

# AVANCÉES CONCERNANT L'ALISKIREN (RASILEZ®), INHIBITEUR DIRECT DE LA RÉNINE, ET L'ALISKIREN-HYDROCHLOROTHIAZIDE (RASILEZ HCT®)

G. BOXHO (1), J.M. KRZESINSKI (2), A.J. SCHEEN (3)

**RESUME :** L'aliskiren (Rasilez®), inhibiteur direct de la rénine, est actuellement indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en monothérapie ou en association, notamment avec l'hydrochlorothiazide (Rasilez HCT®). Il peut également être utilisé pour compléter le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en combinaison avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (ou éventuellement un antagoniste des récepteurs AT1 ou ARA). Il reste, en effet, de la place pour des agents qui s'opposeraient encore mieux que les IEC ou les ARA à la progression de la néphropathie diabétique. Dans ce contexte particulier, actuellement, le double blocage du SRAA offre probablement une meilleure possibilité de frein que le simple blocage, mais s'avère être de manipulation plus dangereuse. L'aliskiren pourrait trouver une place privilégiée pour optimiser le blocage du SRAA si les études en cours confirment les résultats préliminaires favorables. Cet article résume les données actualisées concernant les répercussions biochimiques du mode d'action spécifique de cette molécule, en particulier les interférences possibles liées à l'augmentation des taux de rénine/pro-rénine, ainsi que les résultats des essais cliniques récents, non seulement dans le domaine de l'hypertension artérielle, mais aussi du diabète sucré, de l'insuffisance rénale et de la cardiologie. Les objectifs et les modalités de réalisation de la grande étude de morbi-mortalité ALTITUDE seront aussi brièvement présentés.

**MOTS-CLÉS :** Aliskiren - Inhibiteur de la rénine - Hydrochlorothiazide - Hypertension - Diabète - Néphropathie

## INTRODUCTION

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a démontré son efficacité dans de nombreuses pathologies, en particulier l'hypertension artérielle, la décompensation cardiaque, la coronaropathie (notamment le post-infarctus) et la néphropathie protéinurique, plus particulièrement d'origine diabétique (1, 2). Ce blocage peut être réalisé grâce au recours à différentes approches pharmacologiques bien connues, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine

## ADVANCES CONCERNING ALISKIREN, DIRECT RENIN INHIBITOR AND ALISKIREN-HYDROCHLOROTHIAZIDE

**SUMMARY :** Aliskiren (Rasilez®), a direct renin inhibitor, is currently indicated for the treatment of essential hypertension, as monotherapy or in combination, especially with hydrochlorothiazide (Rasilez HCT®). It may also be used to obtain a more complete blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) when it is associated with an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) (or an AT1 angiotensin receptor antagonist) (ARA). There is some room for agents that may be more efficacious in reducing the progression of diabetic nephropathy than ACEI or ARA. In this context, the dual blockade of RAAS most probably offers a better efficacy than the simple blockade, but also exposes to a higher risk. Should ongoing trials confirm the preliminary favourable results, aliskiren might reach a forefront position among the armamentarium now available to optimize the RAAS blockade. The present article will summarize advances concerning the biochemical effects of the specific mode of action of aliskiren, especially the potential interferences related to increased renin/pro-renin levels, as well as results of recent clinical trials, not only in hypertension, but also in the fields of diabetes, renal insufficiency and cardiology. The objectives and design of the landmark study ALTITUDE will also be briefly presented.

**KEYWORDS :** Aliskiren - Diabetes - Hydrochlorothiazide - Hypertension - Nephropathy - Pro-renin - Renin inhibitor

II (ARA) et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (3). Nous avons décrit l'année passée une nouvelle modalité de blocage de ce système avec la présentation de l'aliskiren (Rasilez®), premier inhibiteur de la rénine actif par voie orale, dans la rubrique «Le médicament du mois» (4).

Le but du présent article est de présenter les avancées récentes concernant ce nouveau médicament. Nous rapporterons d'abord brièvement les modifications biochimiques et physiopathologiques attendues du blocage direct de la rénine, en particulier celles liées à l'augmentation de la pro-rénine. Ensuite, nous résumerons les résultats de quelques études cliniques récentes publiées avec l'aliskiren et l'association aliskiren-hydrochlorothiazide dans les différents domaines d'intérêt pour le clinicien.

## EFFETS SPÉCIFIQUES DE L'INHIBITION DIRECTE DE LA RÉNINE

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation initiale, en

(1) Interniste-Cardiologue, CHPT Verviers.

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, Département de Médecine, CHU de Liège.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. Il en résulte une diminution des concentrations de l'angiotensine I, de l'angiotensine II et de l'activité rénine plasmatique (ARP). Par contre, l'aliskiren augmente les concentrations de pro-rénine et de rénine. Ces différents effets se distinguent de ceux observés avec les IEC ou les ARA (Fig. 1). Dans ces conditions, il paraît essentiel de mieux comprendre les effets attendus de ces modifications spécifiques liées à l'inhibition directe de la rénine (5).

La rénine est produite au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire du rein à partir d'un précurseur, la pro-rénine libérée avec la rénine dans la circulation dans une proportion de 10/1. Il faut noter que la pro-rénine est aussi produite au niveau du cerveau, des yeux, des surrénales, du tissu adipeux, des organes reproducteurs et du placenta. Ces tissus sécrètent une pro-rénine inactive dans le milieu environnant, mais aussi dans le plasma. Par contre, le seul tissu capable de sécréter une rénine active est le rein. La preuve en est que la pro-rénine est toujours détectable après néphrectomie bilatérale alors que la rénine ne l'est plus.

La stimulation chronique du SRAA (pathologie cardio-vasculaire ou rénale, régime désodé, hypotension artérielle sévère) augmente la conversion de pro-rénine en rénine au niveau rénal, diminuant la quantité relative de pro-rénine dans la circulation. Cependant, dans certaines situations, comme par exemple le diabète sucré compliqué de rétinopathie et de néphropathie, la pro-rénine pourrait avoir un rôle biologique *per se*, sans devoir être transformée en rénine.

La pro-rénine peut, en effet, produire de l'angiotensine I à partir d'angiotensinogène, indépendamment de son clivage enzymatique en rénine, après fixation sur un récepteur tissulaire identifié depuis quelques années, le récepteur à la pro-rénine (6). La pro-rénine inactive contient la rénine et un segment peptidique (appelé pro-segment) qui ferme le site spécifique de la rénine, ce qui empêche la transformation d'angiotensinogène en angiotensine I. Après fixation à son récepteur tissulaire, la pro-rénine peut subir un changement de conformation lui permettant de déplier le pro-segment laissant libre l'endroit d'activation de l'angiotensinogène en angiotensine I. Ce récepteur a une affinité plus élevée pour la pro-rénine que pour la rénine. La rénine et la pro-rénine se lient à leurs récepteurs, mais restent à la surface de la cellule sans dégradation ou internalisation. L'activité catalytique de la rénine liée à ce récepteur est plus élevée que celle observée pour la rénine en solution.

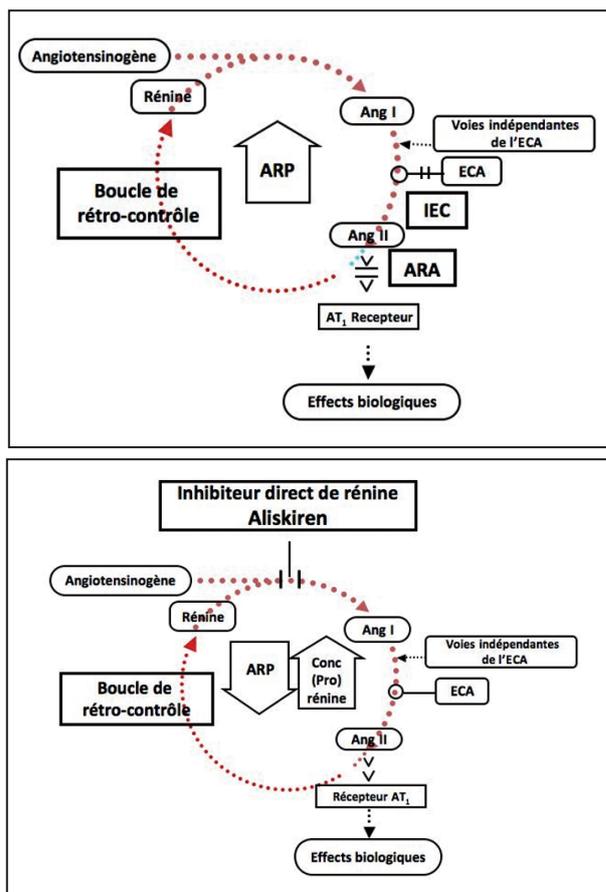


Figure 1. Comparaison des différents moyens de blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Partie supérieure : Inhibition classique par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) activant une boucle de rétrocontrôle et aboutissant *in fine* à une élévation compensatrice de l'activité rénine plasmatique (ARP). Partie inférieure : Inhibition directe de la rénine par l'aliskiren réduisant fortement l'ARP et la production d'Ang II, mais augmentant la concentration de pro-rénine et de rénine. ECA = Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.

La pro-rénine liée à ce récepteur peut produire de l'angiotensine I sans clivage de son pro-segment mais aussi, comme la rénine d'ailleurs, déclencher une signalisation intracellulaire indépendante de l'angiotensine II impliquant le Mitogen Activated Protein (MAP) kinase ERK. Ce dernier, au niveau intra-cellulaire, stimule l'expression du gène pour le TGFβ1 (Transforming Growth Factor β1) et d'autres gènes de molécules pro-fibrotiques et induit aussi la prolifération cellulaire indépendamment de l'angiotensine II (6). La découverte de ce récepteur à la pro-rénine ouvre donc une nouvelle voie de recherche qui semble indépendante de la voie classique de formation de l'angiotensine II dans la genèse d'une fibrose tissulaire. Ce mécanisme pourrait expliquer les échecs relatifs dans l'arrêt de progression de l'insuffisance rénale en présence des néphropathies protéinuriques, notamment diabétiques.

Comme bien résumé par Danser (7), il existe un équilibre entre la forme inactive et la forme active ou ouverte de la pro-rénine. Dans les conditions

physiologiques, seulement un faible pourcentage (< 2%) de pro-rénine est dans sa forme active. Les inhibiteurs de rénine se lient donc bien sûr à la rénine, mais se lient aussi à la pro-rénine dans sa configuration ouverte (c'est-à-dire active). Par cette action, ils vont donc bloquer la genèse d'angiotensine. Le fait de savoir si l'aliskiren est capable de bloquer les effets liés à la rénine et/ou la pro-rénine de façon indépendante de l'angiotensine, est cependant mal connu actuellement. Des concentrations élevées de rénine (et de pro-rénine), notées lors de l'utilisation des inhibiteurs de rénine, tendent cependant à réduire l'expression du récepteur de la pro-rénine, prévenant ainsi une activation excessive du récepteur.

Il y a déjà plusieurs raisons théoriques suggérant que l'inhibiteur direct de la rénine pourrait avoir un effet protecteur rénal supérieur à celui exercé par un IEC ou un ARA (8). Par rapport aux autres bloqueurs du SRAA que sont les IEC et les ARA, l'utilisation d'aliskiren inhibe de façon plus complète, tout au long des 24h, l'activité rénine, conduisant à des concentrations extrêmement basses d'angiotensine I, d'angiotensine II et d'autres dérivés peptidiques de l'angiotensine I, mettant le système totalement au repos contrairement à ce qui se passe après l'administration des sartans ou IEC. Ces derniers, en effet, stimulent une contre-régulation avec libération de rénine lors de la diminution de production d'angiotensine II, ce qui va alors atténuer les effets pharmacologiques de leur action (Fig. 1). Il a déjà été démontré que les inhibiteurs de rénine induisent une réponse rénale vaso-dilatatrice plus importante que les IEC chez les sujets sains en restriction sodée. On doit donc s'attendre, chez les patients dont le SRAA est activé au niveau du rein, comme dans la néphropathie diabétique mais aussi dans la néphroangiosclérose de sujets de race noire soumis à un régime riche en sel, à avoir des effets bénéfiques rénaux spécifiques et supérieurs à ceux notés avec d'autres voies d'inhibition.

La découverte du récepteur à la rénine/pro-rénine a donc ouvert une nouvelle dimension à la biologie déjà complexe du SRAA (5). Le rôle exact de ce récepteur et les répercussions potentielles de l'utilisation de l'aliskiren via une activation de ce récepteur restent à ce jour encore mal connus (6).

#### ETUDES CLINIQUES DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'aliskiren a été le mieux étudié dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (9, 10), ce qui a abouti à sa mise sur le marché

dans cette indication (4). Une revue systématique Cochrane récente a analysé les effets antihypertenseurs de l'aliskiren en comparaison avec d'autres antihypertenseurs (11). Elle conclut que l'aliskiren exerce une activité hypotensive, de façon dose-dépendante, par rapport à un placebo et que l'amplitude de la réduction de pression artérielle est assez comparable à celle observée avec les IEC ou les ARA. Une étude récente a comparé les effets de l'aliskiren à la dose de 150-300 mg par jour à ceux de l'hydrochlorothiazide (HCT) pris à la posologie de 12,5-25 mg par jour, avec possibilité d'ajouter de l'amlo-dipine 5-10 mg par jour après 12 semaines en cas de contrôle insuffisant de la pression artérielle. Les diminutions de pression artérielle sont plus importantes avec l'aliskiren qu'avec l'HCT à la fin de la monothérapie (-17,4/-12,2 *versus* -14,7/-10,3 mm Hg;  $p < 0.001$ ) et les différences restent significatives après 26 et après 52 semaines (12). Les différences ne sont cependant pas spectaculaires lorsqu'on compare les différentes monothérapies. On pourrait cependant optimiser le pourcentage de bons répondeurs à l'aliskiren en monothérapie en sélectionnant les patients qui présentent les taux les plus élevés d'ARP, comme suggéré dans une étude récente (13).

Souvent, cependant, dans l'hypertension artérielle, le recours à une combinaison d'antihypertenseurs est nécessaire. L'association avec un diurétique reste la combinaison la plus utilisée dans le cas des IEC ou des ARA (14), et ce sera sans doute le cas également avec l'aliskiren. Une combinaison fixe aliskiren HCT (Rasilez HCT®) est disponible et remboursée en Belgique à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2009 sous les 4 présentations suivantes : comprimés pelliculés comprenant aliskiren 150 mg/ HCT 12,5 mg, aliskiren 150 mg/ HCT 25 mg, aliskiren 300 mg/ HCT 12,5 mg et aliskiren 300 mg/ HCT 25 mg (15). Une première étude avait comparé les effets hypotenseurs et les effets sur l'activité rénine plasmatique de l'aliskiren (150 ou 300 mg), de l'HCT (6,25, 12,5 ou 25 mg), d'une combinaison des deux molécules et d'un placebo. Cette étude montre un effet antihypertenseur additif lorsque l'aliskiren est combiné à l'HCT. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique observée sous diurétique seul est inversée en une diminution de cette activité après l'ajout de l'aliskiren (16). Une autre étude récente a comparé diverses combinaisons aliskiren, valsartan, HCT (17). Après 8 semaines de traitement, les diminutions de pression artérielle ont été de 22/16 mmHg avec la triple association, comparées à 15/11 mmHg avec la bithérapie aliskiren-HCT, 18/14

mmHg avec la bithérapie aliskiren-valsartan et 6/6 mmHg avec l'HCT seul.

Il serait sans doute intéressant d'envisager également la combinaison avec un antagoniste calcique depuis la publication d'essais cliniques suggérant qu'une combinaison d'un bloqueur du SRAA et d'un antagoniste calcique pourrait s'avérer plus efficace en termes de protection cardio-vasculaire que l'association avec un thiazide (18). L'étude de Schmieder et al. déjà citée (12) a montré que la diminution de la pression artérielle était légèrement supérieure avec l'aliskiren 300 mg auquel l'amlodipine (5, voire 10 mg) était ajoutée si nécessaire par comparaison à l'HCT 25 mg auquel l'amlodipine était éventuellement associée (après 52 semaines : -22,1/-16,0 *versus* -21,2/-15,0 mm Hg;  $p < 0,05$  pour la pression diastolique). Une étude clinique ouverte publiée récemment a testé l'efficacité et la sécurité d'une combinaison fixe aliskiren 300 mg – amlodipine 10 mg, avec ou sans HCT associé, chez 556 patients avec hypertension artérielle (19). A la fin de l'année de suivi, la diminution de pression artérielle a été de 29/17 mm Hg, et 67 % des sujets ont atteint les objectifs tensionnels. L'effet a été surtout marqué chez les patients avec une hypertension artérielle de grade 2. La tolérance a été bonne en général, avec, comme manifestation indésirable la plus fréquente, la survenue d'œdèmes des chevilles liés à la haute dose d'amlodipine. Ces résultats encourageants doivent être confirmés dans de nouvelles études contrôlées, en comparaison avec d'autres associations reconnues, et si possible avec des critères d'évaluation comprenant des événements cliniques (18).

#### ETUDES CLINIQUES DANS LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Le blocage du SRAA joue un rôle important chez le patient diabétique, tout particulièrement lorsque la maladie s'est compliquée d'une néphropathie (20). Une méta-analyse a démontré que l'administration d'un IEC ou d'un ARA réduit le risque de progresser vers une insuffisance rénale terminale, à la limite de la signification statistique pour les IEC (RR = 0,70; IC 95% 0,46-1,05) et de façon significative pour les ARA (RR = 0,71; IC 95% 0,56-0,91) (21). La question qui vient donc à l'esprit est l'apport éventuel de l'aliskiren en sus du blocage du SRAA par un ARA, plutôt ici qu'une simple substitution de l'ARA par l'aliskiren (6).

L'étude AVOID avait montré l'intérêt de l'aliskiren, en combinaison avec le losartan pour diminuer ou entraver la progression de la protéinurie chez les patients présentant une néphropathie diabétique

débutante (22), ainsi que nous l'avons déjà présenté dans notre article précédent (4). Une étude récente a analysé les effets de l'aliskiren en comparaison avec l'irbésartan et en combinaison avec cet ARA sur l'albuminurie chez des patients diabétiques de type 2 (23). Elle a montré que la réduction de l'albuminurie est significativement plus marquée avec la bithérapie (- 71%; IC 95% 59-79) par comparaison avec une monothérapie par aliskiren (- 48%; IC 95% 27-62) ou avec une monothérapie par irbésartan (- 58 %; IC 95% 42-79).

Au vu de ces premiers résultats remarquables dans la néphropathie diabétique, on peut se poser légitimement la question de l'intérêt de l'aliskiren, sans doute en association, dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique en général, indépendamment de la présence d'un diabète sucré (24).

#### ETUDES CLINIQUES EN CARDIOLOGIE

Compte tenu du rôle néfaste du SRAA sur la fonction cardiaque, au moins dans certaines circonstances pathologiques, il y a toutes les raisons de penser qu'un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren puisse exercer des effets positifs chez les patients atteints de cardiopathie au sens large. En cas d'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche est connue pour être un facteur indépendant de mortalité cardio-vasculaire. Une étude récente (ALLAY) a montré que l'aliskiren était capable de réduire cette hypertrophie ventriculaire gauche chez le patient hypertendu (25). L'étude ALOFT avait montré qu'un traitement par aliskiren pouvait faire baisser les concentrations plasmatiques de BNP («Brain Natriuretic Peptide»), un marqueur biologique validé de la décompensation cardiaque (26). On attend avec intérêt les résultats des premiers essais avec l'aliskiren dans le traitement des patients avec insuffisance cardiaque avec comme critères d'évaluation, non plus des marqueurs indirects, mais des événements cliniques (ATMOSPHERE, ASTRONAUT) (Tableau I) (10).

Les potentialités du blocage du SRAA avec l'aliskiren pour prévenir les complications cardio-vasculaires ont fait l'objet d'un article de synthèse récent (27). Même s'il reste des incertitudes concernant les répercussions biologiques exactes du blocage direct de la rénine, ainsi que nous l'avons discuté en début d'article, le mécanisme d'action de l'aliskiren devrait aboutir à des effets favorables sur la problématique de l'athérosclérose, en général, et, bien entendu, sur celle de l'insuffisance cardiaque (28).

TABLEAU I. QUELQUES GRANDS ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS RANDOMISÉS RÉALISÉS DANS LE BUT DE TESTER LES EFFETS DE L'ALISKIREN SUR DIFFÉRENTS CRITÈRES D'ÉVALUATION. CLASSEMENT PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE BASÉ SUR L'ACRONYME

Acronyme	Pathologie	Critère d'évaluation
AGELESS	Hypertension du sujet âgé	Pression artérielle
ALLAY (24)	Hypertension avec HVG	Hypertrophie VG
ALOFT (25)	Insuffisance cardiaque	BNP
ALTITUDE (29)	Diabète de type 2 à haut risque cardio-rénal	Morbi-mortalité
APOLLO	Sujets âgés	Morbi-mortalité CV
AQUARIUS	Coronaropathie	Athérome coronaire (IVUS)
ASPIRE	Insuffisance cardiaque	Volume diastolique VG
ASTRONAUT	Insuffisance cardiaque	Événements post-hospitalisation
ATMOSPHERE	Insuffisance cardiaque	Morbi-mortalité CV
AVANT GARDE	Insuffisance cardiaque	Pro-BNP
AVOID (21)	Néphropathie diabétique	Protéinurie

VG : Ventricule gauche; BNP : «Brain Natriuretic Peptide»

#### ÉTUDE DE PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES CARDIO-RÉNAUX : ESSAI ALTITUDE

Le patient diabétique de type 2 est exposé à un taux de mortalité excessif expliqué à la fois par une morbidité cardio-vasculaire et une incidence élevée de néphropathie. Ce risque est significativement réduit si le patient est traité par un IEC ou par un sartan (21). La question en suspens réside dans l'intérêt d'ajouter de l'aliskiren pour réduire le risque cardio-rénal (28). Compte tenu des effets positifs d'un double blocage du SRAA, avec un ARA (ou un IEC) et l'aliskiren, sur la protéinurie, marqueur indirect de risque (22), une grande étude clinique prospective a été planifiée pour tester l'efficacité de l'ajout de l'aliskiren sur la morbidité d'origine cardio-rénale et la mortalité, l'étude internationale ALTITUDE (29).

L'objectif principal de l'essai ALTITUDE est de vérifier si un traitement par aliskiren 300 mg une fois par jour réduit la morbidité rénale et cardio-vasculaire et la mortalité par comparaison à un placebo, en association avec un traitement conventionnel incluant un IEC ou un ARA. Les patients diabétiques de type 2 doivent être âgés d'au moins 35 ans et être à haut risque en faisant partie d'une des 3 catégories suivantes: 1) avoir un rapport urinaire albumine/créatinine  $>$  ou  $=200$  mg/g; 2) avoir une microalbuminurie  $>$  ou  $=20 < 200$  mg/g et une eGFR  $>$  ou  $=30$  mais  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; et 3) avoir une histoire de maladie cardio-vasculaire et une

eGFR  $>$  ou  $=30$  mais  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avec ou sans microalbuminurie. ALTITUDE est un essai qui vise à recruter 8.600 patients avec un suivi moyen prévu de 48 mois, la fin de l'étude étant déterminée lorsque le nombre d'événements enregistrés aura atteint le nombre pré-établi garantissant une puissance statistique adéquate. Le critère d'évaluation primaire est le temps du premier événement faisant partie d'un critère composite incluant le décès d'origine cardio-vasculaire, l'arrêt cardiaque avec réanimation réussie, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique, une hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque, le développement d'une insuffisance rénale terminale ou encore le doublement de la créatininémie de base. Les critères d'évaluation secondaire incluent un critère composite d'événements exclusivement cardio-vasculaires et un critère composite d'événements exclusivement rénaux. Ainsi, ALTITUDE devrait déterminer si un double blocage du SRAA avec l'aliskiren en complément d'un IEC ou d'un ARA est capable de réduire la morbi-mortalité cardio-rénale dans une large population de patients diabétiques de type 2 à haut risque (29). Cette étude est d'autant plus intéressante pour situer l'intérêt de l'aliskiren que la grande étude ONTARGET, déjà décrite dans la revue (30), n'avait pas montré d'effets favorables supplémentaires d'un double blocage par une combinaison conventionnelle comprenant un IEC (ramipril) et un ARA (telmisartan) par rapport au ramipril seul chez des patients à haut risque vasculaire dont plus d'un tiers atteints d'un diabète. Au contraire, un risque d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale avait été décrit chez certains patients.

#### CONCLUSION

L'aliskiren est le premier inhibiteur direct de la rénine, actif par voie orale et à longue durée d'action. Après la première phase de développement clinique, il est actuellement admis au remboursement, sous condition, avec comme indication le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en monothérapie ou, si nécessaire, en combinaison avec l'hydrochlorothiazide. La possibilité d'inhiber le SRAA à une étape précoce de son fonctionnement ouvre de nouvelles perspectives, notamment dans le traitement de la néphropathie diabétique et de diverses pathologies cardiaques, dont l'insuffisance cardiaque congestive. Les études démontrant les effets de l'aliskiren sur les organes cibles (cœur, rein, cerveau) et sur la morbi-mortalité

cardio-vasculaire et rénale sont attendues avec intérêt, en particulier les résultats du grand essai international ALTITUDE. En effet, en théorie, le double blocage du SRAA avec l'aliskiren devrait apporter davantage que les études précédentes avec IEC et ARA, pris isolément ou même conjointement. Cet inhibiteur direct de la rénine ouvre aussi toute une voie de recherche sur le rôle de la pro-rénine et de son récepteur en pathologie.

## BIBLIOGRAPHIE

- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM.— Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007, **369**, 1208-1219.
- 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.
- Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite .... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
- Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski JM.— L'aliskiren (Rasilez®), inhibiteur direct de la rénine. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 564-569.
- Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ.— The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure : expectations and reality. *Biochem Pharmacol*, 2009, **78**, 933-940.
- Danser AH.— (Pro)renin receptors : are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, **18**, 74-78.
- Danser AH.— Novel drugs targeting hypertension : renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, **50**, 105-111.
- Wiggins KJ, Kelly DJ.— Aliskiren : a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors? *Kidney Int*, 2009, **76**, 23-31.
- Frampton JE, Curran MP.— Aliskiren. A review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, 2007, **67**, 1767-1792.
- Duprez DA.— Aliskiren : the next innovation in renin-angiotensin-aldosterone blockade. *Aging Health*, 2009, **5**, 269-279.
- Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM.— Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension : a Cochrane systematic review. *J Human Hypertens*, 2009, **23**, 495-502.
- Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al.— Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation*, 2009, **119**, 417-425.
- Stanton AV, Dicker P, O'Brien ET.— Aliskiren monotherapy results in the greatest and the least blood pressure lowering in patients with high- and low-baseline PRA levels, respectively. *Am J Hypertens*, 2009, **22**, 954-957.
- Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
- Baldwin CM, Plosker GL.— Aliskiren/hydrochlorothiazide combination in mild to moderate hypertension. *Drugs*, 2009, **69**, 833-841.
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al.— Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*, 2007, **25**, 217-226.
- Geiger H, Barranco E, Gorostidi M, et al.— Combination therapy with various combinations of aliskiren, valsartan, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients not adequately responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Hypertens*, 2009, **11**, 324-332.
- Krzesinski JM, Scheen AJ.— L'étude ACCOMPLISH: remise en question des choix médicamenteux chez les patients hypertendus systoliques à haut risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-108.
- Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. — Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 951-959.
- Estacio RO.— Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes : role of direct renin inhibitors. *Postgrad Med*, 2009, **121**, 33-44.
- Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN.— Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy : an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*, 2008, **21**, 922-929.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al, for the AVOID Study Investigators.— Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2433-2446.
- Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al.— Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1873-1879.
- Peixoto AS, Orias M.— Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease ? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, **18**, 397-403.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al.— Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 2009, **119**, 530-537.
- McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al, for the aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators.— Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, **1**, 17-24.
- Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al.— The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease : role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, **4**, 971-981.
- Sever PS, Gradman AH, Azizi M.— Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2009, **10**, 65-76.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.— Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE) : rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, **24**, 1663-1671.
- 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**, 213-219.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.