

## Questions d'ALTITUDE

Lorsque les résultats d'une étude ne sont pas publiés, certains peuvent penser que la meilleure façon d'en parler est de n'en rien dire puisque le discours s'appuiera sur des données incomplètes, imparfaites. Cependant, une étude vient d'être interrompue avant son terme et ses résultats ne sont pas publiés, mais il semble possible d'en parler pour plusieurs raisons :

- le protocole de cette étude est publié, on connaît donc ses objectifs ;
- la raison de l'arrêt de l'étude a été annoncée, on connaît donc une partie du problème rencontré ;
- et déjà, les agences de santé ont émis des communiqués de restriction d'utilisation de la molécule évaluée dans cette étude.

Comme médecin, doit-on et peut-on se voir proposer une restriction d'utilisation d'une molécule disponible, remboursée par la solidarité nationale, sans réfléchir à ce qui a pu conduire à cette restriction ? Peut-on ne pas réfléchir à toutes les questions que l'arrêt de cette étude va poser et pour lesquelles nous espérons que des réponses seront disponibles dans les mois à venir ?

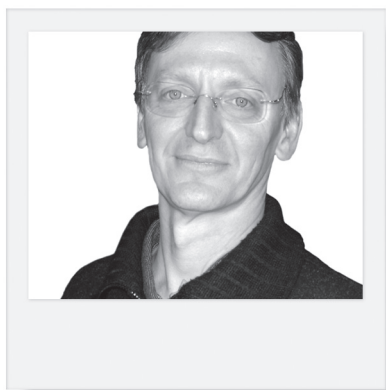
### L'étude en question s'appelle ALTITUDE

Qu'est-ce que l'étude ALTITUDE ? C'est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, destiné à évaluer si un traitement par un inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren à 300 m/j, en sus du traitement usuel, peut améliorer le pronostic cardiovasculaire et rénal de patients diabétiques recevant déjà un IEC ou un ARA 2. Les patients inclus dans cet essai sont des diabétiques de type 2, âgés d'au moins 35 ans et ayant une insuffisance rénale (DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) avec soit une protéinurie, soit une microalbuminurie, soit une maladie cardiovasculaire (CV).

L'étude a débuté en octobre 2007, il était prévu qu'elle puisse se terminer en janvier 2012, et son protocole a été publié en janvier 2009 dans *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Dans son protocole, il est indiqué que l'étude devait se terminer lorsqu'un nombre planifié d'événements du critère primaire serait survenu (1 620 événements). Il avait été calculé que 8 600 patients devaient être inclus avec un suivi probable de 48 mois et un taux annuel moyen d'événements du critère primaire de 8 %. Ce critère primaire comprenait les décès CV, les arrêts cardiaques ressuscités, les IDM, les AVC, les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque et les insuffisances rénales terminales ou le doublement de la créatininémie.

Mi-décembre 2011, le Comité de surveillance de l'étude a demandé son interruption du fait d'une augmentation de l'incidence, au terme de 18 à 24 mois de suivi, des AVC



→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## BILLET DU MOIS

non fatals, des complications rénales, des hyperkaliémies et des hypotensions chez les patients recevant l'aliskiren.

### Réactions immédiates des agences de santé

Dans la foulée de cette annonce par le Comité de surveillance, puis pas le laboratoire finançant l'étude, les principales agences de santé, nationales et internationales, ont demandé à disposer des données de l'étude afin d'évaluer l'incidence de cette nouvelle information sur le rapport bénéfice-risque de l'aliskiren.

Le laboratoire commercialisant la molécule, qui fait l'objet d'un important programme de développement, a, donc, d'une part annoncé l'arrêt de l'étude, et d'autre part décidé d'évaluer les conséquences de ces résultats concernant l'innocuité de l'aliskiren dans le cadre de ses autres essais cliniques et de relayer les annonces des agences de santé. Il a aussi décidé de ne plus préconiser l'utilisation de l'aliskiren en association avec un IEC ou un ARA 2.

Le 22 décembre 2011, l'Agence Européenne du Médicament demandait, à titre provisoire, de ne plus prescrire d'aliskiren chez les patients diabétiques recevant par ailleurs un IEC ou un ARA 2.

Enfin, début janvier 2012, l'Afssaps émettait un communiqué recommandant aux professionnels de santé :

- de ne pas débiter de nouveau traitement par l'aliskiren ;
- de revoir, sans urgence, tous les patients sous aliskiren ;
- d'arrêter le traitement par l'aliskiren chez les patients diabétiques également sous IEC ou ARA II ;
- de prendre en compte, chez les autres patients, les facteurs de risque identifiés : diabète de type 2 avec albuminurie, insuffisance rénale modérée à sévère, antécédent de maladie cardiovasculaire de type ischémique.

De façon simple, début 2012, la principale agence de santé française recommandait de ne plus débiter de traitement par l'aliskiren. Voici donc l'avenir de la seule innovation dans le domaine de l'hypertension artérielle depuis 1995... compromis.

### Etat des lieux de l'association aliskiren et bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les principales études disponibles ayant évalué l'association d'aliskiren et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine sont :

>>> L'étude ALLAY, conduite chez 465 patients, qui a montré que l'aliskiren est aussi efficace que le losartan pour faire régresser une hypertrophie ventriculaire gauche, et que l'association d'aliskiren et de losartan n'est pas supérieure au losartan seul pour faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche.

>>> L'étude ALOFT, conduite chez 302 patients, qui a montré que l'aliskiren, en sus d'un traitement par IEC, est bien toléré et permet une diminution du taux de peptides natriurétiques par rapport au placebo, dans l'insuffisance cardiaque.

>>> L'étude ASPIRE, conduite chez 820 patients, qui a montré que l'aliskiren, en sus d'un traitement par des bloqueurs du système rénine-angiotensine, ne modifie pas le remodelage ventriculaire gauche post-infarctus du myocarde mais est associé à plus d'effets indésirables, notamment des hyperkaliémies.

>>> L'étude AVOID, conduite chez 599 patients diabétiques ayant une néphropathie et recevant un traitement par losartan, et qui a montré que l'aliskiren permet de réduire significativement la protéinurie par rapport au placebo.

En France, il était envisageable selon l'AMM de prescrire chez l'hypertendu

de l'aliskiren en sus d'un traitement bloqueur du système rénine-angiotensine, IEC ou ARA 2.

Aux Etats-Unis, en septembre 2009, la FDA a approuvé la commercialisation d'une association thérapeutique fixe comprenant de l'aliskiren et du valsartan (aux posologies de 150/160 et 300/320 mg) d'après les données d'un essai clinique montrant que cette association procurait, à 8 semaines, une diminution de pression artérielle plus importante que le placebo ou que chacun de ses composants pris isolément. Le résumé des caractéristiques de cette association indique par ailleurs au chapitre des indications "*Diminuer la pression artérielle réduit le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, principalement le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde*".

### Etat des lieux de la cardioprotection et de la néphroprotection avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine

En 2012, plusieurs des données envisagées comme permettant d'améliorer le pronostic cardiovasculaire des diabétiques et/ou des patients atteints de néphropathie avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine et/ou avec l'atteinte de certaines cibles tensionnelles sont controversées alors qu'elles sont souvent incluses dans des recommandations de pratique. Ainsi :

>>> La recommandation d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux n'est toujours pas un objectif validé par des études spécifiques. Plus encore, plusieurs données indiquent la possibilité d'une courbe en J avec de nouveau une altération du pronostic dès lors que la pression artérielle systolique serait abaissée en dessous de 130 mm Hg.

>>> Si deux IEC, dans deux études contre placebo, ont montré qu'ils apportaient un bénéfice cardiovasculaire, ce résultat n'a jamais été reproduit dans des essais thérapeutiques comparant des IEC, voire des ARA 2, au placebo. Dans les études ayant comparé des IEC à d'autres classes antihypertensives, les IEC n'ont jamais été supérieurs à ces autres classes pour réduire le risque coronarien, faisant douter d'un effet cardioprotecteur spécifique des IEC, voire des bloqueurs du système rénine-angiotensine.

>>> S'il est parfaitement démontré que les bloqueurs du système rénine-angiotensine préviennent l'apparition et/ou l'aggravation d'une excrétion urinaire de protéine (micro- ou macroalbuminurie), il n'y a pas encore de données solides démontrant qu'ils permettent de diminuer l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale. Certaines études ont même montré qu'il était possible de diminuer la protéinurie et d'augmenter le risque de passage en dialyse rénale, indiquant par là même que la microalbuminurie ne devrait peut-être pas être un critère intermédiaire permettant de juger de l'effet d'un traitement sur le pronostic rénal.

En dehors de l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas d'essai thérapeutique ayant démontré le bien-fondé d'une association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine sur le pronostic cardiovasculaire et/ou rénal. A cet égard, l'étude ON TARGET (dont les résultats ont été publiés en 2008) a montré que bien qu'elle procurait une diminution de pression artérielle supérieure à celle procurée par un IEC seul, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 ne modifiait par le pronostic cardiovasculaire de patients à haut risque cardiovasculaire et augmentait le risque de passage en dialyse rénale... et "accèssoirement" augmentait le risque d'hypertension.

### **Surprise, vous avez dit surprise?**

Dès lors, comment être surpris des résultats préliminaires d'une étude comme ALTITUDE?

Ce qui peut paraître le plus surprenant, en fait, c'est d'avoir entrepris une étude de ce type au risque de sacrifier une molécule qui est potentiellement bénéfique dans d'autres situations cliniques. Notons toutefois que, quand l'étude a débuté, les résultats de l'étude ON TARGET n'étaient pas disponibles. Ce qui sera probablement frustrant, en tout cas, tiendra à la difficulté de savoir si c'est la molécule en elle-même ou la situation clinique évaluée qui explique le résultat défavorable de l'étude ALTITUDE. Et c'est donc la molécule qui pourrait être désignée coupable d'un excès d'enthousiasme vis-à-vis d'une situation clinique où le bénéfice de la diminution de pression artérielle n'était pas garanti et/ou le bénéfice d'un blocage du système rénine-angiotensine n'existe pas...

L'étude ALTITUDE va donc jeter un doute sur le bénéfice potentiel d'un traitement par aliskiren dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, ce à quoi cette molécule était et est destinée.

Face aux données présentées ici faisant douter du bien-fondé d'associer des bloqueurs du système rénine-angiotensine mais également de diminuer la pression artérielle en dessous de certaines valeurs chez le diabétique et/ou chez l'insuffisant rénal, les auteurs de l'étude ALTITUDE, afin de justifier leur étude, ont avancé les arguments suivants qui devaient leur permettre d'espérer un effet différent de ce qui avait été mis en évidence dans l'étude ON TARGET: "*L'activité rénine plasmatique (ARP), connue pour être inhibée par l'aliskiren, a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Si une inhibition profonde de l'ARP par l'aliskiren*

*conduit à un bénéfice clinique dans les maladies CV, il sera démontré dans l'étude ALTITUDE. De plus, notre étude évaluera l'effet d'une inhibition directe de la rénine chez des patients diabétiques qui ont expérimenté une augmentation compensatrice de la rénine plasmatique et d'autres composants d'aval du système rénine-angiotensine, incluant l'aldostérone, induite par les IEC ou les ARA 2. Les effets délétères d'un échappement de l'aldostérone sont bien établis dans les maladies CV et rénale pendant les traitements par IEC et ARA 2. Il est espéré que l'aliskiren bloque l'augmentation compensatrice de l'activité du système rénine-angiotensine. Bien que les résultats récents des études VALLANT et ON TARGET n'aient pas montré de bénéfice clinique de l'association de doses efficaces d'IEC et d'ARA 2, associer de l'aliskiren devrait permettre d'éviter les effets délétères potentiels d'une activation compensatrice de la rénine".*

L'étude ALTITUDE, en l'état actuel des connaissances la concernant, semble donc invalider l'hypothèse d'un bénéfice CV ou rénal de l'inhibition directe de la rénine.

Plus encore, ne peut-on juger que les hypothèses physiopathologiques à l'origine de la conception de cette étude étaient bien minces? Ainsi, alors que les méta-analyses disponibles ont toutes montré que toutes les classes antihypertensives procurent un même bénéfice concernant la prévention du risque coronarien, bénéfice lié à la diminution de pression artérielle; alors qu'une étude comme ON TARGET ne permet pas de différencier, en termes d'efficacité cardiovasculaire, deux classes thérapeutiques telles celles des IEC et des ARA 2; alors qu'une étude comme ALLHAT ne permet pas de différencier un diurétique, un IEC, un antagoniste calcique et un alpha-bloquant en termes de prévention des événements coronariens, voire rénaux; pourquoi continue-t-on

## BILLET DU MOIS

de s'obstiner à penser qu'une classe thérapeutique et/ou une molécule nouvelle pourra apporter un plus en termes de prévention des événements cardiovasculaires? Pourquoi vouloir évaluer cette molécule dans une situation clinique où de nombreux signaux indiquent que le risque pourrait être plus grand que le bénéfice?

Cette étude a néanmoins plusieurs avantages. Elle traduit l'enthousiasme de chercheurs pour une hypothèse et la possibilité, encore donnée, de tester une hypothèse par un essai thérapeutique coûteux. Elle traduit la confiance d'un laboratoire dans sa molécule et le fait qu'il accepte de financer un important programme de recherche. Elle apporte et apportera des données complémentaires pour juger des réponses potentielles à plusieurs questions importantes qui permettront d'améliorer la pratique. Parmi ces questions, il y a probablement les suivantes :

– quelle cible tensionnelle chez l'insuffisant rénal et/ou chez le diabétique? Faut-il vraiment obtenir des chiffres inférieurs à 130/80 mmHg comme le proposaient les recommandations de 2005 en France pour le traitement de l'hypertension artérielle?

– y a-t-il une courbe en J dans le traitement de l'hypertension artérielle?

– la microalbuminurie est-elle un marqueur valide du bénéfice d'un traitement? Doit-elle constituer une cible thérapeutique comme le proposaient les recommandations de 2005 en France pour le traitement de l'hypertension artérielle?

– le double blocage du système rénine-angiotensine est-il vraiment utile en cas de néphropathie ou est-il plutôt à risque, même si la protéinurie diminue?

Comme on l'entrevoit, si une diminution de la protéinurie, si une diminution de la pression artérielle en dessous d'une certaine valeur, si le recours aux bloqueurs du système rénine-angiotensine dans certaines situations cliniques s'accom-

pagnent d'une aggravation du pronostic, plusieurs textes de recommandations pour la pratique devront être remaniés.

### Mais il y a encore plus surprenant dans ALTITUDE

En l'état actuel de la connaissance des résultats de l'étude ALTITUDE, le plus surprenant est qu'il est fait mention d'une augmentation du risque d'AVC non fatals.

Or, si l'existence d'une courbe en J est une donnée de plus en plus envisagée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, c'est parce que la diminution de la pression artérielle en dessous d'une certaine valeur et/ou la somme des moyens utilisés pour la diminuer pourraient entraîner des effets adverses annulant le bénéfice de la baisse de la pression artérielle. Mais, jusqu'ici, toutes les études sont concordantes pour montrer que le bénéfice de la diminution de la pression artérielle est clairement en relation avec la réduction du risque d'AVC. Ainsi, plusieurs essais, comme par exemple l'étude ACCORD Pression Artérielle, de même que des méta-analyses, ont démontré le caractère "pression artérielle-dépendant" du risque d'AVC. Plus encore, il a été montré que plus la pression artérielle est basse, plus le risque d'AVC diminue, même si cela ne signifie pas qu'il y aura une amélioration globale du pronostic du fait d'effets adverses liés à la diminution trop importante de la pression artérielle, les effets adverses annulant le bénéfice procuré par la diminution du risque d'AVC et laissant alors apparaître la courbe en J.

**Et donc, la surprise la plus importante procurée par l'étude ALTITUDE n'est pas de montrer une augmentation du risque rénal, des hyperkaliémies et/ou des hypotensions, mais est de montrer (et à ma connaissance, pour la première fois) que l'utilisation d'un traitement à effet antihypertenseur est associée à une**

**augmentation du risque d'AVC.** Si cet effet est avéré lors de l'analyse détaillée actuellement en cours, il s'agit d'une donnée nouvelle, majeure et problématique. Comment la comprendre? Qu'en déduire? Comment l'intégrer à la pratique clinique?

### Quel avenir?

#### ● Pour les médecins

Comme on peut le voir, la publication des résultats de l'étude ALTITUDE sera d'une grande importance. Leur analyse pourrait conduire à des modifications de pratique et pourrait remettre en cause plusieurs idées reçues.

Les résultats de l'étude ALTITUDE conduiront-ils enfin à fixer dans les recommandations des objectifs tensionnels raisonnables, mais surtout reposant sur un niveau de preuve suffisant chez les diabétiques et les insuffisants rénaux?

#### ● Pour les agences de santé

Alors que les résultats de l'étude ON TARGET étaient connus, indiquant le risque rénal potentiel d'une association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine, on ne peut qu'être étonné qu'une agence comme la FDA ait permis que soit commercialisée une association fixe comprenant deux bloqueurs du système rénine-angiotensine, et cela même si cette association a un effet supérieur à chacun de ses composants sur la baisse de pression artérielle.

Les résultats de l'étude ON TARGET indiquaient en effet que le recours à ce type de stratégie pour baisser la pression artérielle ne procure aucun bénéfice cardiovasculaire supplémentaire et comporte même un risque rénal, et cela même si cette association a un effet favorable sur l'excrétion urinaire de protéines.

On peut aussi, dans le même contexte, être étonné qu'en France le résumé des caractéristiques du produit concernant l'aliskiren ne précise pas clairement qu'en l'absence de données suffisantes cette molécule ne doit pas être associée à un IEC et/ou un ARA 2.

L'étude ALTITUDE conduira-t-elle à modifier les avis des agences de santé à l'avenir?

#### ● *Pour l'industrie pharmaceutique*

Les résultats d'une étude comme ALTITUDE pourraient avoir un certain retentissement sur l'avenir de l'industrie pharmaceutique. Ils s'associent à une autre donnée qui laisse présager que l'avenir de cette industrie sera profondément modifié. En effet, en 2011, est survenu un "événement" presque passé inaperçu : le refus du remboursement par la commission de transparence, le 8 juin 2011, d'une nouvelle statine : la pitavastatine. Et cela pour service médical rendu insuffisant. En quoi est-ce important? Tout simplement parce que la pitavastatine est une nouvelle statine, et donc décrite par certains comme un "Me Too"; comprenez "moi aussi je suis un médicament d'une classe reconnue et, à ce titre, je peux être prescrite et rem-

boursée" et permettre à une structure industrielle de petite à moyenne taille de se développer ou se maintenir. Nous verrons prochainement si l'attitude française se confirme lorsqu'un nouvel ARA 2 annoncé sera évalué par la commission de transparence. Un refus de remboursement de cette molécule constituera un nouveau signal d'inquiétude pour les petites et moyennes structures de l'industrie pharmaceutique. Pour les médecins, elle annoncera une diminution des molécules disponibles dans les différentes classes thérapeutiques éprouvées.

L'étude ALTITUDE montre qu'un traitement antihypertenseur appartenant à une nouvelle classe, originale, ne passe plus sans encombre le cap d'un grand essai clinique de morbi-mortalité. Et que donc, la réduction de pression artérielle pourrait ne plus être une condition nécessaire et suffisante (en sus d'une bonne tolérance) permettant la commercialisation d'une nouvelle classe thérapeutique originale et diminuant la pression artérielle.

L'étude ALTITUDE, en montrant qu'un traitement antihypertenseur peut ne pas avoir un bénéfice clinique garanti par la baisse des chiffres tensionnels,

conduira-t-elle les agences de santé à demander un essai de morbi-mortalité avant la commercialisation d'une éventuelle nouvelle classe d'antihypertenseur? Dans ce cas, quel sera, pour l'industrie, le nouveau coût d'entrée dans l'indication "traitement de l'hypertension artérielle"?

#### ● *Pour la réflexion*

Lorsque ses résultats pourront être analysés, ce que pourrait démontrer une étude comme ALTITUDE est que la diminution de la pression artérielle, y compris chez des patients à risque cardiovasculaire, n'est peut-être plus, en dessous d'une certaine valeur, un critère substitutif du bénéfice des traitements. Si cette démonstration était faite, elle constituerait une évolution majeure qui remettrait en cause le concept selon lequel le plus bas est le mieux, tout au moins dans le domaine de la pression artérielle.

Par ailleurs, si une telle évolution se produit, elle laisse envisager que le concept de la polypill sera voué à l'échec. Ce concept propose en effet de diminuer une pression artérielle même non élevée, dès lors qu'un certain niveau de risque cardiovasculaire est atteint, notamment lorsque l'âge dépasse 55 ans.