

COMMENT JE TRAITE ...

en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

F. SCHLEICH (1), J.M. KRZESINSKI (2), L. PIÉRARD (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) s'est avéré très utile, voire incontournable, dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la décompensation cardiaque, du post-infarctus et de la néphropathie albuminurique, diabétique ou non. Ce blocage peut être réalisé par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et/ou, récemment, un inhibiteur direct de la rénine, comme l'aliskiren. Diverses études ont montré l'intérêt d'optimiser le blocage du SRAA pour bénéficier des meilleurs effets de protection cardio-rénale. Cet article décrit les modalités pour obtenir un blocage optimal du SRAA, soit en recourant à un dosage maximal d'une monothérapie, soit en faisant appel à une double inhibition pharmacologique du SRAA. De nouvelles perspectives concernant le blocage du SRAA seront également évoquées.

MOTS-CLÉS : Aliskiren - Antagoniste des récepteurs AT1 - Inhibiteur de la rénine - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Système rénine-angiotensine-aldostérone - Hypertension - Insuffisance cardiaque - Néphropathie - Post-infarctus

HOW I TREAT... BY OPTIMIZING THE BLOCKADE
OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

SUMMARY : The blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been shown to be useful, or even mandatory, in the management of arterial hypertension, congestive heart failure, post-myocardial infarction and nephropathy with albuminuria, due to diabetes or not. Such blockade can be obtained with an angiotensin converting enzyme inhibitor, a specific antagonist of angiotensin II AT1 receptors and/or recently a direct inhibitor of renin such as aliskiren. Various studies have demonstrated the advantage of optimising RAAS blockade in order to benefit of the best cardiorenal protection. The present article describes the various modalities to optimize the RAAS blockade, either by using a maximal dosage of a monotherapy, or by choosing a double inhibition of RAAS. New prospects for the RAAS blockade will be also briefly considered.

KEYWORDS : ACE inhibitor - Aliskiren - AT1 receptor blocker - Renin angiotensin system - Renin inhibitor - Hypertension - Heart failure - Nephropathy - Post-infarct

INTRODUCTION

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle clé dans la physiologie et la physiopathologie cardio-vasculaire et rénale (1-3). En *physiologie*, le SRAA intervient, de façon remarquable, dans la régulation de la pression artérielle et du bilan hydrosodé. Rappelons la découverte du premier inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) extrait du venin de serpent d'Amérique du Sud (*Bothrops jararaca*) qui tuait sa proie après morsure par la déshydratation et l'hypotension consécutives à l'absence de formation d'Angiotensine II (AII). Ce peptide est, en effet, un puissant vasoconstricteur artériolaire naturellement sécrété dans les situations de déshydratation et /ou d'hypotension artérielle aiguë. L'hémodynamique au niveau des organes nobles comme le cerveau et le cœur est maintenue par vasoconstriction directe, expansion plasmatique induite par la rétention sodée rénale secondaire à l'action directe et indirecte (via la sécrétion d'aldostérone) de l'AII et suite à la stimulation sympathique induite par l'AII. En *pathologie* cardio-vasculaire et rénale, l'AII est particulièrement produite localement, à l'endroit

des dégâts, pour tenter de «remodeler», par ses propriétés trophiques, le tissu endommagé (4, 5). Un bel exemple de cet effet est illustré dans l'étude AASK («Afro-American Study in Kidney disease») qui a montré une meilleure protection rénale avec un IEC (le ramipril dans cet essai) chez des sujets de race noire, réputés présenter des activités rénine basses, en comparaison avec l'amlodipine, antagoniste calcique supposé au départ plus efficace chez ce type de patients (6). D'autres exemples en pathologies cardio-vasculaires existent (post-infarctus, décompensation cardiaque,...), comme nous le discuterons plus loin dans cet article. Donc, cette hyperactivité du SRAA peut être présente, non seulement au niveau systémique (rôle majeur en physiologie), mais aussi au niveau cellulaire (rôle particulier en pathologie), tout au moins dans certains organes cible.

Inversement, le blocage du SRAA, au niveau systémique et local, joue un rôle protecteur dans certaines pathologies cardiaques ou rénales (3). Le blocage du SRAA exercerait des effets pléiotropes dont certains sont encore méconnus, mais pourraient contribuer aux effets thérapeutiques et ouvrir de nouvelles perspectives à l'avenir (1). L'inhibition du SRAA occupe désormais une place privilégiée dans le traitement de l'hypertension artérielle (7, 8), de la décompensation cardiaque (9, 10), de la protection post-infarctus (9, 11) et de la néphropathie avec microalbuminurie ou protéinurie, notamment la néphropathie diabétique (12, 13). La présence d'un diabète sucré représente une condition clinique qui

(1) Assistante, (2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef du Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension. (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef du Service de Cardiologie. (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

oriente volontiers le choix thérapeutique vers un bloqueur du SRAA de façon à tirer profit de ses effets bénéfiques à la fois vasculaires, cellulaires et métaboliques (14). Une amélioration a été démontrée, non seulement en ce qui concerne les critères d'évaluation intermédiaire, mais aussi les événements cliniques, y compris la mortalité. La récente étude ADVANCE dans le diabète de type 2 a rapporté une réduction significative de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire avec la combinaison fixe perindopril-indapamide, indépendamment de la présence d'une hypertension artérielle ou d'une microalbuminurie (15). Dès lors, la question peut être posée quant à savoir comment faire mieux en pratique clinique, notamment en protégeant de façon plus efficace encore les organes cible par une optimisation du blocage du SRAA (16).

Il existe plusieurs possibilités pharmacologiques pour obtenir un blocage du SRAA (Fig. 1). Les bêta-bloquants inhibent certes partiellement la sécrétion de rénine (17), mais de façon insuffisante pour être considérés comme de vrais antagonistes du SRAA. Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) ne peuvent pas non plus être considérés comme des inhibiteurs du SRAA à part entière puisqu'ils ne bloquent que les effets minéralocorticoïdes de l'aldostérone, mais n'interfèrent en rien avec les effets vasoconstricteurs et cellulaires de l'AII. Tout au plus peuvent-ils être considérés comme un traitement d'appoint, parfois non négligeable cependant, surtout au vu de leur capacité à réduire les effets pro-fibrotiques de l'aldostérone (18). Les effets de l'AII peuvent être bloqués par un IEC de l'angiotensine (19), par un antagoniste des récepteurs AT₁ (ARA) (19, 20) et/ou par un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren qui devrait bientôt être commercialisé en Belgique (21). La comparaison des effets obtenus par les IEC et par les ARA dans le domaine de l'hypertension artérielle a été présentée sous l'angle de la médecine factuelle dans un article précédent (22). Il est de plus en plus évident que le blocage efficace du SRAA nécessite une dose suffisamment élevée de l'un ou l'autre représentant de ces deux classes pharmacologiques. On a d'ailleurs constaté le recours à des doses de plus en plus importantes dans les essais cliniques récents évaluant les effets de l'intervention pharmacologique de blocage du SRAA sur les événements cliniques cardio-vasculaires et rénaux (23, 24). Une alternative est de recourir à un double blocage, combinant un IEC et un ARA (25-27) ou encore un IEC ou un ARA et un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren (21, 28).

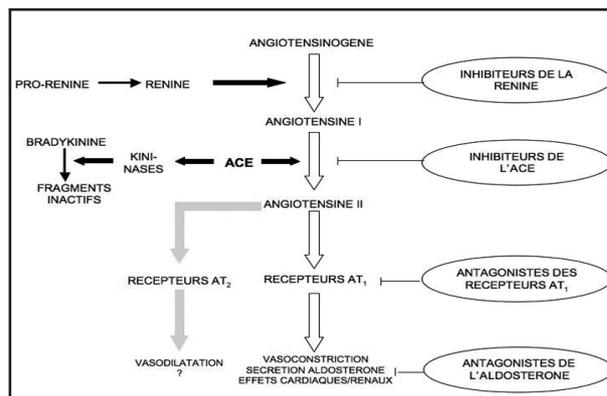


Figure 1 : Illustration du système rénine-angiotensine-aldostérone et des sites d'action des différentes approches pharmacologiques pour bloquer le système.

Le but de cet article est de décrire brièvement les modalités d'un blocage optimal du SRAA, soit par une monothérapie à doses maximales, soit en recourant à une double inhibition du système, en donnant quelques exemples d'essais cliniques dans les principales indications susmentionnées. Nous terminerons en décrivant quelques nouvelles perspectives de blocage du SRAA ou d'interférence avec celui-ci.

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

Les IEC bloquent la transformation de l'angiotensine I, pro-hormone inactive, en AII, hormone active (18). Par ailleurs, ils inhibent également des kininases qui dégradent la bradykinine, ce qui contribue à accroître les concentrations de cette dernière. Cet effet peut contribuer aux effets vasodilatateurs des IEC, via une augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO), mais est aussi responsable du phénomène de toux, bien connu, observé avec cette classe pharmacologique. Les IEC ont été les premières molécules utilisées pour bloquer le SRAA et les mieux validées dans de grands essais cliniques prospectifs contrôlés (29). Les principaux IEC ont l'ensemble des différentes indications déjà citées. L'IEC peut être associé à d'autres médicaments de façon à optimiser l'effet antihypertenseur escompté. L'association d'un IEC avec le diurétique hydrochlorothiazide (à la dose de 12,5 ou 25 mg) est devenue classique et a conduit à la mise sur le marché de nombreuses combinaisons fixes (23). Une autre combinaison associe le péridopril et le diurétique indapamide (30), dont l'efficacité a été démontrée récemment dans l'étude ADVANCE déjà mentionnée (15). Ces combinaisons IEC-diurétique permettent de potentialiser l'effet thérapeutique anti-hypertenseur tout en limitant le

risque d'effets indésirables, notamment le risque d'hyperkaliémie (8). Une autre combinaison fixe (Tazko®), récemment mise sur le marché, associe un IEC (ramipril) et un antagoniste calcique de type dihydropyridine (félodipine), visant à potentialiser l'effet vasodilatateur tout en limitant le risque d'oedème.

Si l'on veut obtenir le meilleur effet de protection sur les organes cibles, que ce soit le cœur ou le rein, il convient d'utiliser, dans toute la mesure du possible, la dose d'IEC la plus élevée recommandée en pratique clinique (23). L'étude HOPE est sans doute l'essai clinique qui a le plus influencé le recours à une forte dose d'IEC de façon à obtenir une meilleure prévention cardio-vasculaire chez des patients à haut risque. En effet, elle a montré qu'une dose élevée (en tout cas considérée comme telle à l'époque) de 10 mg de ramipril permettait de réduire de façon remarquable (- 22 % par rapport à un placebo après 5 ans de suivi, $p < 0,001$) le critère d'évaluation primaire (composite, comprenant la mortalité cardio-vasculaire, les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux) chez des sujets à risque en raison d'antécédents cardio-vasculaires ou d'un diabète avec au moins un autre facteur de risque (31). Chez les sujets coronariens, l'étude EUROPA a également montré l'intérêt d'utiliser une dose élevée d'un IEC. En effet, l'administration d'une dose maximale de perindopril (8 mg par jour), chez des patients avec une coronaropathie stable, a été associée à une réduction relative du risque de 20 % ($p = 0,0003$) pour ce qui concerne le critère d'évaluation principal (combinaison des décès cardio-vasculaires, des infarctus du myocarde et des arrêts cardiaques) (32). Dans la néphropathie diabétique, les études qui ont montré la meilleure protection ont également opté pour le recours aux doses maximales tolérées d'IEC, bien entendu tout en surveillant le risque d'hyperkaliémie plus fréquente chez ce type de patients (12, 13).

ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE

Les ARA ont été proposés comme alternative aux IECs, notamment pour éviter les effets indésirables comme la toux irritative et les oedèmes angioneurotiques. Ils ont d'abord été commercialisés avec l'indication de l'hypertension artérielle (20). Comme pour les IEC, plusieurs combinaisons fixes ARA-hydrochlorothiazide sont disponibles sur le marché de façon à renforcer l'effet antihypertenseur tout en atténuant le risque de troubles de la kaliémie. Une autre combinaison fixe est commercialisée depuis

peu, celle associant «amlodipine-valsartan» (Exforge®), permettant de potentialiser les effets hypotenseurs tout en limitant les manifestations indésirables (oedèmes) de l'amlodipine (33). Les résultats obtenus avec les ARA ont été comparés à ceux rapportés avec les IEC dans un article précédent consacré au traitement de l'hypertension artérielle (22). Plus récemment, l'insuffisance cardiaque est également devenue une indication pour les ARA, à tout le moins pour ceux qui ont apporté la preuve de leur efficacité dans des essais contrôlés (valsartan et candésartan) et, dès lors, obtenu le remboursement dans cette indication (34).

Comme pour les IEC, les études cliniques ont tendance à recourir à des doses d'ARA de plus en plus élevées de façon à bénéficier du meilleur effet protecteur possible sur les organes cibles. Cette tendance a surtout été marquée dans le domaine du traitement de l'insuffisance cardiaque (24, 34). L'étude CHARM a testé le candésartan titré jusqu'à une dose de 32 mg par jour; elle a montré une réduction de la mortalité globale de 9 % ($p = 0,055$), devenant significative ($p = 0,032$) après ajustement pour les covariables, et une diminution hautement significative de l'incidence combinée des décès d'origine cardio-vasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 16 %, $p < 0,001$) (35). Dans l'étude VAL-HEFT, la posologie choisie pour le valsartan a été de 2 x 160 mg; à cette dose, l'ARA réduit significativement le critère d'évaluation primaire de morbi-mortalité (-13 %, $p = 0,009$) et l'incidence d'hospitalisations pour décompensation cardiaque (- 27,5 %, $p < 0,001$) par rapport à un placebo, en combinaison avec un traitement de base classique chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique (36).

INHIBITEUR DIRECT DE LA RÉNINE

La sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire est réglée par 4 facteurs principaux : 1) la chute de pression dans l'artère afférente glomérulaire; 2) une diminution de la concentration en sodium dans les cellules de la macula densa du tubule contourné distal du néphron; 3) une stimulation sympathique via les récepteurs bêta-1; et 4) une diminution du feedback exercé par l'angiotensine sur les cellules juxta-glomérulaires (37). Le contrôle de la sécrétion de rénine est l'étape initiale déterminante réglant l'activité du SRAA. Dès lors, il paraît logique de tenter de bloquer cette sécrétion de rénine. Hélas, les premiers inhibiteurs de la sécrétion de rénine, découverts il y a une vingtaine d'années déjà, avaient une très faible biodisponibilité orale de

telle sorte qu'ils ne pouvaient être administrés qu'en perfusion intraveineuse. Ce n'est que récemment que l'on dispose d'inhibiteurs ayant une résorption orale suffisante pour exercer un effet hypotenseur susceptible d'être utilisé en thérapeutique (38).

L'aliskiren (Rasilez®) est le premier représentant commercialisé (en attente de remboursement en Belgique) de cette nouvelle classe pharmacologique que constituent les inhibiteurs directs de la rénine (21, 28, 38). Suite à son mécanisme d'action, l'aliskiren non seulement aboutit à une diminution des concentrations de l'AII, mais aussi à une réduction de l'activité rénine plasmatique (contrairement aux IEC et ARA qui l'augmentent) (Tableau I). Il diminue l'action de la rénine et peut-être de la pro-rénine sur leurs récepteurs spécifiques, ce qui pourrait offrir des effets bénéfiques complémentaires qui doivent cependant encore être démontrés en clinique (28). L'aliskiren n'a été évalué jusqu'à présent que dans le domaine de l'hypertension artérielle. En monothérapie, il diminue significativement, et de façon soutenue, les pressions artérielles systolique et diastolique. En combinaison avec un autre antihypertenseur classique, comme l'hydrochlorothiazide ou l'amlopiline, l'activité anti-hypertensive est renforcée (28). L'aliskiren peut aussi être utilisé en combinaison avec un IEC ou avec un ARA de façon à bénéficier d'un blocage plus complet du SRAA (voir plus loin). Des études sont actuellement en cours dans d'autres indications déjà reconnues pour les IECs et les ARAs (comme l'insuffisance cardiaque ou la néphropathie diabétique).

INTÉRÊT DU DOUBLE BLOCAGE DU SRAA

IEC + AR

Lors de la commercialisation des ARA, ces médicaments ont été proposés comme alternative aux IEC et non en «add-on therapy». Pourtant, les IEC ne permettent pas de bloquer complètement la production d'AII qui peut résulter aussi de l'action d'autres enzymes non inhibées par les IEC et dont l'activité pourrait même être accrue pour compenser le blocage de l'angiotensine convertase. De plus, en raison même de leurs mécanismes d'action spécifiques, les mécanismes moléculaires des IEC et des ARA exercent des effets communs (la diminution des effets de l'AII sur son récepteur AT1), mais aussi des effets différents selon la classe envisagée (Tableau I) (26). Ainsi, il est bien connu que les IEC augmentent les taux de bradykinine alors que les ARA ne le font pas. Par ailleurs, les

TABLEAU I. COMPARAISON DES MÉCANISMES D'ACTION IMPLIQUÉS LORS D'UN TRAITEMENT PAR UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IEC), UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE (ARA), UN INHIBITEUR DIRECT DE LA RÉNINE (ALISKIREN), UNE COMBINAISON IEC + ARA ET UNE COMBINAISON IEC (OU ARA) + ALISKIREN

Effets	IEC	ARA	Aliskiren	IEC+ ARA	IEC+ Aliskiren
Activité rénine plasmatique	↑	↑	↓↓	↑↑	↓
Taux A II	↓↓	↑	↓	↓	↓↓
Taux bradykinine	↑	=	=	↑	↑
Effets sur récepteurs AT1	↓	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
Effets sur récepteurs AT2	↓	↑↑	↓	↓	↓↓

IEC, suite à la réduction des taux circulants de l'AII, diminuent l'action non seulement sur les récepteurs AT1 mais aussi AT2. Par contre, les ARA augmentent plutôt les effets de l'hormone sur ces récepteurs AT2; en effet, dans ces conditions, l'AII, dont la production n'est pas bloquée par les ARA (et pourrait même être augmentée par mécanisme de compensation), ne peut plus se fixer (ou se fixe moins) sur les récepteurs AT1 bloqués par les ARA. Même si les effets physiologiques de ces récepteurs AT2 restent imparfaitement connus, ils semblent capables d'induire une vasodilatation (via une production de monoxyde d'azote), d'exercer des effets antiprolifératifs et apoptotiques dans les cellules musculaires lisses vasculaires et d'inhiber le remodelage du cœur (1, 16, 37). Il n'est donc pas étonnant que la coadministration d'un IEC et d'un ARA puisse déboucher sur des actions complémentaires. L'association d'un ARA à un IEC a prouvé son efficacité supérieure dans deux indications particulières (16) : d'une part la néphropathie macroprotéïnurique (12), d'autre part l'insuffisance cardiaque réfractaire (26).

Dans le domaine de la néphropathie protéïnurique, des études pilotes, réalisées il y a quelques années comme l'étude CALM ayant testé l'intérêt d'une combinaison lisinopril 20 mg – candésartan 16 mg (39), avaient montré que la combinaison d'un IEC et d'un ARA permettait de mieux contrôler la pression artérielle et de réduire davantage la microalbuminurie qu'une monothérapie avec l'une ou l'autre molécule (13). Dans ce type d'étude comparative, et en fonction de ce qui vient d'être discuté ci-des-

sus, il est important que la molécule utilisée en monothérapie soit administrée à la dose maximale tolérée. Depuis lors, plusieurs études ont confirmé le bien-fondé d'un double blocage chez les patients restant protéinuriques sous monothérapie, notamment chez le patient diabétique (13). Réduire la protéinurie à un niveau aussi bas que possible est devenu un objectif en néphrologie compte tenu des effets délétères de cette protéinurie sur la fonction néphronique. Dans l'étude IMPROVE, la combinaison fixe ramipril-irbésartan chez des patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire a entraîné une réduction plus marquée de la microalbuminurie par comparaison à une monothérapie par l'IEC ou l'ARA, mais significative uniquement chez les patients avec une microalbuminurie égale ou supérieure à 200 µg/min (40). Dans l'étude COOPERATE, évaluant des patients non-diabétiques avec une insuffisance rénale légère à modérée, la combinaison trandolapril-losartan s'est révélée plus efficace que l'une ou l'autre monothérapie pour réduire la protéinurie et pour diminuer l'incidence de doublement de la créatininémie ou de progression vers l'insuffisance rénale terminale (41). Il reste à démontrer que ce double blocage par une association IEC-ARA permet de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale dans la population diabétique, ou mieux encore, de réduire la mortalité, due notamment à de nombreux événements cardio-vasculaires (14).

Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, l'étude CHARM Added a montré que l'ajout de candésartan à un traitement par IEC permet d'améliorer le pronostic des patients décompensés cardiaques réfractaires à un traitement classique incluant un IEC (35, 42). Cet essai démontre, en effet, que l'addition de candésartan 32 mg/jour entraîne, par rapport au placebo, une réduction de 15% ($p = 0,011$) du critère d'évaluation primaire combinant la mortalité cardio-vasculaire et les admissions à l'hôpital pour décompensation cardiaque. Chacune des deux composantes du critère d'évaluation primaire était significativement diminuée avec la combinaison IEC-valsartan. Il y avait, en outre, une tendance à une réduction de la mortalité de toute cause dans le groupe valsartan (-11%, $p=0,08$). Une autre alternative pour optimiser le blocage du SRAA pourrait être d'associer un IEC et un antagoniste de l'aldostérone, comme suggéré par l'étude RALES (43). En effet, cet essai clinique a montré que l'addition de 25 mg de spironolactone à un traitement de base comprenant un IEC était capable de réduire de 30 % ($p < 0,001$) le taux de décès de patients souffrant d'insuffi-

sance cardiaque sévère; la diminution résultait conjointement d'un moindre risque de progression de la décompensation cardiaque et de mort subite. Comme discuté dans un article précédent (44), il convient cependant d'être vigilant et de surveiller étroitement la kaliémie avec cette association. En effet, il semble qu'en pratique clinique, le risque d'hyperkaliémie ne soit pas négligeable, pouvant parfois conduire au décès (tueur silencieux). Il n'y a pas de grande étude prospective comparant directement l'efficacité (et la sécurité) de la combinaison IEC-ARA et IEC-spironolactone chez les patients décompensés cardiaques. Par contre, une analyse *post-hoc* récente de l'étude CHARM Added a montré le même bénéfice thérapeutique de l'addition de candésartan 32 mg chez les patients déjà traités par IEC, un antagoniste de l'aldostérone et un bêta-bloquant (45). De plus, elle a montré la bonne sécurité de cette triple combinaison IEC-ARA-spironolactone, avec ou sans bêta-bloquants, notamment en termes de risque d'hypotension, d'hyperkaliémie ou de détérioration de la fonction rénale (45). Dans l'étude VAL-HEFT, l'addition de valsartan (jusque 2 x 160 mg/jour) à un traitement préalable par IEC a entraîné une réduction de 13,2% ($p=0,009$) du critère d'évaluation primaire combinant la mortalité et diverses morbidités (dont les hospitalisations pour décompensation cardiaque : -18,2 %, $p < 0,001$), mais sans réduire la mortalité de façon significative; l'effet protecteur de l'addition du valsartan a surtout été marqué chez les patients recevant une dose suboptimale de l'IEC (36). Dans l'étude VALIANT, la combinaison captopril-valsartan chez des patients décompensés cardiaques après un infarctus du myocarde a significativement réduit l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au groupe captopril seul (analyse *post-hoc* : - 11%; $p = 0,005$); par contre, la mortalité cardio-vasculaire (critère d'évaluation primaire) n'a pas été significativement réduite (- 2 % par rapport à captopril seul, NS), peut-être en raison d'un sous-dosage relatif du valsartan (titration à partir de 20 mg/jour avec une posologie moyenne de 116 mg/jour) (46).

Il restait à démontrer que la combinaison d'un IEC et d'un sartan offrait un avantage chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, mais sans insuffisance cardiaque ni néphropathie diabétique. Cette question a été testée dans l'essai thérapeutique ONTARGET dont les résultats viennent d'être publiés dans le numéro du 10 avril 2008 du *New England Journal of Medicine* (47) et sont présentés en détail dans un autre article dans le même numéro de la revue (48).

Il s'agit de la plus grande étude jamais réalisée visant à comparer les effets d'une combinaison d'un IEC (ramipril 10 mg/jour) et d'un ARA (telmisartan 80 mg/jour) à une monothérapie par l'une ou l'autre de ces molécules ou à un placebo. En effet, ONTARGET a inclus plus de 25.000 patients à haut risque en raison d'antécédents cardio-vasculaires ou de la présence d'un diabète compliqué d'un autre facteur de risque, mais sans insuffisance cardiaque et sans nécessairement de néphropathie diabétique (seulement 13 % de microalbuminurie). De façon résumée, cette étude a montré une protection équivalente du telmisartan par comparaison au ramipril vis-à-vis de la survenue du critère composite primaire (combinaison des décès d'origine cardio-vasculaire, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque), avec une meilleure tolérance pour l'ARA. Par contre, l'addition de telmisartan au ramipril, utilisé à la dose maximale de 10 mg par jour, n'a pas apporté un bénéfice supplémentaire par rapport à la monothérapie; la combinaison IEC-ARA s'est révélée, au contraire, un peu moins bien tolérée, avec davantage d'hypotension, de syncope et de dysfonction rénale (47, 48).

IEC (ou ARA) + aliskiren

L'inhibition du SRAA par un IEC et/ou un ARA aboutit à une sécrétion compensatoire de rénine avec augmentation de l'activité rénine plasmatique (Tableau I). Dans ces conditions, il paraît logique d'administrer conjointement un inhibiteur de la sécrétion de rénine pour empêcher ce mécanisme de compensation et renforcer l'effet escompté de blocage du SRAA (21, 28, 39). L'inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren, a été testé soit en combinaison avec un IEC (ramipril), soit avec un ARA (valsartan) chez des patients avec hypertension artérielle (28). Dans les deux cas de figure, la baisse de pression artérielle a été significativement plus marquée avec le double blocage qu'avec une monothérapie. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique, accrue avec une monothérapie par IEC ou par ARA, était diminuée sous aliskiren seul, mais aussi avec le double blocage incluant l'aliskiren (Tableau I). La double inhibition du SRAA a été bien tolérée, avec cependant une incidence quelque peu supérieure de cas d'hyperkaliémie par comparaison à une monothérapie (28). Il reste à démontrer que ce double blocage est capable de diminuer les événements cardio-vasculaires, y compris la mortalité, des patients hypertendus réfractaires par rapport à une monothérapie ou à d'autres associations couramment utilisées dans

le traitement de l'hypertension artérielle (8). De même, l'intérêt éventuel de ce double blocage chez les patients avec insuffisance cardiaque ou avec néphropathie diabétique doit encore faire l'objet de recherches complémentaires.

NOUVELLES PERSPECTIVES DE BLOCAGE DU SRAA

Le rôle important joué par le SRAA en pathologie cardio-rénale (1, 2) et les effets de protection remarquable apportés par le blocage pharmacologique de ce système (3, 9-13) ont conduit à la poursuite de recherches importantes dans ce domaine de façon à essayer d'optimiser l'efficacité thérapeutique. Au vu de ce qui vient d'être discuté, un triple blocage combinant un IEC, un ARA et un inhibiteur de la rénine (aliskiren) pourrait être envisagé, mais l'intérêt d'une telle approche doit encore être évalué en clinique.

NOUVELLES APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

De nouveaux progrès sont à attendre dans un proche avenir au vu de la meilleure compréhension des aspects moléculaires du SRAA (1). Ainsi, l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2) est une protéine récemment identifiée dans le rein et dans le coeur (49, 50). L'activité de cet ACE-2 résulte dans la formation d'angiotensine 1-7, un peptide apparemment doté d'effets bénéfiques dans le coeur et dans le rein (Fig. 1) (51). La découverte de ce peptide ouvre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques (52).

De nouveaux antagonistes non peptidiques des récepteurs de l'angiotensine sont en développement de même que de nouveaux modulateurs du SRAA (52). On peut envisager des agonistes des récepteurs AT₂, des antagonistes balancés des récepteurs AT₁ et AT₂, des antagonistes avec une action double, bloquant à la fois l'Ang II et l'endothéline, des inhibiteurs mixtes de l'angiotensine convertase et de l'endopeptidase neutre, des agents exerçant une triple inhibition (ACE, endopeptidase neutre, endothéline), etc (52). Le développement de molécules capables d'activer la fonction de l'ACE-2 devrait également apporter de nouvelles options thérapeutiques dans les atteintes rénales et cardiaques (49).

VACCINATION ANTI-ANGIOTENSINE

Le blocage du SRAA est tellement important en clinique, mais aussi, nous l'avons vu, plus difficile à obtenir qu'il y paraît, par des moyens pharmacologiques, que des nouvelles approches innovantes

sont envisagées. Ainsi, le CYT006-AngQb est un vaccin conjugué à base d'une particule virus-like, ciblant l'AII (53). Une étude de phase IIa multicentrique a comparé en double aveugle deux doses de ce vaccin (100 et 300 µg) à un placebo chez 72 patients présentant une hypertension artérielle légère à modérée. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée du vaccin à 0, 4 et 12 semaines. La réponse des anticorps contre l'AII était forte et plus importante avec la dose supérieure du vaccin. Dans ce groupe, les diminutions de pression artérielle ont été significatives par rapport aux valeurs de base et aux valeurs de fin d'étude sous placebo. Le contrôle était surtout amélioré aux heures du petit matin, période connue comme étant à plus haut risque d'échappement de la pression artérielle et de complications cardio-vasculaires. Des études complémentaires, testant aussi bien l'efficacité que la sécurité au long cours de ce vaccin, sont bien entendu indispensables avant d'envisager de recourir à cette approche innovante en clinique.

CONCLUSION

Au vu des effets délétères exercés par l'AII, tant au niveau systémique qu'au niveau tissulaire, il paraît logique de tenter de bloquer, le mieux possible, le SRAA si l'on veut améliorer le pronostic des patients avec une atteinte vasculaire (hypertension artérielle), cardiaque (insuffisant cardiaque, post-infarctus) ou rénale (néphropathie albuminurique). Si l'on utilise une monothérapie pour bloquer le SRAA, il convient d'augmenter progressivement la posologie de l'IEC ou de l'ARA jusqu'à la dose maximale tolérée, tout en surveillant la survenue éventuelle de manifestations indésirables (essentiellement, une hyperkaliémie ou une aggravation de la fonction rénale en cas de sténose d'artère rénale ou de déshydratation). Si l'objectif n'est pas atteint, l'alternative est de recourir à un double blocage, classiquement un IEC et un ARA ou, bientôt, une combinaison d'un IEC (ou d'un ARA) et d'un inhibiteur spécifique de la rénine comme l'aliskiren. Des recherches sont en cours visant à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour bloquer plus efficacement encore le SRAA de façon à mieux protéger les patients à haut risque cardio-rénal.

BIBLIOGRAPHIE

- Carey RM, Siragy HM.— Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*, 2003, **24**, 261-271.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM.— Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007, **369**, 1208-1219.
- Stojilkovic L, Behnia R.— Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection : a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des*, 2007, **13**, 1335-1345.
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R.— Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*, 2006, **86**, 747-803.
- Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A.— The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*, 2007, **59**, 251-287.
- Agadoa L, Appel L, Bakris G, et al.— Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 2719-2728.
- White WB.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: an update. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 876-882.
- Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
- Cohn JN.— Reducing cardiovascular risk by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Adv Ther*, 2007, **24**, 1290-1304.
- Jorde UP.— Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure : choice of agents and clinical impact. *Cardiol Rev*, 2006, **14**, 81-87.
- Hammoud RA, Vaccari CS, Nagamia SH, Khan BV.— Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, **3**, 937-945.
- Weekers L, Scheen AJ, Rorive G.— Prévention de la néphropathie diabétique : de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 297-306.
- Gurley SB, Coffman TM.— The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 2007, **27**, 144-152.
- Thomas GN, Tomlinson B.— Prevention of macrovascular disease in type 2 diabetic patients: blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Diabetes Rev*, 2008, **4**, 63-78.
- Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
- Weir MR.— Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther*, 2007, **29**, 1803-1824.
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, et al.— Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens*, 1999, **12**, 451-459.
- Struthers AD.— Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart*, 2004, **90**, 1229-1234.
- Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H.— ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*, 2005, **170**, 407-442.
- Burnier M, Brunner HR.— Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*, 2000, **355**, 637-645.

21. Ram CV.— Direct renin inhibitors: a new approach to antihypertensive drug treatment. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 615-621.
22. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
23. White WB.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension : an update. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 876-882.
24. Thomas S, Geltman E.— What is the optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose in heart failure? *Congest Heart Fail*, 2006, **12**, 213-218.
25. Azizi M, Ménard J.— Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*, 2004, **109**, 2492-2499.
26. Weber MA.— New opportunities in cardiovascular patient management: a survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol*, 2007, **100**, 45J-52J.
27. Cohn JN, Goldman JM.— Establishing a new option for target-organ protection: rationale for ARB plus ACE inhibitor combination therapy. *Am J Hypertens*, 2008, **21**, 248-256.
28. Gradman AH, Kad R.— Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 519-528.
29. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al, for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology.— Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 1454-1470.
30. Krzesinski J-M.— Preterax® La première association fixe faiblement dosée contenant un inhibiteur d'enzyme de conversion et un diurétique thiazide. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 601-606.
31. Scheen AJ.— L'étude HOPE, un essai clinique bicéphale aux résultats contrastés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 64-66.
32. Scheen AJ, Legrand V.— L'étude EUROPA : protection cardio-vasculaire avec le perindopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 713-716.
33. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Exforge® : première association d'un antagoniste calcique (bésylate d'amlodipine) et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (valsartan). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 688-694.
34. Ramasubbu K, Mann DL, Deswal A.— Anti-angiotensin therapy : new perspectives. *Cardiol Clin*, 2007, **25**, 573-580.
35. Kulbertus H.— L'étude CHARM. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 646-652.
36. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators.— A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1667-1675.
37. Atlas SA.— The renin-angiotensin aldosterone system : pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*, 2007, **13**, S9-S20.
38. Staessen JA, Li Y, Richart T.— Oral renin inhibitors. *Lancet*, 2006, **368**, 1449-1456.
39. Philips JC, Weekers L, Scheen AJ.— L'étude CALM ou intérêt de combiner un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II dans le traitement de la néphropathie diabétique. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 126-128.
40. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al.— Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk : results of the IMPROVE trial. *Kidney Int*, 2007, **72**, 879-885.
41. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.— Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 117-124.
42. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, **362**, 767-771.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.— The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med*, 1999, **341**, 709-717.
44. Krzesinski JM.— L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 222-226.
45. Weir RA, McMurray JJ, Puu M, et al.— Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail*, 2008, **10**, 157-163.
46. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.— Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl J Med*, 2003, **349**, 1893-1906.
47. The ONTARGET Investigators.— Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 1547-1559.
48. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ONTARGET : Protection comparable du telmisartan et du ramipril et absence de bénéfice de la combinaison chez des patients à haut risque vasculaire. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 4, 214-220.
49. Danilczyk U, Penninger JM.— Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res*, 2006, **98**, 463-471.
50. Burns KD.— The emerging role of angiotensin-converting enzyme-2 in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, **16**, 116-121.
51. Trask AJ, Ferrario CM.— Angiotensin-(1-7) : pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, **25**, 162-174.
52. Aulakh GK, Sodhi RK, Singh M.— An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. *Life Sci*, 2007, **81**, 615-639.
53. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al.— Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*, 2008, **371**, 821-827.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.