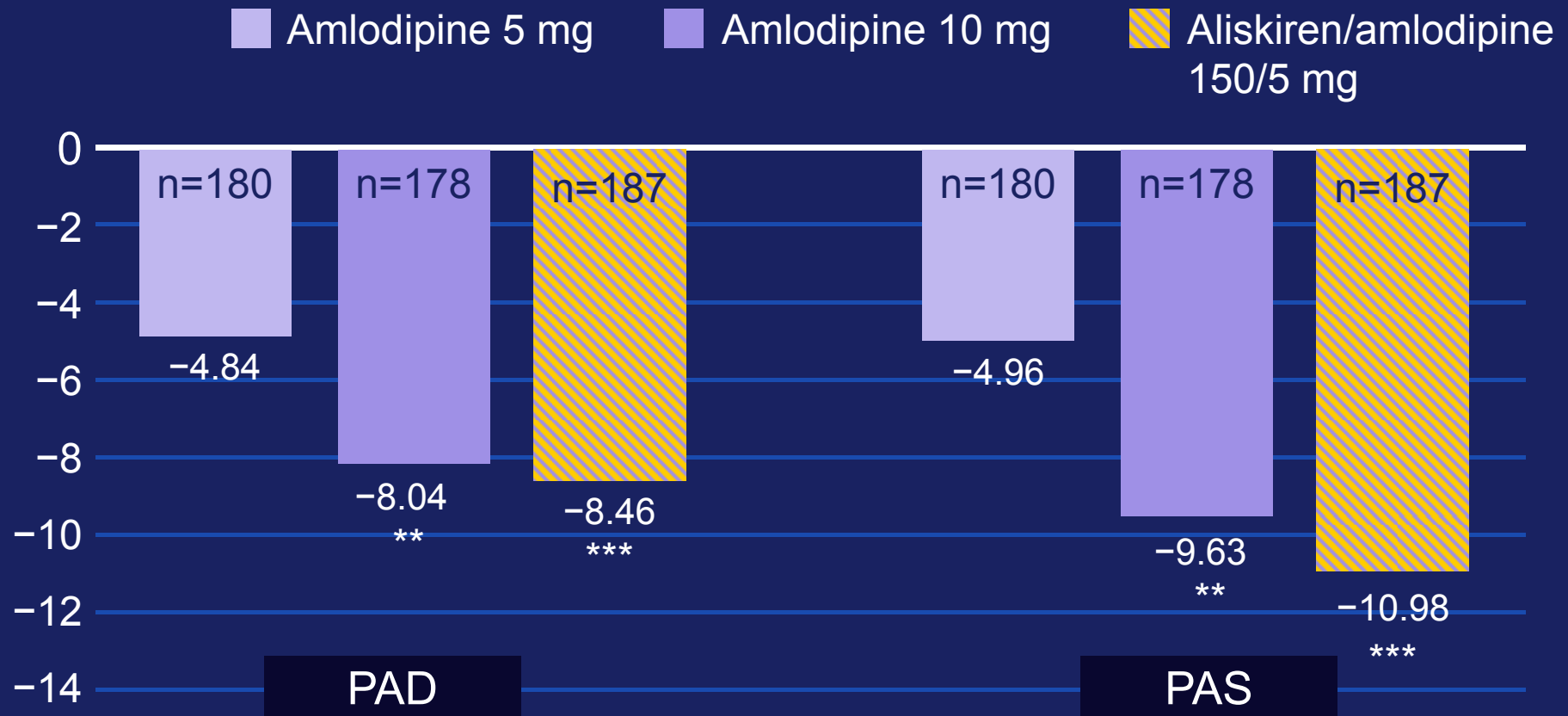


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PAS moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

<sup>†</sup>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

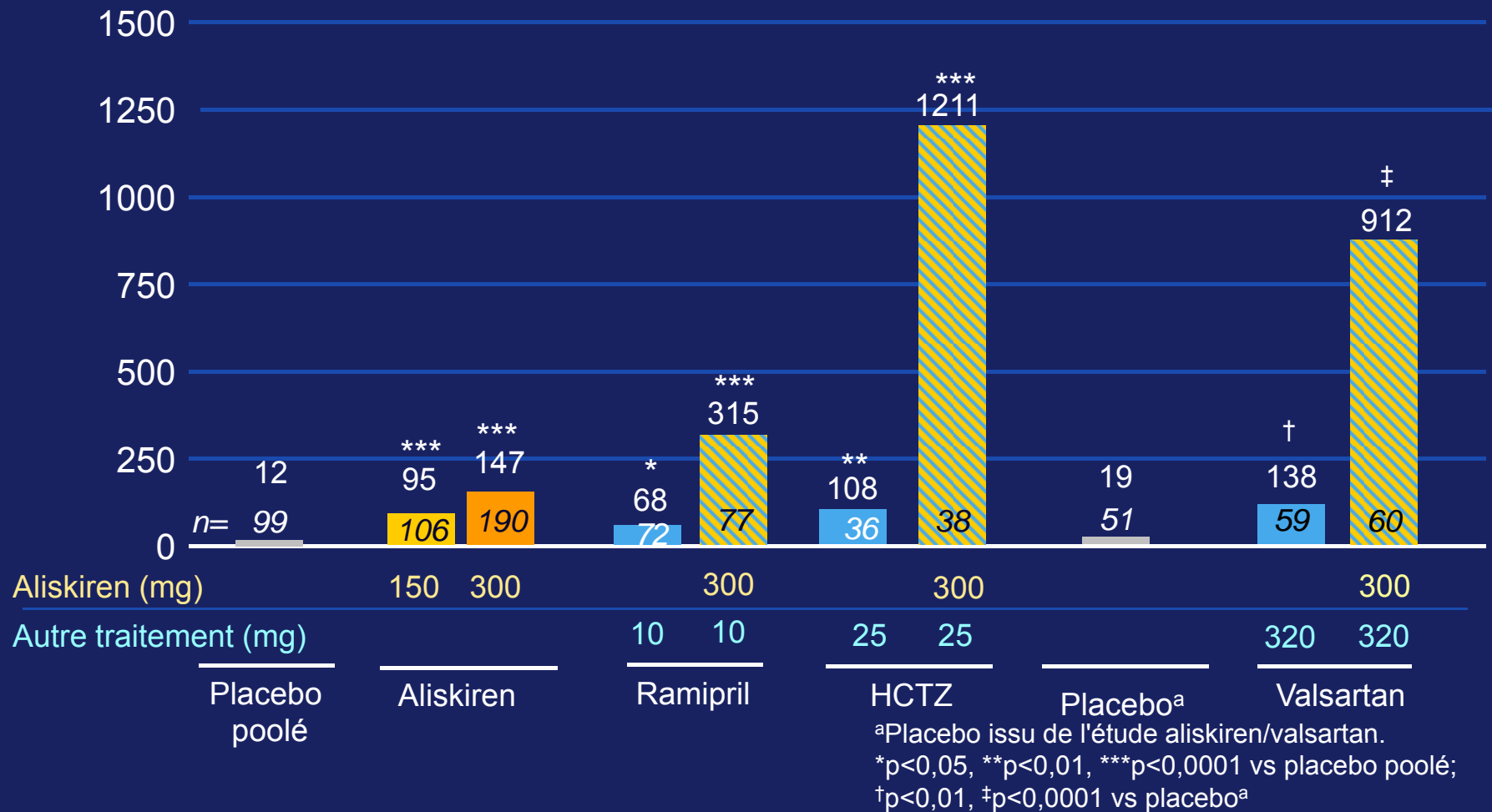
## Effet additif sur la PAD et la PAS



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

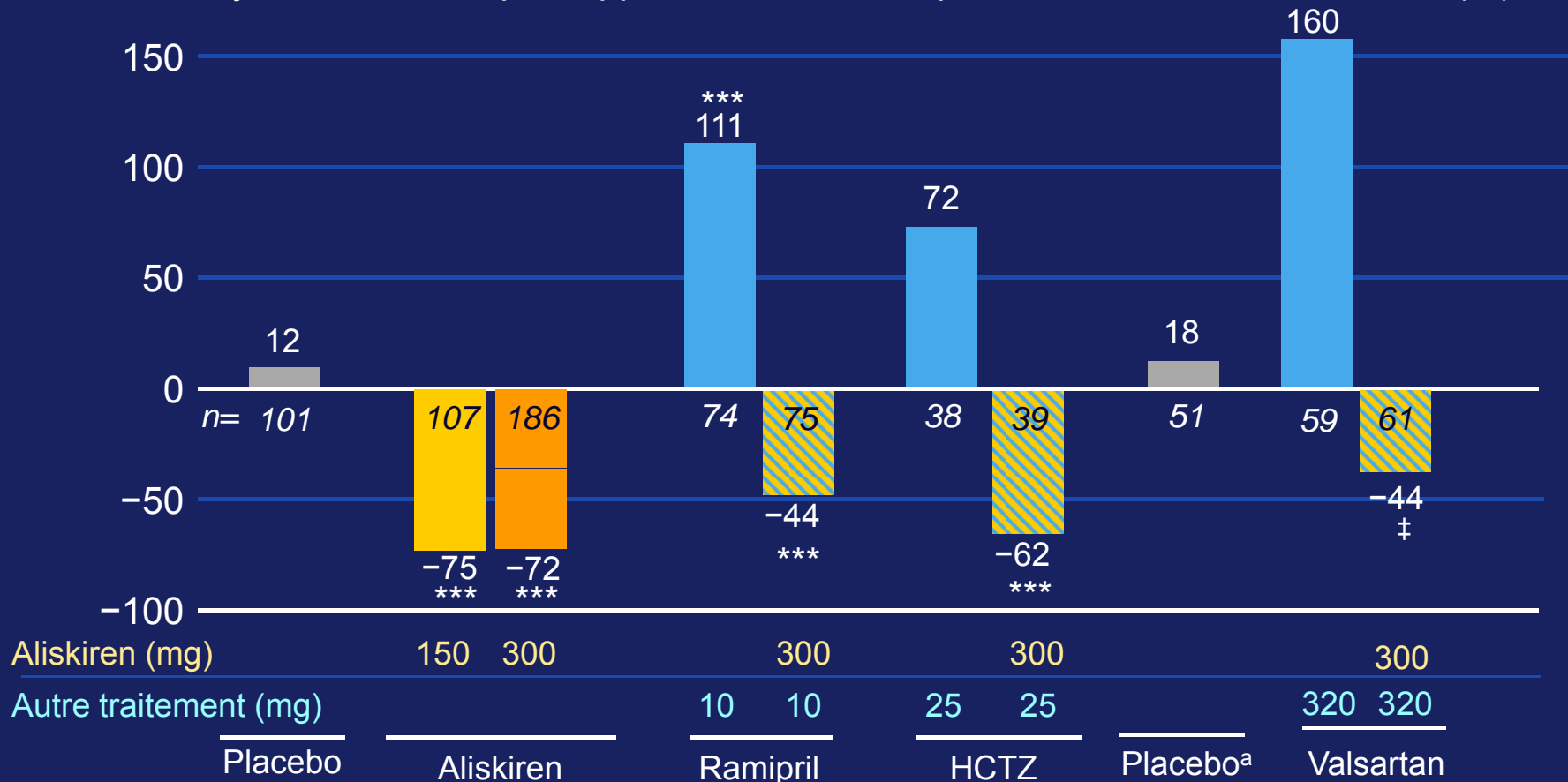
# Effet de l'aliskiren seul ou en association sur la rénine active

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



# 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 (%)

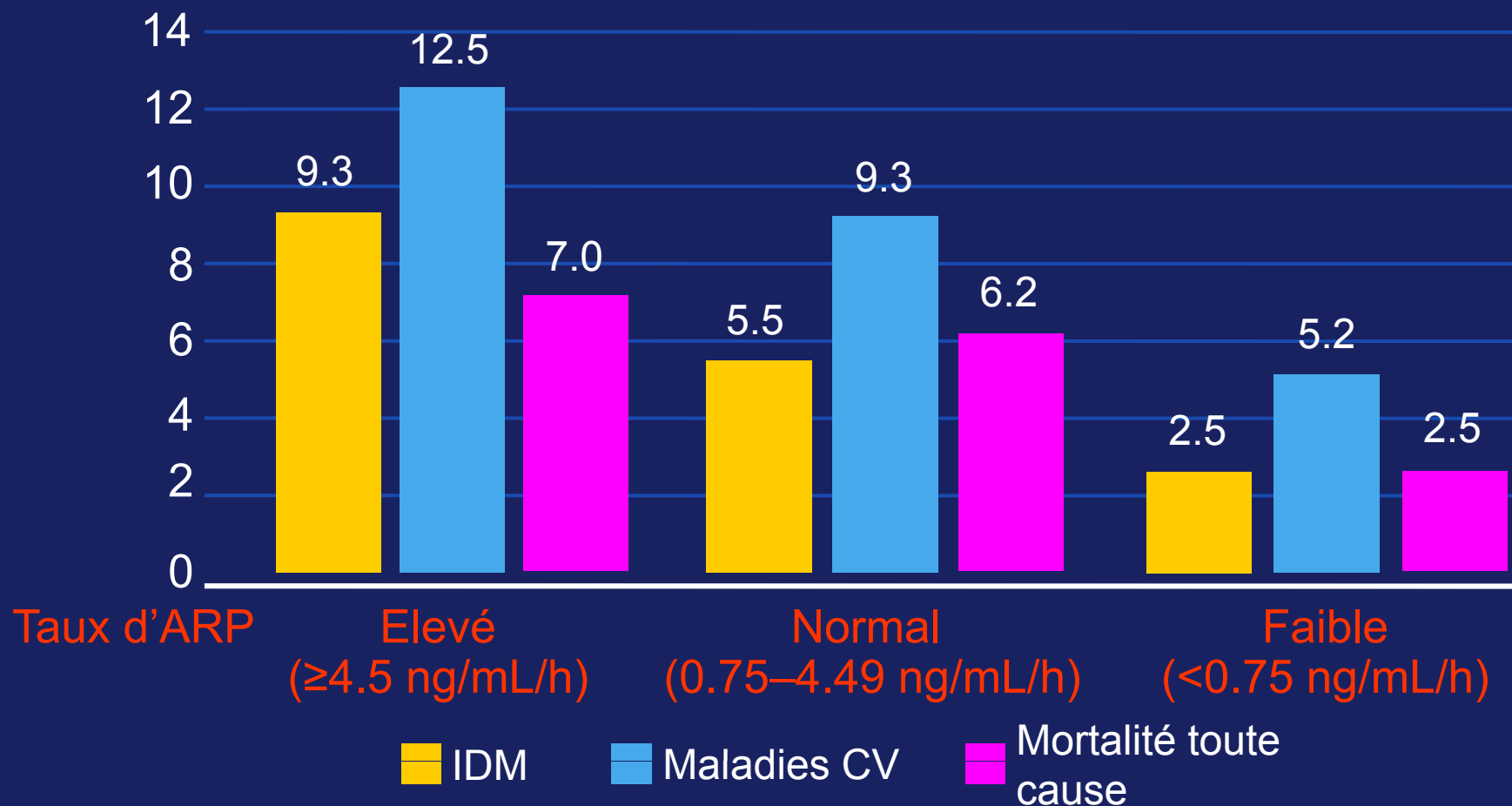


<sup>a</sup>Placebo issu de l'étude aliskiren/valsartan

\*\*\*p<0,0001 vs placebo poolé; †p<0,001, ‡p<0,0001 vs placebo<sup>a</sup>

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

Incidence per 1000/an



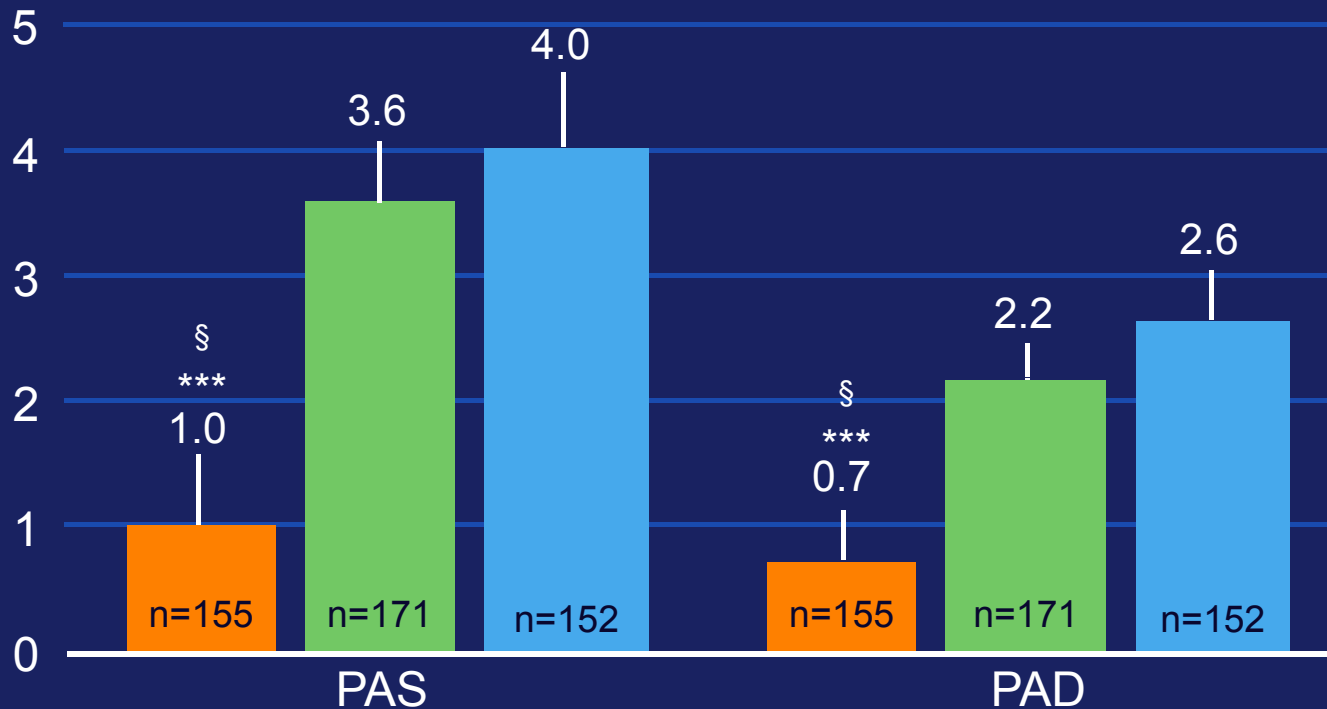
# Aliskiren vs irbésartan et ramipril

## 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<sup>ème</sup> heure

Variation de la MAPA moyenne des 24h entre le début et la fin de la période de dose manquée<sup>†</sup> (mmHg)



<sup>†</sup>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
- Deuxième intention, 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*<sup>®</sup>

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*<sup>®</sup> : 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**

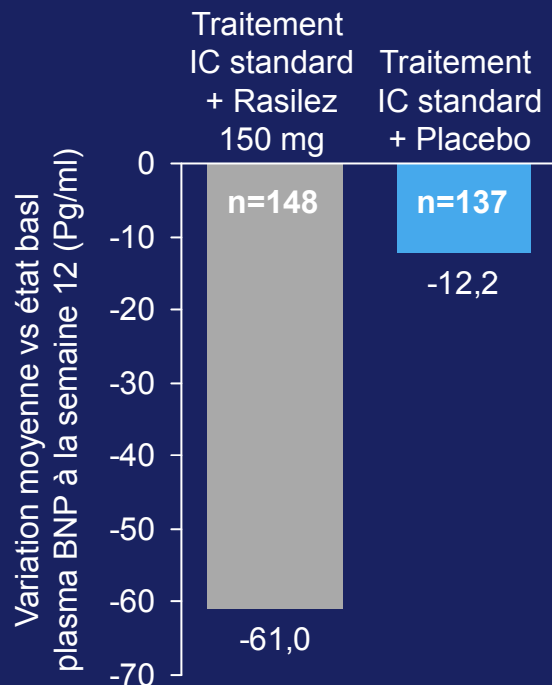
sujets âgés avec HTA  
systolique non compliquée ;  
aliskiren vs ramipril =  
supériorité d'efficacité sur les  
chiffres tensionnels vs stratégie  
à base de ramipril

### **TARGET HIGHER**

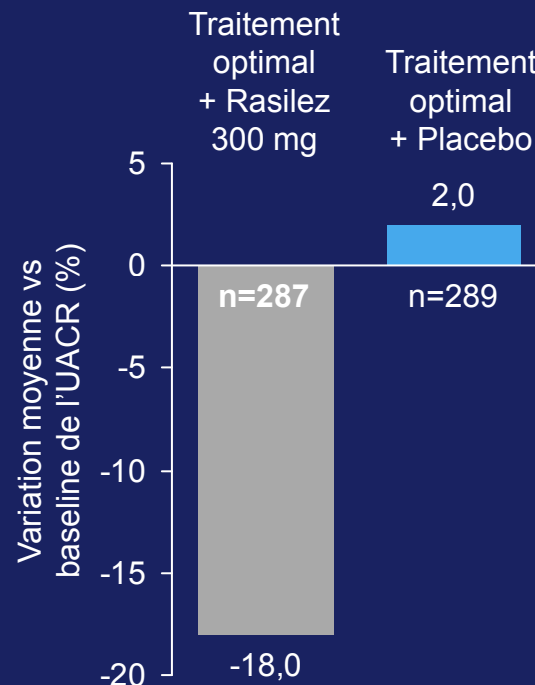
hypertendus diabétiques ou non  
+/- microalb;  
aliskiren + ARAII vs bithérapie  
conventionnelle

***En rouge, figurent les études déjà réalisées***

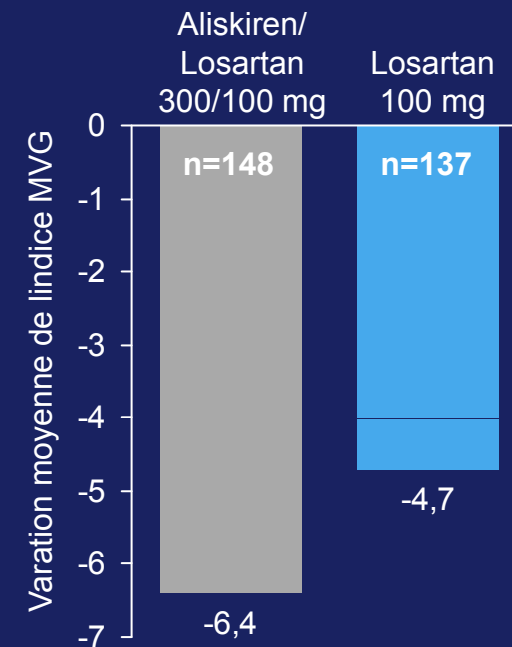
# Des bénéfices suggérés de l'association d'aliskiren avec un ARA2 ou un IEC sur des marqueurs intermédiaires - à confirmer avec des essais de morbi-mortalité



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 nephrologique

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

---

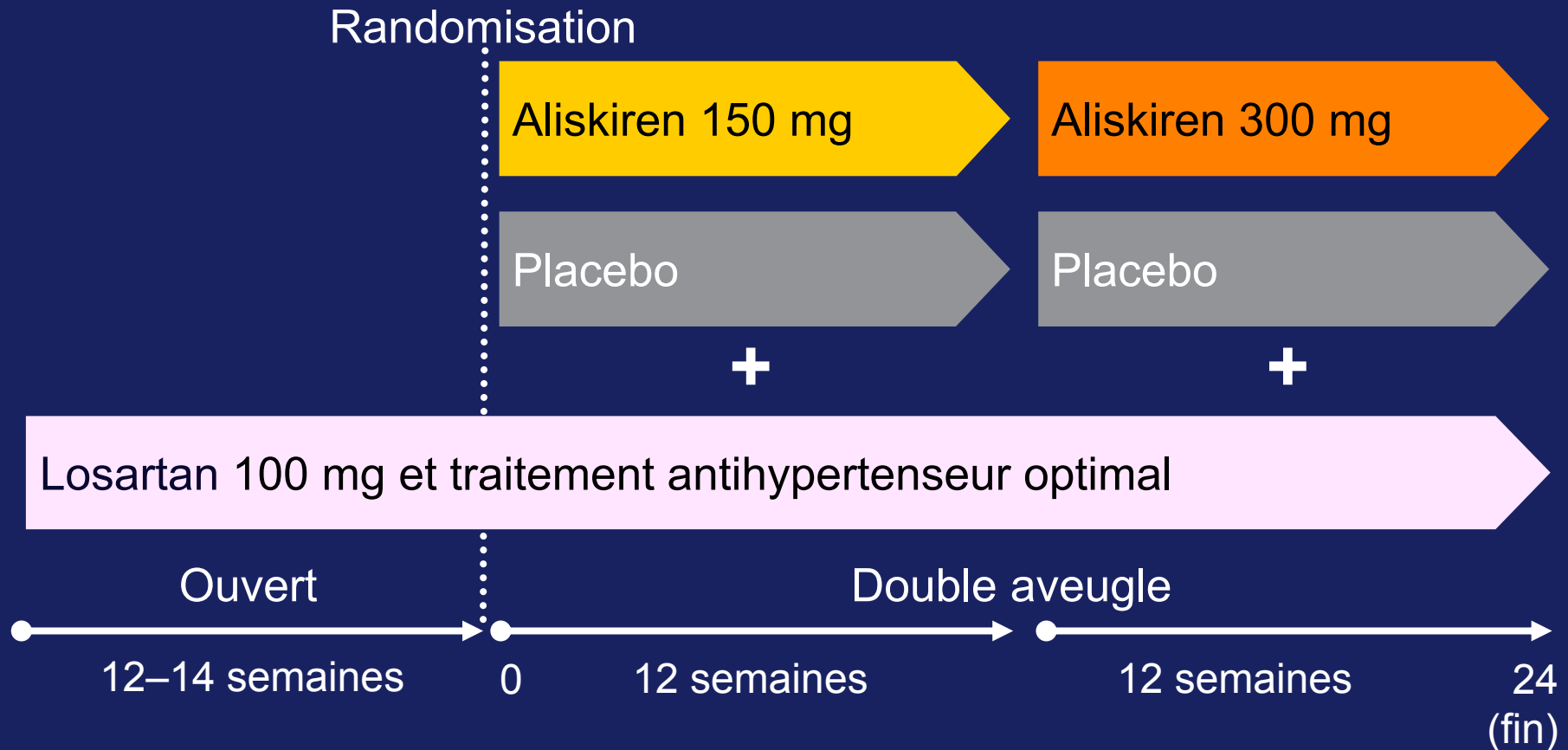
Durée de traitement: 24 semaines

---

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

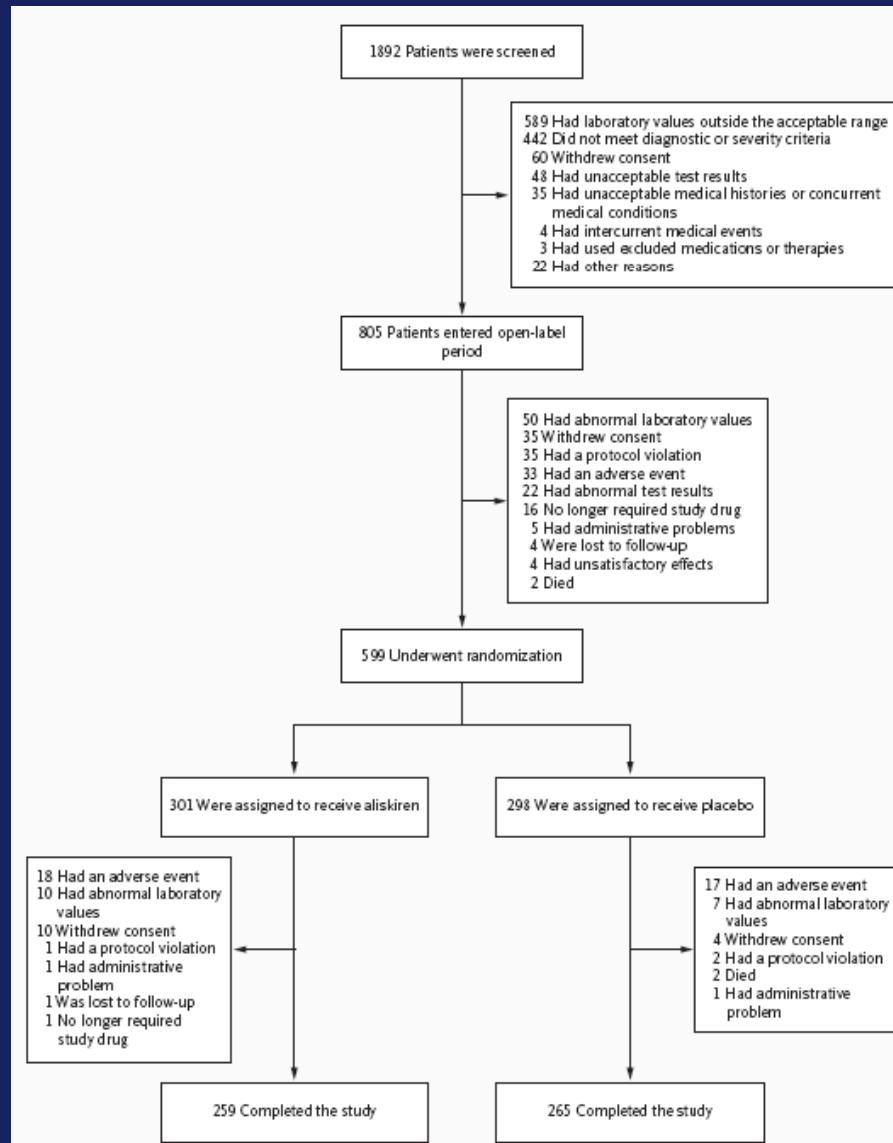
## Critère primaire:

- 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	68.5 ± 25.7	66.8 ± 24.5

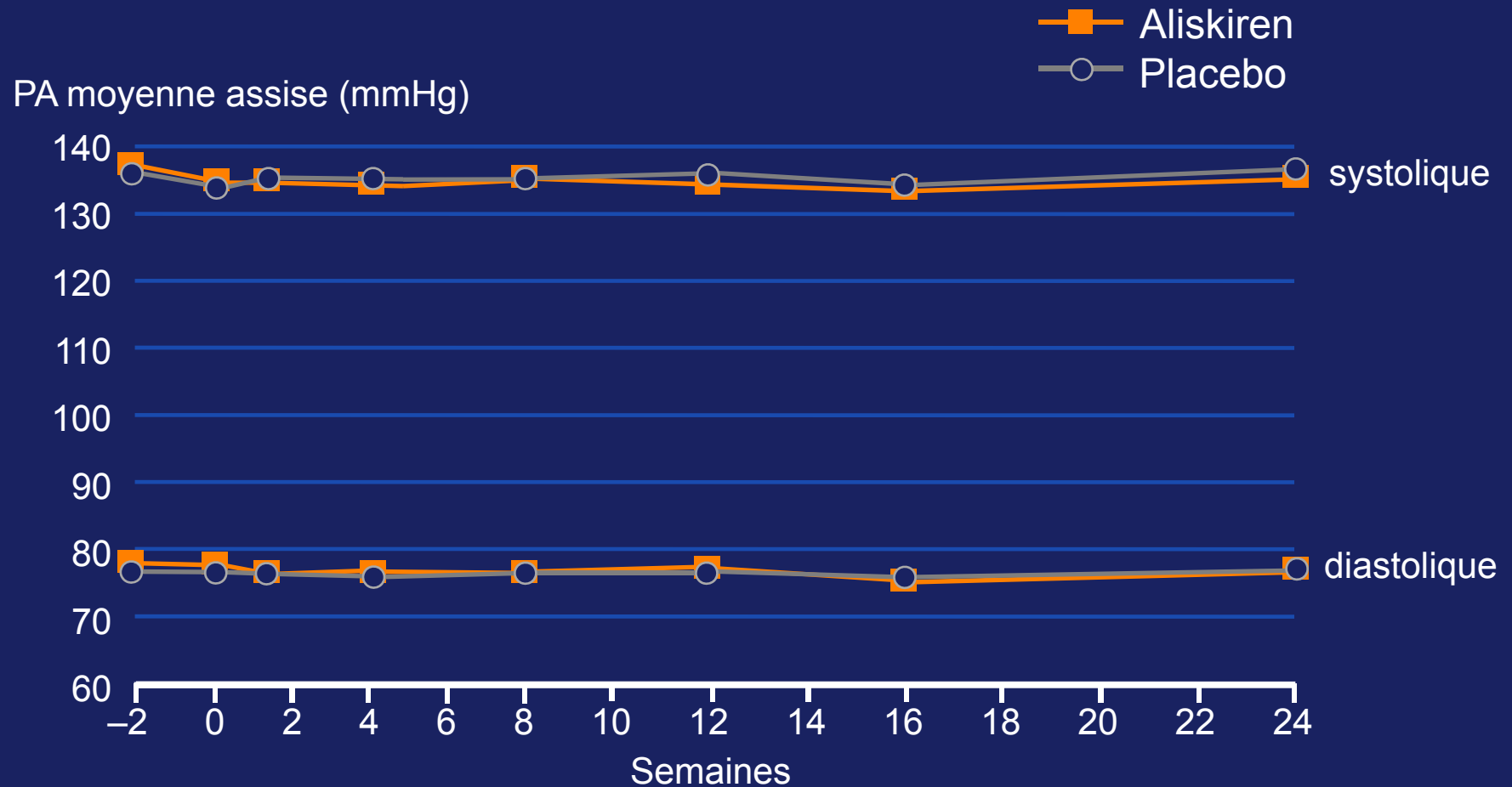
## Traitements antihypertenseurs antérieurs à la période en ouvert similaires dans les deux groupes

	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

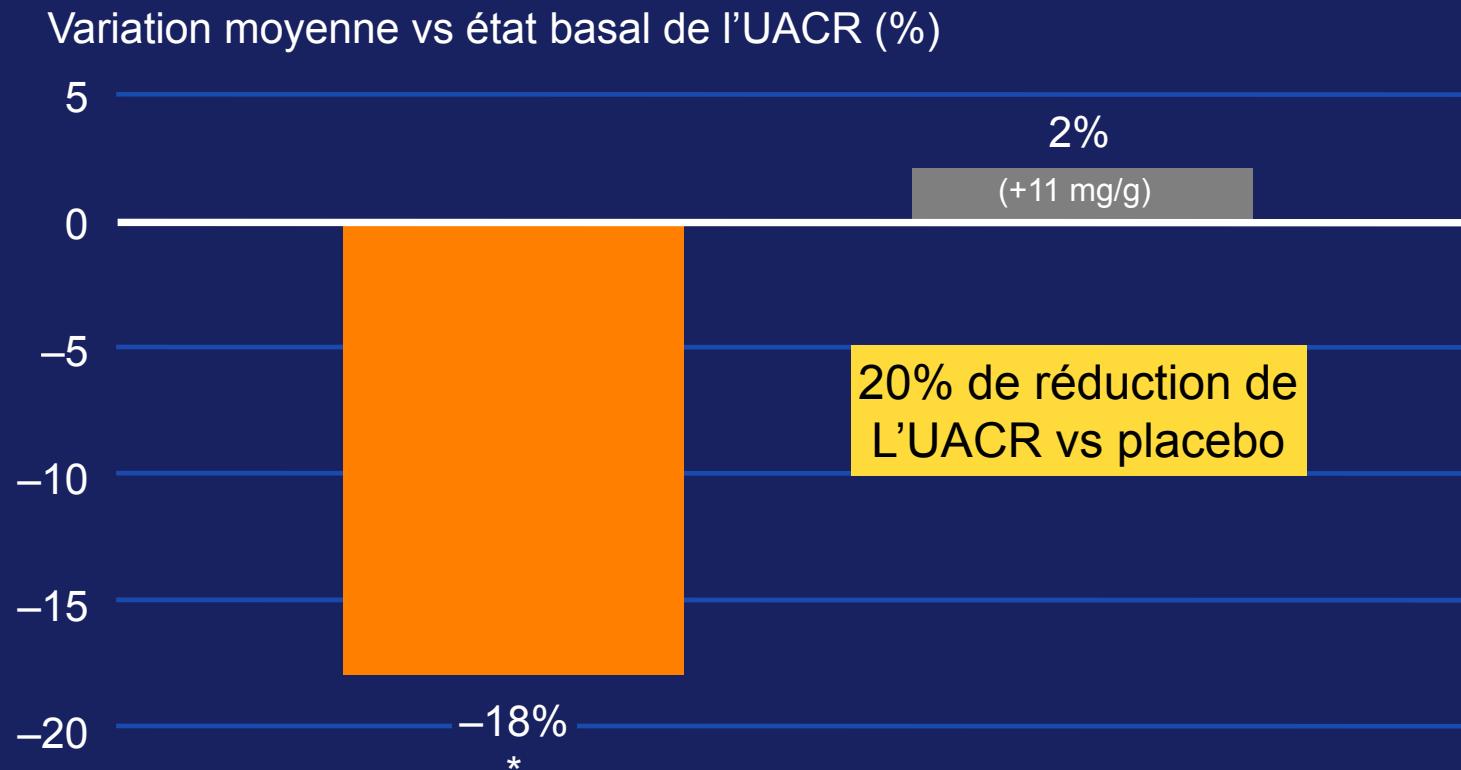
	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Antidiabétiques, n (%)		
Insuline et analogues	221 (73.4)	218 (73.2)
Biguanides	132 (43.5)	132 (44.3)
Sulfonylurées	99 (32.9)	109 (36.6)
Thiazolidinediones	33 (11.0)	38 (12.8)
Hypolipémiants, n (%)		
Statines	172 (57.1)	172 (57.7)
Fibrates	24 (8.0)	22 (7.4)
Aspirine,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



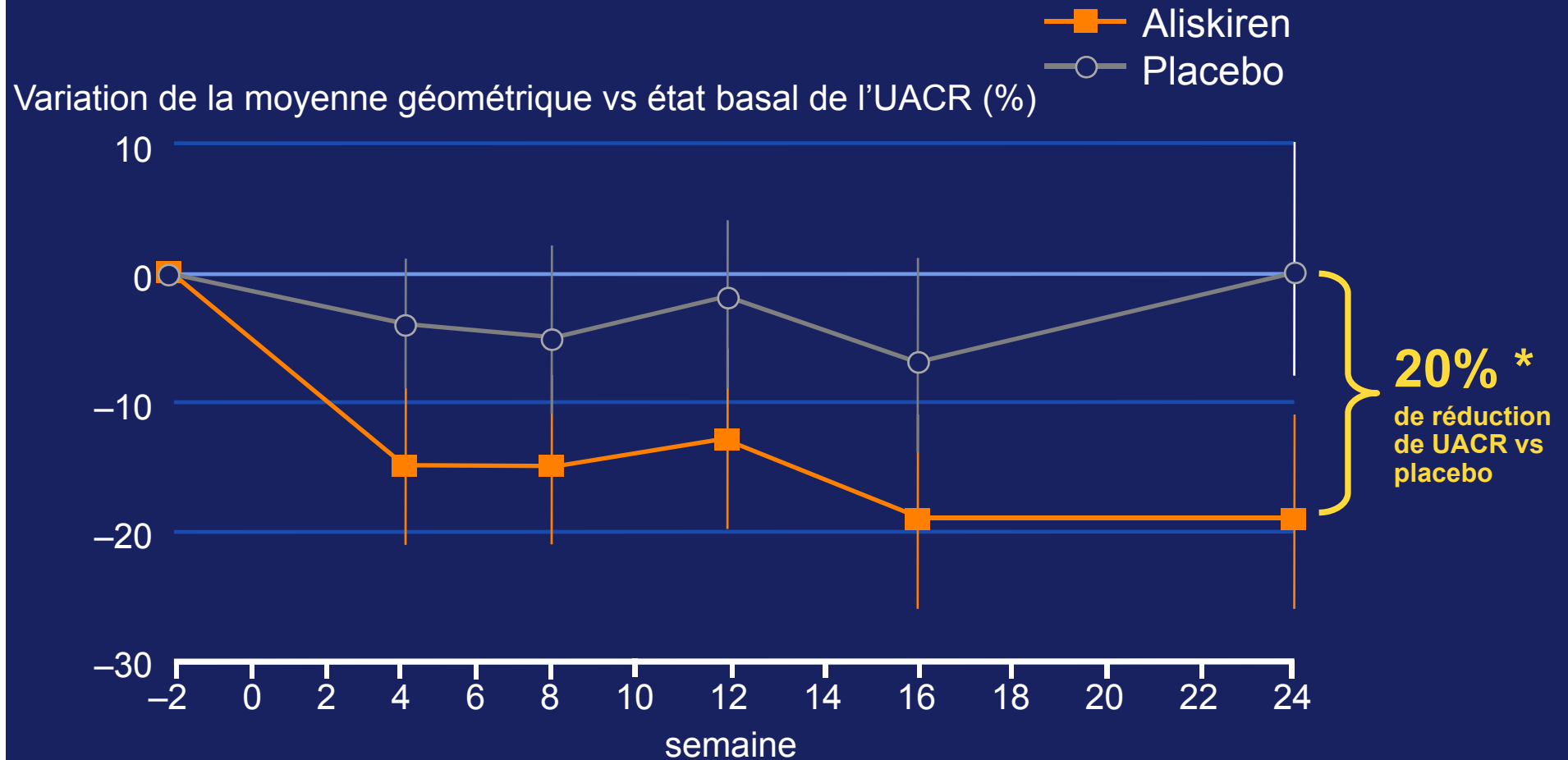
UACR moyen état basal :  
- 513 mg/g groupe aliskiren  
- 553 mg/g groupe placebo

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

\*p = 0.0009

H-H Parving, NEJM 2008

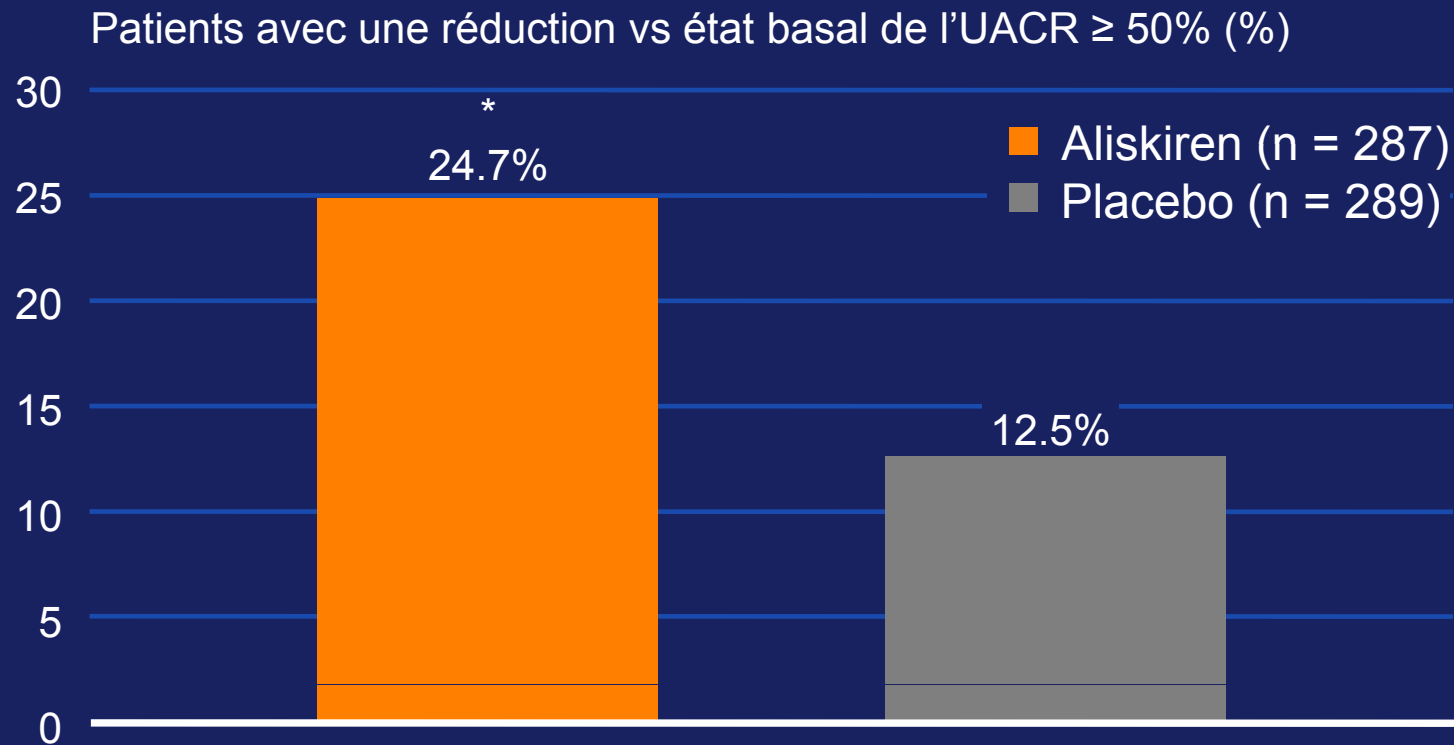
# Variation de l'UACR avec l'aliskiren et le placebo tout au long de l'étude



\* $p < 0.001$

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



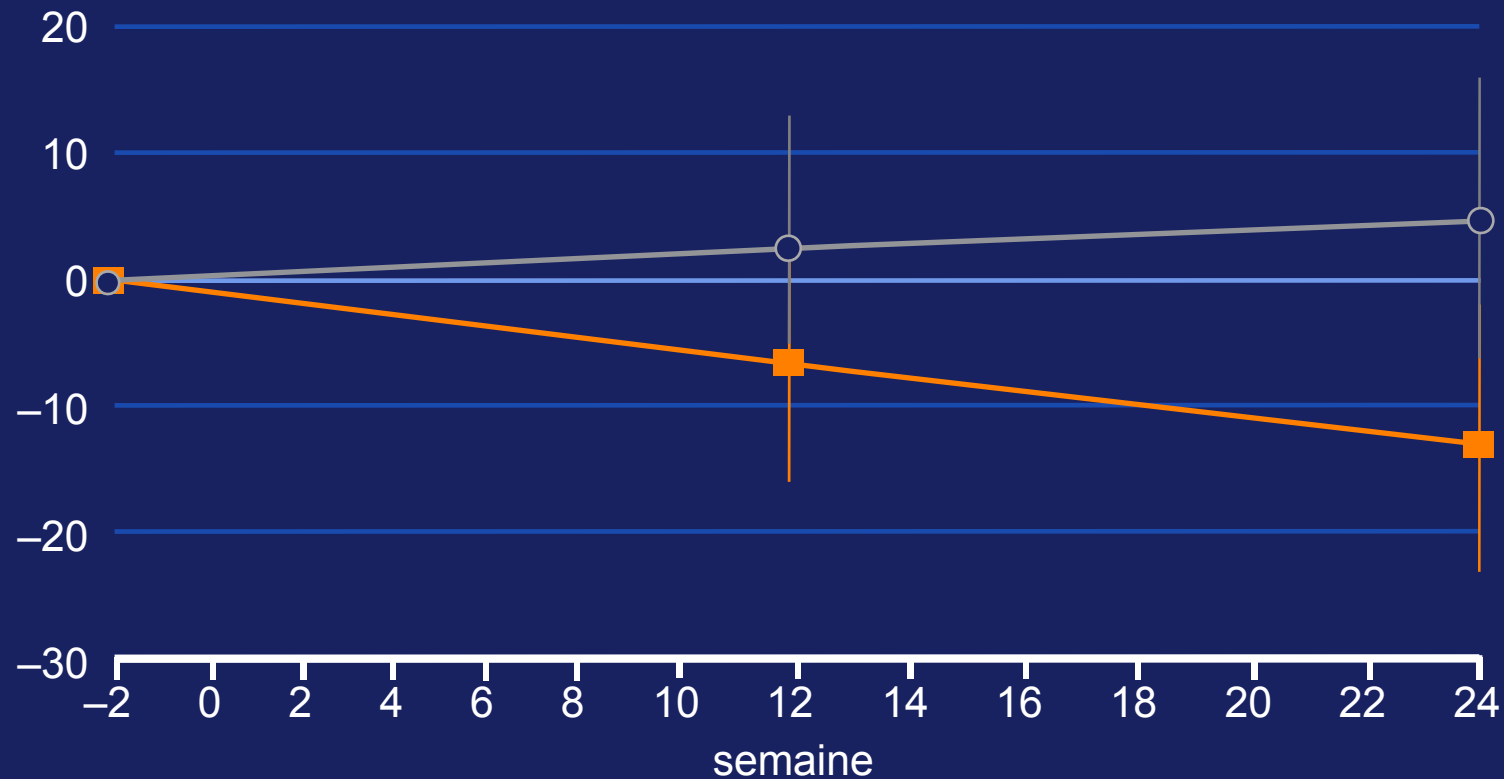
\* $p = 0.0002$  vs placebo

H-H Parving, NEJM 2008

## Variation du taux d'excrétion d'albumine urinaire

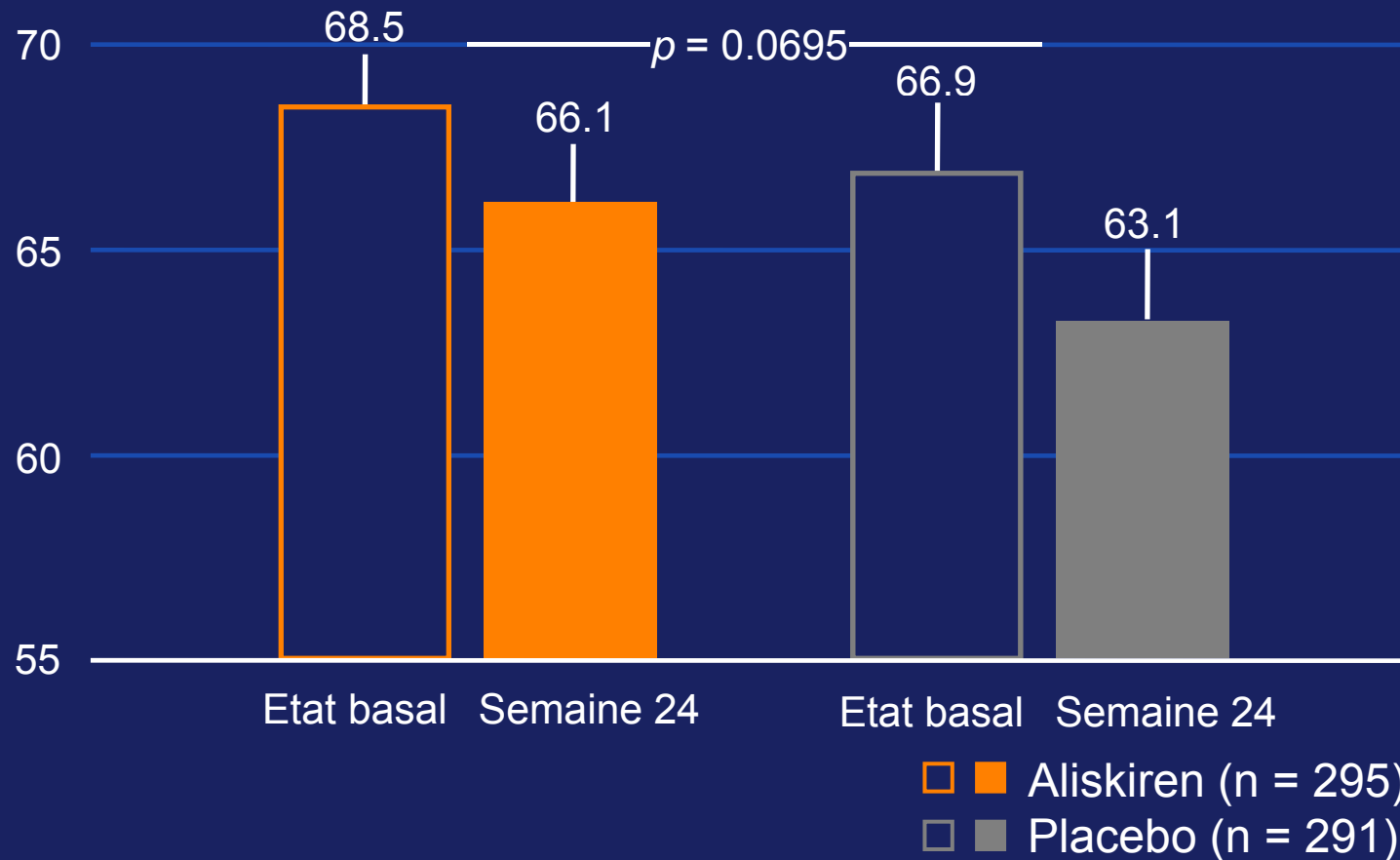
Variation de la moyenne géométrique vs l'état basal du taux d'excrétion de l'albumine urinaire (%)

—■— 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 m<sup>2</sup>)



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 rénoprotecteurs 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<sup>1,2</sup>
- 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

<sup>1</sup>Bakris, *et al.*, 2007;72:879-85;

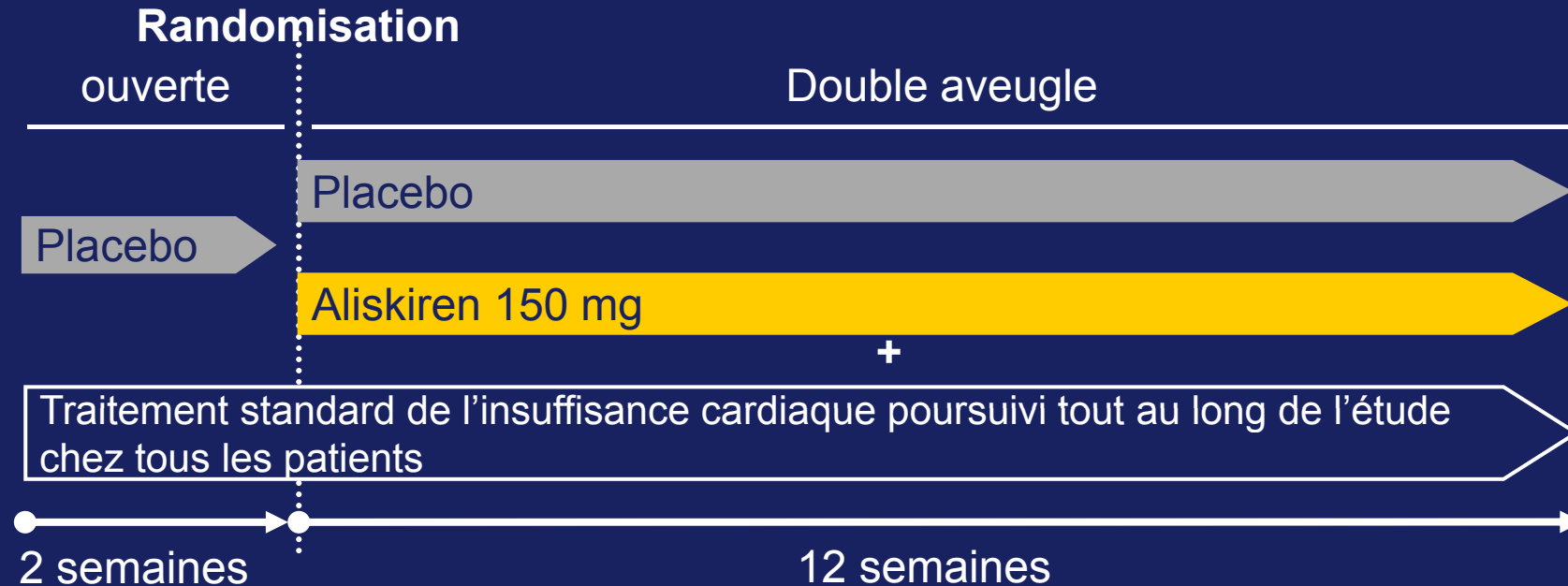
<sup>2</sup>Hollenberg *et al.*, 2007;25:1921-6

Pour en savoir plus ...  
L'étude ALOFT

## Contexte de l'étude ALOFT

- Malgré les thérapies efficaces incluant les IEC, les ARA II, les  $\beta$ -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  $\beta$ -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 <sup>2</sup>	67.8 (19.1)	70.0 (21.3)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	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)

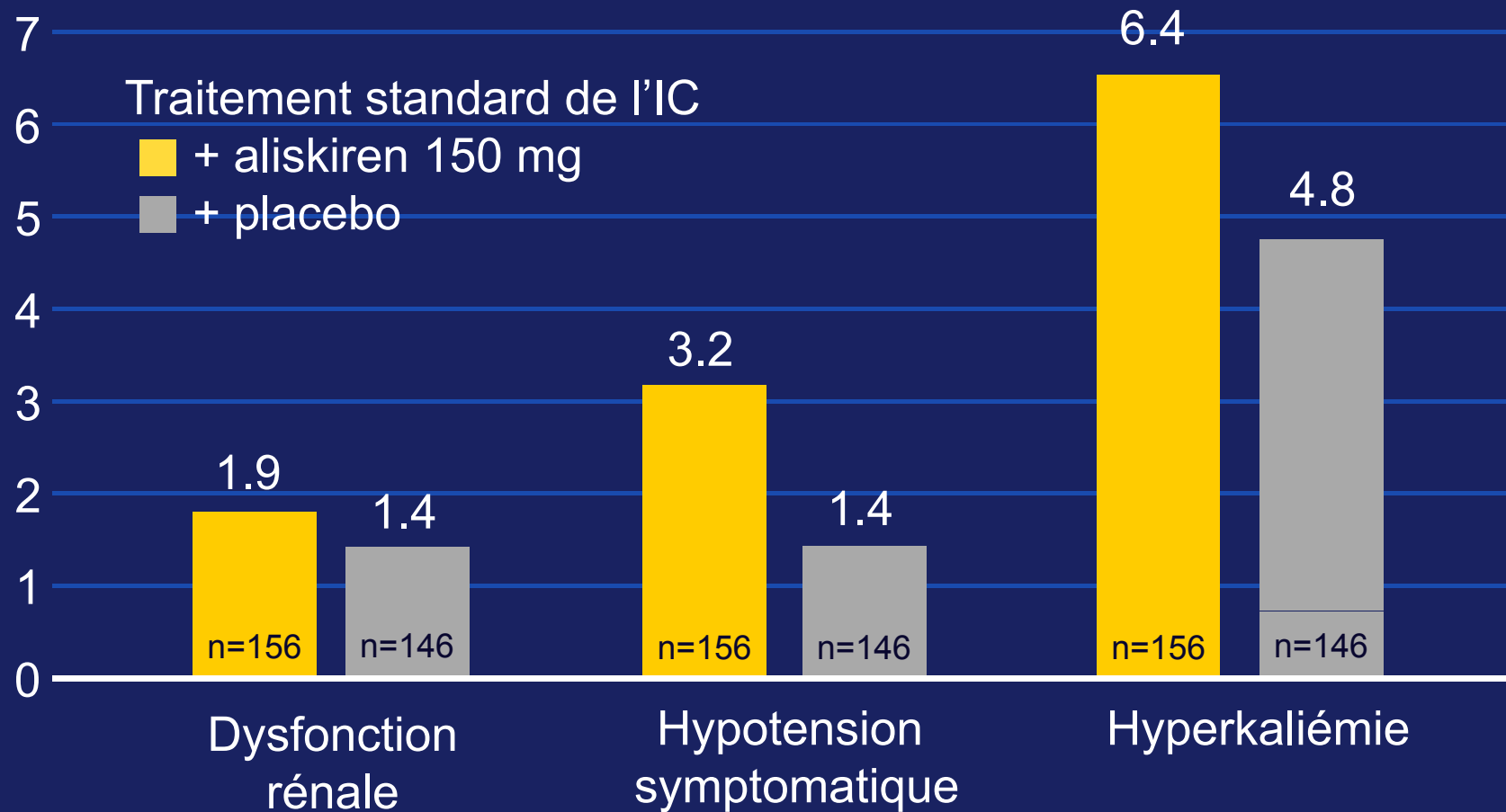
\* tel que mesuré par le laboratoire central d'échocardiographie

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

		Aliskiren n=156	Placebo n=146
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
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)
<b>Traitements concomitants pour l'IC stable</b>			
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

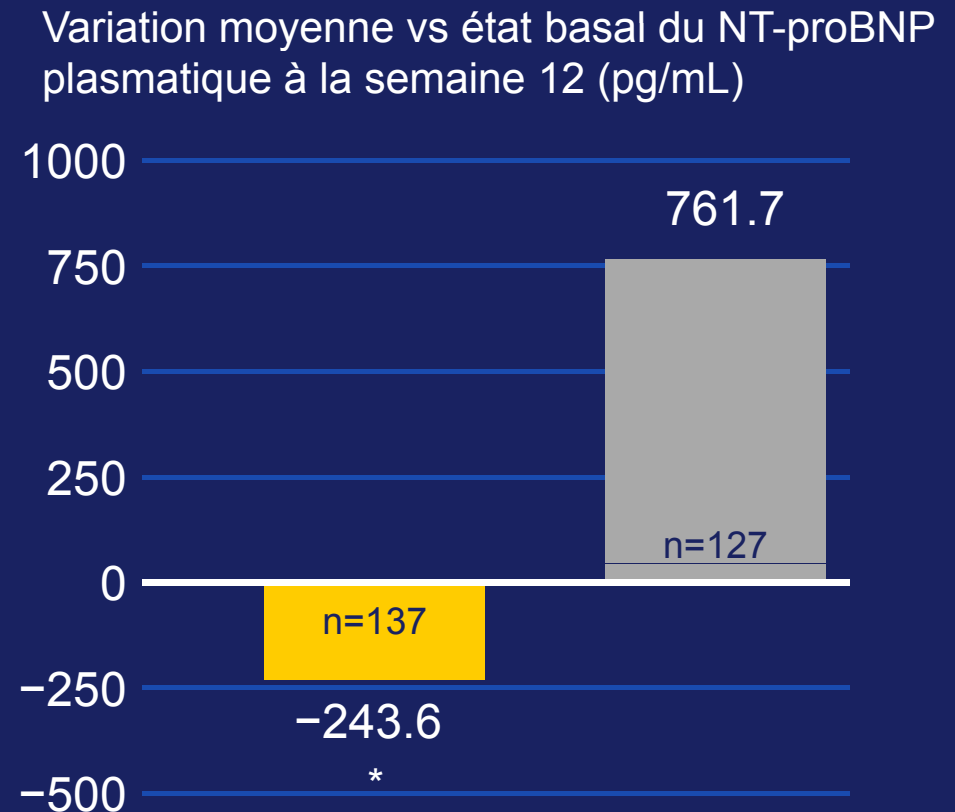
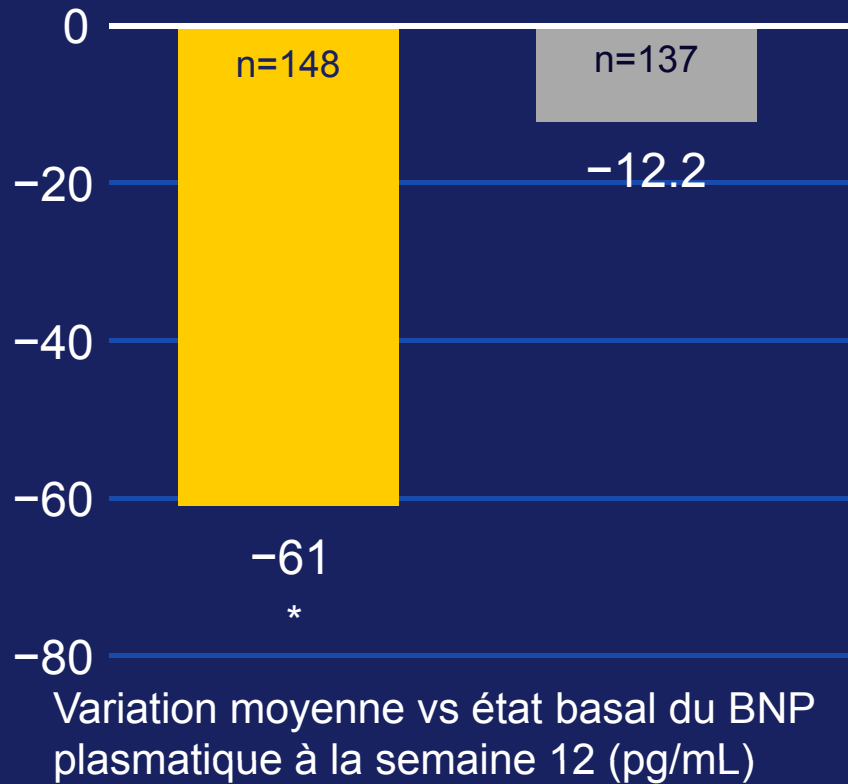
Proportion de patients (%)



## 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 $\mu$ mol/L	8 (5.6)	11 (7.1)
> 265 $\mu$ 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

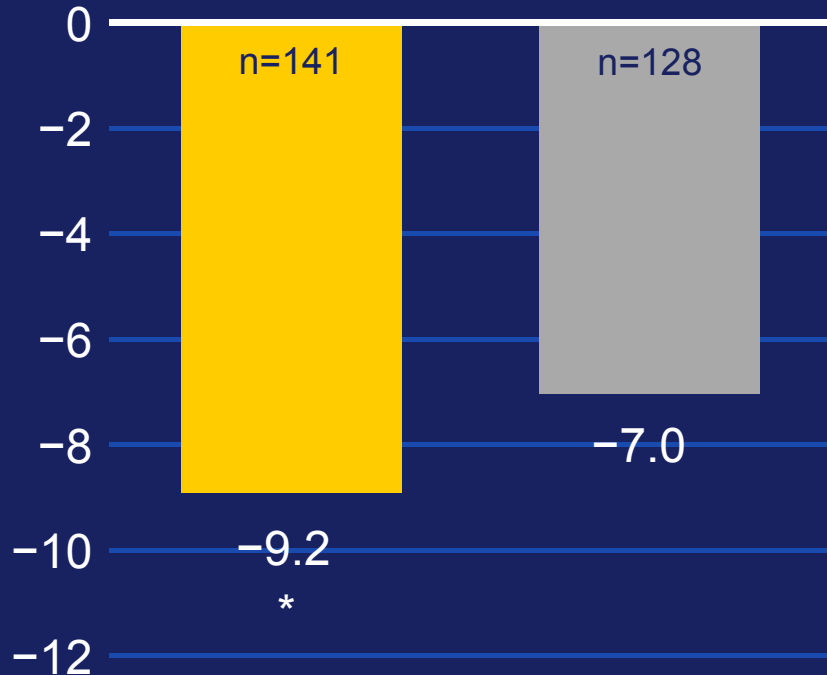


Traitement standard de l'IC

- + aliskiren 150 mg
- + placebo

\*p<0.05 vs placebo

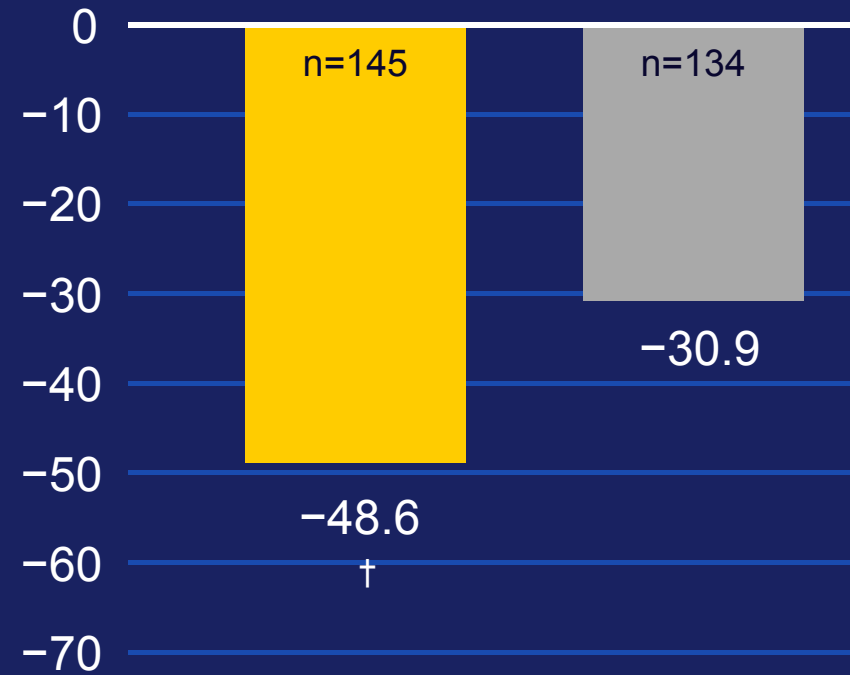
# Aliskiren réduit les niveaux d'aldostérone urinaire et plasmatisque vs placebo chez des patients IC



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

Traitement standard de l'IC

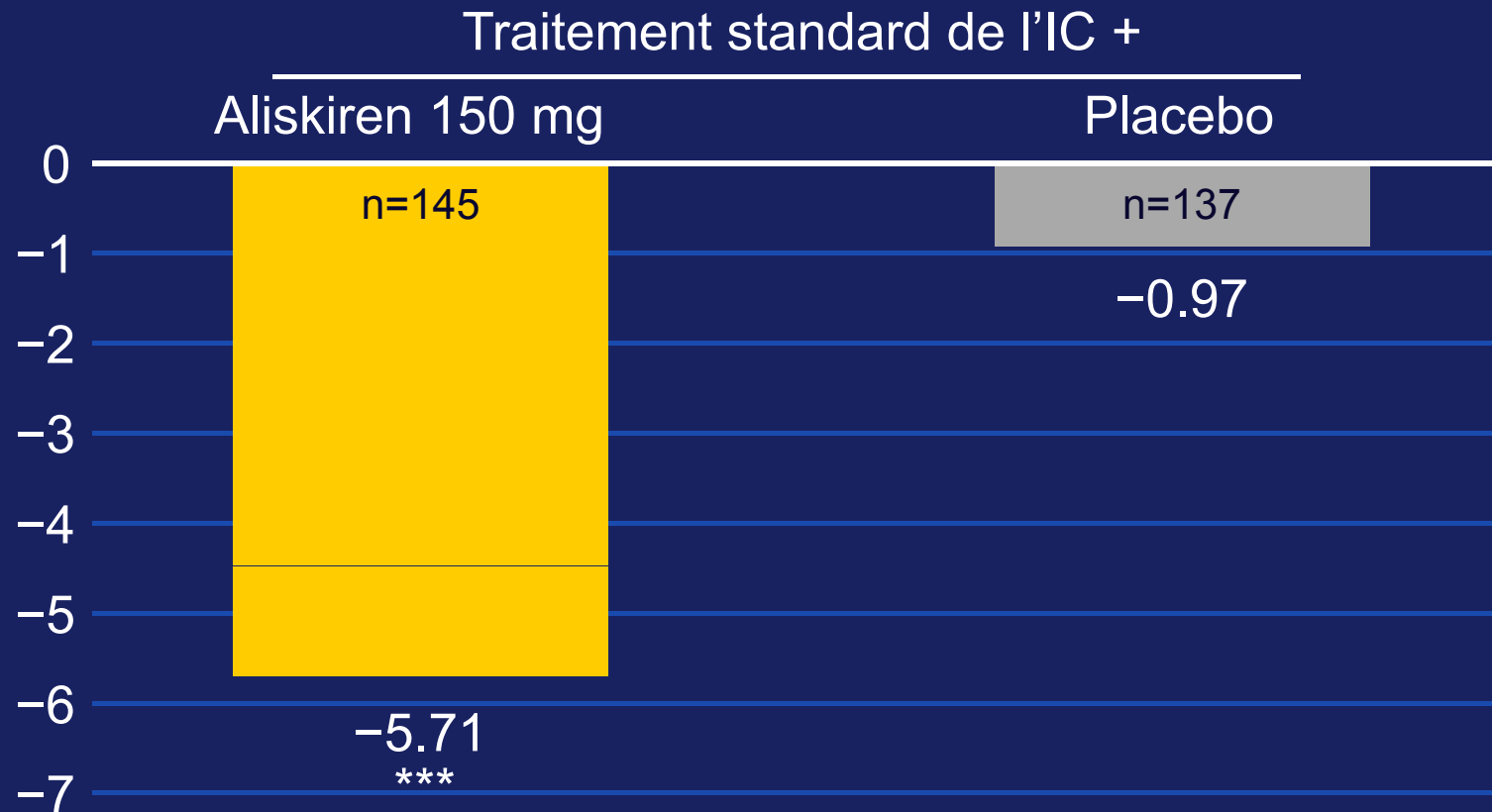
- + aliskiren 150 mg
- + placebo



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

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

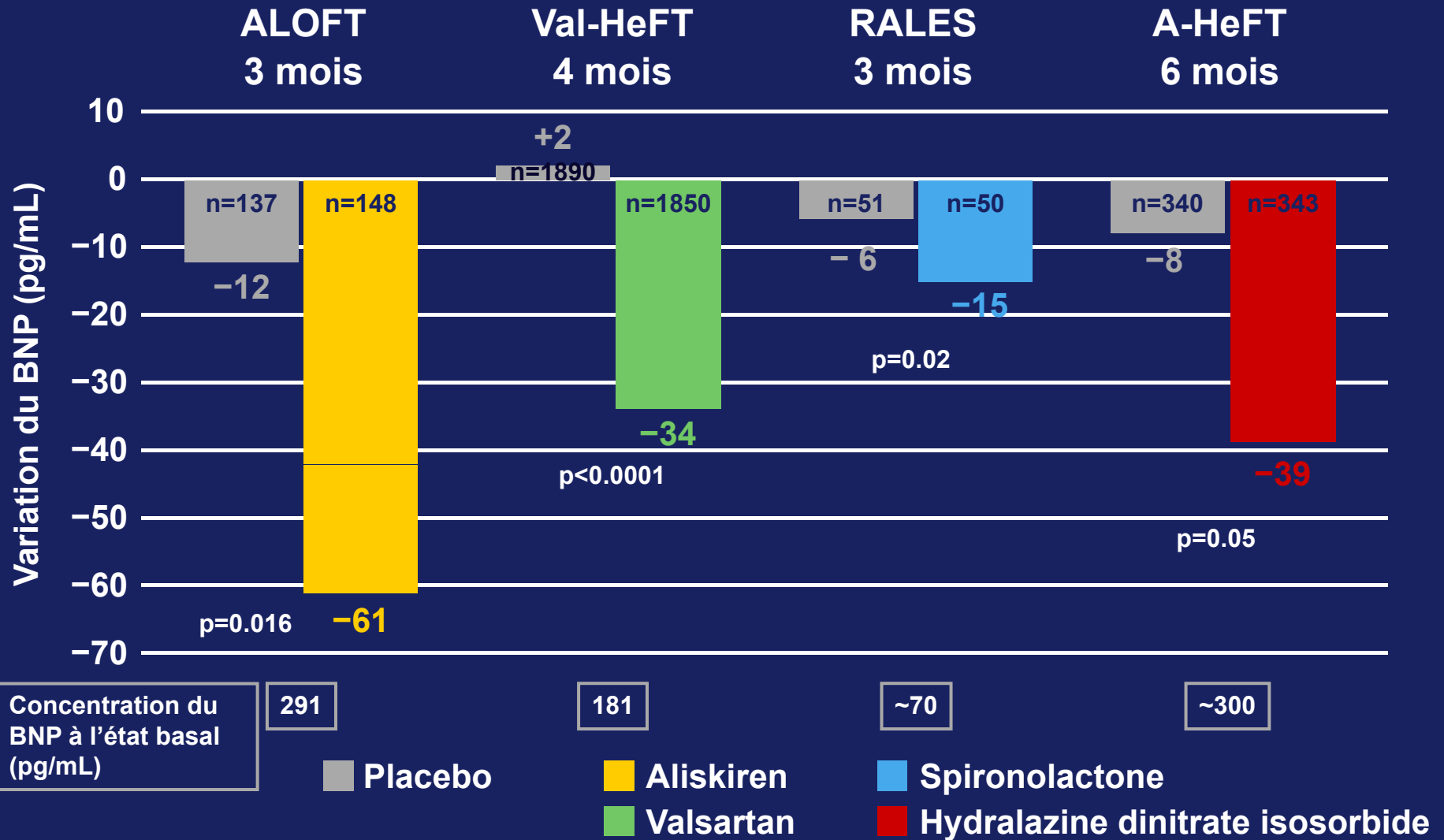
# Aliskiren réduit l'ARP vs placebo chez des patients insuffisants cardiaques



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

\*\*\*p<0.0001 vs placebo  
ARP, activité rénine plasmatique

# 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  
DYSFONCTIONNANTS**