

## ALL-HEART : tout repositionnement de molécule (ici l'allopurinol) ne fonctionne pas !

*ALL-HEART trial: repositioning of old drugs (here with allopurinol) is not easy!*



### Pr François Roubille

Unité de soins intensifs  
et équipe d'insuffisance cardiaque,  
service de cardiologie et maladies  
vasculaires, CHU de Montpellier;  
PhyMedExp, université de Montpellier,  
Inserm, CNRS, Montpellier.

L'étude All-HEART, présentée lors de l'ESC cet été, a été publiée en octobre dans le *Lancet* [1]. Comme parfois avec nos amis britanniques, l'étude est surprenante, tant sur le fond, la méthode, que les résultats. Sur le fond, tout d'abord, il s'agit d'une tentative de repositionnement d'une molécule ancienne, l'allopurinol, connue depuis des décennies et utilisée en pratique clinique depuis 60 ans. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, qui permet d'abaisser le taux d'acide urique, effet bien connu dans la prévention de la goutte.

Des taux élevés en acide urique sont associés aux événements cardiovasculaires. Des études fondamentales et de petites études cliniques (moins de 100 patients sur des critères de jugement intermédiaires, très exploratoires, comme la pression artérielle ou l'épaisseur intima-média) avaient suggéré l'intérêt de cette molécule, en particulier chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, mais le niveau de preuve restait bas. Le rationnel de l'approche est que la goutte est une maladie inflammatoire, que la prévenir en faisant baisser l'acide urique permettrait de prévenir des événements inflammatoires aigus d'une part, et réduirait d'autre part des voies délétères sur le plan coronarien, le stress oxydant en particulier.

Cette étude avait donc pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'allopurinol chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, afin de réduire les événements cliniques.

On doit souligner l'originalité de la méthode. Cette étude serait sans doute impossible à mener actuellement en France. En effet, le schéma se veut pragmatique, fondé sur un recrutement en soins primaires, une prescription en ouvert, un suivi largement effectué à distance et un recueil des événements en lien avec les bases de données. Ainsi, le recrutement était réalisé par 424 centres de soins primaires (médecins généralistes et infirmières de recherche) en Angleterre et en Écosse. Les critères d'inclusion comportaient avant tout une cardiopathie ischémique (et pas seulement après infarctus, ce qui constitue sans doute un point de discussion), et un âge supérieur à 60 ans. Étaient exclus principalement les patients avec antécédant de goutte, insuffisants rénaux, même modérés (initialement avec une clairance < 60 mL/m<sup>2</sup>, puis 30), insuffisants hépatiques, et intolérants au médicament à l'essai.

L'étude était prospective, randomisée en 1 pour 1, en ouvert concernant le traitement (sauf pour l'adjudication). Dans le groupe traité, les médecins traitants prescrivaient le plus souvent 600 mg par jour d'allopurinol (une adaptation à la fonction rénale était prévue). Le suivi était largement décentralisé, en télésuivi (ce qui a constitué un point très fort pendant la pandémie de Covid-19), avec certains critères de jugement relevés en liant les bases PMSI, système de suivi, etc. (hospitalisation, mortalité en particulier). La population cible était assez âgée (72 ans d'âge moyen), surtout des hommes, présentant une cardiopathie ischémique ancienne (depuis plus de 10 ans), très bien traités (90 % sous aspirine et sous statine).

Troisième surprise : les résultats. Au total, plus de 6 000 patients étaient inclus dans l'étude, et suivis en moyenne pendant presque 5 ans. Le critère primaire était un critère composite comportant : infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, mort cardiovasculaire. Les événements étaient rares (moins de 3 % par an). Aucune différence n'était observée entre les 2 groupes. Aucun signal non plus, quels que soient les sous-groupes, analyses en intention de traiter modifiées, etc. La surprise n'est pas là, mais dans le déroulé de l'étude, puisque plus de la moitié des patients dans le groupe traité (57 %) quittaient leur groupe, principalement pour effet indésirable. C'est compréhensible quand on sait que la vigilance cutanée, en particulier, incitait à arrêter facilement le traitement pour éviter les effets plus graves, si bien que la tolérance est finalement excellente, si l'on ne considère que les effets indésirables graves. Plus surprenant encore, les retraits de consentement étaient également très fréquents (jusqu'à 9 % dans le groupe traité), ce qui est très problématique, car cela soulève la question de l'information donnée aux patients initialement, et donc de leur consentement réellement éclairé.

À l'inverse, la liaison aux bases de données est censée limiter les biais liés au schéma en ouvert, et c'est là un aspect très fort de cette étude.

Ces résultats sont donc décevants, mais ne remettent pas en cause la stratégie ciblant l'inflammation. En effet, depuis certaines molécules très ciblées comme le canakinumab (étude CANTOS [2]), jusqu'aux molécules beaucoup moins spécifiques, aux effets pléiotropes, comme la colchicine (études COLCOT [3] dans le syndrome coronarien aigu, étude LoDoCo2 dans le syndrome coronarien chronique), les preuves s'accumulent, et elles ont même permis un repositionnement de cette molécule ancienne qu'est la colchicine : connue depuis 200 ans, elle trouve sa place dans les recommandations ESC 2021.

Certaines molécules ne sont pas aussi convaincantes : c'est le cas de l'allopurinol, qui n'a donc pas de place en dehors des indications précédentes. Le rationnel n'était toutefois pas aussi solide qu'avec une molécule comme la colchicine, car la molécule était censée limiter les "à-coups" inflammatoires et réduire le stress oxydant. Or, jusqu'à présent, toutes les stratégies ciblant le stress oxydant ont échoué. Comment répondre à cette limite ? Une dose plus forte ? (mais ici, la dose est déjà élevée) Sélectionner les patients sur le niveau de stress oxydant, (mais ce n'est pas faisable en pratique, et cela pose des problèmes théoriques : comment évaluer le stress oxydant ? Marqueur, ou acteur ?, etc.). L'essentiel de la discussion dans le manuscrit tourne autour de ces questions, alors qu'il faut sans doute admettre que le postulat de base est sans doute erroné : n'oublions pas les principes de base de la démarche scientifique !

L'enseignement très positif tient en revanche dans la possibilité (mais aussi dans les limites) d'un schéma innovant avec un recrutement en soins primaires, d'une large population et de la liaison aux bases de données. L'innovation touche aussi la recherche elle-même...

## AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef.

Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique par les pairs, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.

1. Mackenzie IS et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400(10359):1195-205.

2. Ridker PM et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119-31.

3. Tardif JC et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497-505.

F. Roubille déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires suivants impliqués dans le domaine de l'insuffisance cardiaque : Novartis, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Servier, Amgen, Air Liquide, Abbott, Medtronic, Zoll, Vifor, Pfizer, MSD (honoraires ou soutiens à la recherche pour des travaux scientifiques, présentations, conseil).