Bull. Acad. Natle Méd., 2014, *198*, nº 2, 351-362, séance du 25 février 2014

COMMUNICATION

Blocage combiné du système rénine angiotensine

MOTS-CLÉS : RÉNINE. HYPERTENSION ARTÉRIELLE. DIABÈTE. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Combined blockade of the renin-angiotensin system

KEY-WORDS (Index medicus): RENIN. HYPERTENSION. DIABETES MELLITUS. CARDIOVASCULAR DISEASES

Michel AZIZI *

L'auteur déclare des financements de : Medtronic, Vessix Vascular, Cordis, Boston Scientific, Actelion.

RÉSUMÉ

Le blocage du système rénine angiotensine avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs AT1 (ARA) est devenu une des approches thérapeutiques majeures en médecine. Du fait de contre-régulations internes au système rénine-angiotensine (SRA), le blocage complet de ce système n'est a priori pas possible si l'on ne vise qu'un seul de ses composants. Au lieu d'augmenter les doses d'un IEC, d'un ARA ou d'un inhibiteur de la rénine, le blocage du système à deux niveaux successifs, en neutralisant la contre-régulation interne, permet d'obtenir un blocage plus complet, et donc des effets biologiques plus marqués. Les effets additifs sur la baisse de pression artérielle et la sécrétion de rénine de l'administration combinée d'un IEC et d'un ARA ont d'abord été démontrés chez le sujet normotendu et dans des modèles expérimentaux d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale. Si le blocage combiné permet d'obtenir une réponse hémodynamique supplémentaire et une neutralisation plus complète des effets cellulaires de l'angiotensine II sur le plan physiopathologique, cet effet ne s'est pas

* Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension Artérielle, Paris ; Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine, Paris ; INSERM, CIC 9201, Paris.

Tirés à part : Professeur Michel AZIZI, Unité d'Hypertension Artérielle et Centre d'investigations cliniques, Hôpital Européen Georges Pompidou Unité d'Hypertension Artérielle, 20 rue Leblanc — 75908 Paris Cedex 15 ; e-mail : michel.azizi@egp.aphp.fr
Article reçu et accepté le 17 février 2014

traduit par un bénéfice en termes de cardio- et de néphroprotection dans les pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, post-infarctus et haut risque vasculaire) et rénales (néphropathie diabétique). Le prix à payer d'une telle approche a été le risque inhérent d'un blocage complet du SRA dans les conditions où la pression artérielle et la perfusion rénale sont rénine-dépendantes (insuffisance rénale et hypotension artérielle) et d'hypoaldostéronisme (hyperkaliémie). Du fait d'une balance entre les bénéfices et les risque du blocage combiné du SRA défavorable, les Agences européenne, française et américaine des médicaments ont contrindiqué l'utilisation des combinaisons de bloqueurs du SRA chez tous les patients en particulier ceux ayant un diabète ou une insuffisance rénale.

SUMMARY

Blockade of the renin-angiotensin system (RAS) with angiotensin-converting-enzyme (ACEI) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARB) has become a major therapeutic tool. Due to internal counter-regulation, however, this system cannot be fully blocked by targeting only one of its components. Instead of increasing the doses of an ACEI, an ARB or a renin inhibitor, blocking RAS at two successive levels neutralizes the consequences of internal counter-regulation and thus provides a more complete blockade with more pronounced biological effects. Additive effects on blood pressure lowering and on renin secretion during combined administration of RAS blockers were first demonstrated in normotensive subjects and in various experimental models of hypertension, heart failure and renal failure. Although combined RAS blockade provided an additional hemodynamic response and more complete neutralization of the cellular effects of angiotensin II, no benefit was observed in terms of cardiovascular or renal protection in heart disease (heart failure, post-myocardial infarction, high vascular risk) or kidney disease (diabetic nephropathy). Moreover, more complete RAS blockade is risky in conditions where blood pressure and renal perfusion are renin-dependent (renal failure and hypotension) and also in hypoaldosteronism (hyperkalemia). The European, French and U.S. health agencies have contraindicated combined RAS blockade because of its unfavorable risk-benefit balance, especially in patients with diabetes or renal failure.

INTRODUCTION

Le blocage du SRA avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs AT1 (ARA) est devenu une des approches thérapeutiques majeures en médecine dans le traitement de l'hypertension artérielle [1], des pathologies cardiovasculaires et rénales [2].

L'interruption du SRA par un IEC, un ARA ou un inhibiteur de la rénine se différencie sur le plan biologique [3]. En effet, si le blocage du SRA s'accompagne toujours d'une augmentation réactive de la concentration de rénine dans le plasma quelle que soit la molécule utilisée, les conséquences du blocage du SRA sur les concentrations des angiotensines ne sont pas identiques [3]. Les ARA entraînent une augmentation des concentrations d'angiotensine I et II, les IEC induisent une augmentation des concentrations d'angiotensine I et une baisse des concentrations

d'angiotensine II et les inhibiteurs de la rénine inhibent totalement la production des angiotensines [4, 5].

Les ARA bloquent les récepteurs AT1 et les effets de l'angiotensine II générée par des voies alternatives autres que l'enzyme de conversion telles que l'enzyme CAGE [6] ou la chymase [7], ce qui n'est pas le cas des IEC. L'augmentation des concentrations d'angiotensine II qui accompagne la prise d'un ARA stimule les récepteurs AT2 qui activent une cascade vasodilatatrice et natriurétique impliquant la bradykinine, le NO, le GMP cyclique [8].

Les IEC induisent une vasodilatation et une natriurèse par accumulation de peptides telles que la bradykinine [9] et l'Ang (1-7) [10]. En effet, les IEC réduisent la dégradation de la bradykinine qui active le récepteur B2, entraînant ainsi une libération de NO, de prostacycline, et d'autres substances vasodilatatrices dérivées de l'endothélium [9]. Les inhibiteurs de la rénine sont dépourvus de ces effets et pourraient être désavantagés par rapport à un IEC.

Le concept du blocage combiné du système rénine angiotensine par les IEC et les ARA

Un IEC administré à dose usuelle en monoprise quotidienne ne supprime pas totalement les concentrations d'angiotensine II tout au long du nycthémère, en particulier 24 heures après la prise du médicament [2]. De façon similaire les doses usuelles des ARA en monoprise quotidienne ne bloquent pas les récepteurs AT1 pendant 24 heures. Ces deux notions ont conduit au concept du blocage combiné du SRA par la combinaison d'un IEC et d'un ARA. L'échappement biologique observé après administration d'un IEC ou d'un ARA en monoprise quotidienne est dû à la conjonction de deux phénomènes : d'une part, l'élimination progressive du médicament à la fin de l'intervalle entre deux prises, et d'autre part l'augmentation de la rénine dans le plasma consécutive à l'interruption du feedback négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine [2]. Cette augmentation réactive de la rénine qui est une contre-régulation, augmente les concentrations d'angiotensine I en présence d'un IEC, ou d'angiotensine II en présence d'un ARA. De plus, il existe d'autres voies métaboliques, indépendantes de l'enzyme de conversion qui génèrent de l'angiotensine II en particulier tissulaire dont les effets ne sont pas bloqués par les IEC. Parmi ces enzymes, la chymase cardiaque serait particulièrement impliquée surtout au cours de l'insuffisance cardiaque.

Ces deux phénomènes, élimination du médicament et contre-régulation, expliquent pourquoi malgré la persistance biologique d'une inhibition de l'enzyme de conversion, on observe une atténuation de la réponse tensionnelle aux IEC 24 à 48 heures après la dernière prise, cette atténuation étant parallèle au retour aux valeurs initiales des concentrations d'angiotensine II. Le même raisonnement s'applique pour les patients ayant une insuffisance cardiaque : un blocage incomplet du SRA contribue à une détérioration progressive de la fonction ventriculaire gauche chez ces patients malgré l'administration d'un IEC à dose recommandée.

Démonstration du concept du blocage combiné du système rénine angiotensine

Comme prérequis aux études cliniques réalisées chez les patients hypertendus ou ayant une insuffisance cardiaque, les effets biologiques du blocage combiné ont été étudiés chez des sujets normotendus déplétés en sel [11, 12]. Ces études ont montré que le blocage combiné du SRA associe les conséquences biochimiques de l'inhibition de l'enzyme de conversion et du blocage des récepteurs AT1. L'administration de l'IEC neutralise l'augmentation attendue des taux plasmatiques d'angiotensine II due à l'antagonisme de des récepteur AT_1 témoignant de la neutralisation de la contre-régulation interne du système. Le blocage combiné s'accompagne d'une augmentation massive de la concentration de rénine dans le plasma témoin d'un blocage plus complet du SRA.

Cette approche a aussi été employée pour étudier la combinaison d'un inhibiteur de la rénine (aliskiren) et d'un ARA (valsartan). Chez des sujets normotendus déplétés en sel, l'intensité du blocage du SRA obtenue par 300 mg d'aliskiren en dose unique est massivement renforcée par l'addition de 160 mg de valsartan en dose unique [5]. La combinaison des 2 bloqueurs du SRA stimulait la libération de la rénine immunoréactive dans le plasma de façon plus intense et plus prolongée et réduisait l'excrétion urinaire d'aldostérone de façon prolongée que le valsartan 160 mg ou l'aliskiren 300 mg seuls suggérant que ces effets sont liés à un blocage prolongé des effets de l'angiotensine II au niveau rénal et surrénalien.

La plausibilité biologique et pharmacologique d'un effet additif voire synergique d'une combinaison de bloqueurs du SRA à conduit à tester cette approche dans les pathologies cardiaques et rénales.

Blocage combiné et hypertension artérielle

Une métaanalyse portant sur 14 essais ayant inclus 434 patients ayant une hypertension essentielle confirme que la combinaison de doses moyennes d'IEC ou d'ARA a un effet additif en termes de baisse de PAS en MAPA de l'ordre 4-5 mmHg [13]. Néanmoins, la combinaison d'un IEC et d'un ARA a une plus faible efficacité antihypertensive que la combinaison d'un IEC avec un diurétique ou un inhibiteur calcique [14]. Un effet additif sur le plan tensionnel de l'aliskiren a été rapporté en combinaison avec un IEC (ramipril) [15, 16] ou un ARA (valsartan, irbesartan) [15, 17]. Ce type de combinaison expose une augmentation modeste mais significative de l'incidence des hyperkaliémies [17] et ne doit pas être utilisée dans le seul traitement de l'HTA non compliquée. Elle n'est pas recommandée par la Société Européenne d'HTA chez le patient hypertendu non compliqué [18].

Blocage combiné et pathologie cardiovasculaire

Les effets de l'optimisation du blocage du SRA pour neutraliser de façon plus complète et plus prolongée les effets de l'angiotensine II, et éviter une réactivation

neurohormonale entre chaque prise médicamenteuse a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée, mais aussi chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Combinaison IEC+ARA

Deux essais Val-Heft [19] et CHARM-Added (Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [20] ont initialement montré que l'addition d'un ARA à un traitement comportant un IEC à dose standard améliorait la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique stable (stade II-IV). En revanche, l'essai VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) [21] mené chez des patients ayant une dysfonction du ventricule gauche après infarctus du myocarde, n'a pas montré pas de bénéfice supplémentaire en terme de mortalité totale, mortalité cardiovasculaire et événements cardiovasculaires secondaires de l'association valsartan-captopril par rapport à une monothérapie de valsartan ou de captopril. Le blocage combiné du SRA par IEC et ARA au cours de l'insuffisance cardiaque et du post-infarctus comporte un excès de risque d'événement indésirable à type d'hypotension artérielle, d'aggravation de la fonction rénale et d'hyperkaliémie comme le montre une méta-analyse de neuf essais qui a inclus 18 160 patients [22].

L'essai ONTARGET a été publié au décours de ces deux essais. Il s'agit d'un essai de très grande envergure qui a inclus des patients de plus de 55 ans à haut risque d'événements cardiovasculaires [23]. Après une période de run-in de trois semaines, 25 620 patients ont été randomisés pour recevoir un ARA, le Telmisartan 80 mg par jour (n=8 542), un IEC, du Ramipril 10 mg par jour (n=8 576), ou leur combinaison (n=8 502). L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 66 ans, et la pression artérielle était de 142/82 mmHg mais 69 % des patients avaient une hypertension artérielle à l'inclusion. 74 % des patients avaient une maladie coronarienne dont 48 % avaient déjà fait un infarctus du myocarde. 21 % d'entre eux avaient eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire. 37 % des patients avaient un diabète.

En fin d'essai, la pression artérielle sous la combinaison était plus basse de de 2,4/1,4 mmHg par rapport au groupe Ramipril en monothérapie. Après un suivi de 56 mois le critère combiné primaire d'évaluation survenait chez 16,3 % des patients du groupe combinaison, chiffre qui ne se différenciait pas significativement de la monothérapie par Ramipril 10 mg (16,5 %) malgré la différence de pression artérielle [23]. Les résultats d'ONTARGET doivent être analysés en tenant compte du niveau de pression artérielle à l'inclusion dans l'essai qui était assez bien contrôlée (142/82 mmHg) et de sa baisse au cours de l'essai. Ainsi chez des patients à haut risque cardiovasculaire et généralement bien traités, une réduction supplémentaire de pression artérielle avait certes un effet bénéfice en termes de réduction des accidents vasculaires cérébraux mais celle-ci était contrebalancée en partie une

augmentation de la mortalité cardiovasculaire et les accidents coronariens avec une ébauche de courbe en J. Cet essai a aussi montré que la combinaison augmentait le risque de symptômes hypotensifs (4,8 % contre 1,7 %) et d'insuffisance rénale par rapport au ramipril en monothérapie (Cf infra) [23]. Il n'y a donc pas de bénéfice mais que des risques liés à cette approche chez des patients à haut risque vasculaire.

Combinaison inhibiteur de la rénine + autre bloqueur du SRA

L'essai ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy) a comparé les effets de l'Aliskiren 300 mg/j et du Losartan 100 mg/j, seul et en combinaison administré pendant 36 semaines, n'a pas montré de bénéfice en termes de réduction de masse ventriculaire gauche chez 465 patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche [24]. Dans l'essai ASPIRE (The Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce remodeling), l'aliskiren n'a pas montré d'efficacité supplémentaire par rapport à un placebo à réduire le volume télésystolique du ventricule gauche ni à améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche lorsqu'il est ajouté chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche après infarctus du myocarde recevant un traitement standard optimisé (incluant un IEC ou un ARA) [25]. En revanche, l'administration d'aliskiren était associée à une augmentation significative du risque d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle et d'hyperkaliémie.

Dans, l'essai ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) qui a inclus 302 patients ayant une insuffisance cardiaque stade II à IV, une hypertension artérielle et des concentrations de BNP ≥ 100 pg/ml malgré un traitement comportant des bloqueurs du SRA (IEC ou ARA) et des béta-bloquants, l'aliskiren réduisait significativement le BNP ainsi que le NTproBNP et l'excrétion urinaire d'aldostérone par comparaison au placébo [26]. Néanmoins, l'essai ASTRONAUT [27] n'a pas confirmé l'efficacité en termes de réduction de la morbidité et de mortalité cardiovasculaire de l'Aliskiren 150 à 300 mg ajouté à un traitement comportant des bloqueurs du SRA (IEC ou ARA) et des béta-bloquants au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (< 40 %). En revanche le risque d'évènement indésirable était significativement augmenté (hyperkaliémie, hypotension, insuffisance rénale).

Compte-tenu de l'augmentation du risque d'évènement indésirable lié à la combinaison des bloqueurs du SRA en regard du faible bénéfice voire de l'absence de bénéfice de cette approche thérapeutique, alors que l'addition d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes apporte un bénéfice majeur malgré le même type de risque induit, la combinaison des bloqueurs du SRA n'est plus recommandée par la Société Européenne de Cardiologie pour le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique [28]. Un IEC doit être prescrit en première intention à une dose maximale tolérée. Les ARA sont administrés en alternative en cas en cas d'intolérance aux IEC. Les inhibiteurs de la rénine n'ont pas de place dans le traitement [28].

Blocage combiné dans les pathologies rénales

Malgré de l'administration de doses usuelles d'IEC et d'ARA, un certain nombre de patients restent protéinuriques et leur fonction rénale s'altère inexorablement. Ce phénomène s'explique en partie par une insuffisante inhibition du SRA intra-rénal à ces doses [29].

Le blocage combiné du SRA avec des doses usuelles voire maximales d'un IEC et d'un ARA réduisait significativement plus, à court (1 à 4 mois) et à moyen terme (5 à 12 mois), le débit de microalbuminurie et de protéinurie et la pression artérielle qu'une monothérapie par IEC ou ARA chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 de même que chez des patients ayant une néphropathie protéinurique non diabétique [30]. Cet effet bénéfique à court terme d'un autre type de blocage combiné du SRA associant l'aliskiren et le losartan, sur le débit de protéinurie a été retrouvé dans l'essai AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) chez des patients diabétique de type 2 ayant une micro/macroalbuminurie [31]. Cet effet bénéfique sur le débit de protéinurie qui est marqueur intermédiaire, n'a pas été confirmé par trois essais publiés secondairement (ONTARGET, ALTITUDE et VA-NEPHRON) qui n'ont pas montré d'effets néphroprotecteurs à long terme du blocage combiné du SRA.

L'essai ONTARGET s'est intéressé à une population de patients à faible risque de progression de la maladie rénale [32]. Ainsi, seuls 13 % des patients avaient une microalbuminurie, 4 % une macroalbuminurie et 25 % un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min à l'inclusion. Le critère primaire d'évaluation combiné associait décès, hémodialyse, doublement de la créatinine et le critère secondaire associait le passage en hémodialyse ou le doublement de la créatinine plasmatique. Malgré le fait que le double blocage du SRA avait un effet additif en termes de baisse de la protéinurie par rapport aux monothérapies, il augmentait le risque de survenue du critère rénal primaire de 9 % mais surtout du critère d'évaluation secondaire de 24 % par rapport au Ramipril en monothérapie [32]. En fait, la combinaison augmentait surtout le risque d'événement aigu et de passage en hémodialyse aiguë par rapport au Ramipril en monothérapie. En revanche, il n'y avait aucune différence entre les trois groupes de traitement en ce qui concernait le passage en hémodialyse chronique ou le doublement de la créatinine plasmatique. Ceci confirme que le blocage combiné du SRA augmente le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients plus fragiles (patients âgés prenant des diurétiques ou au cours d'un épisode de déshydratation...).

Les essais ALTITUDE et VA-Nephron publiés au décours d'ONTARGET ont sonné le glas du blocage combiné du SRA même chez les patients à haut risque de progression de la maladie rénale.

L'essai ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Disease Endpoints) [33] a inclu 8561 patients, ayant un diabète de type 2 et un haut risque cardiovasculaire et d'événements rénaux avec au moins un des critères d'inclusion suivants: macroalbuminurie persistante et DFG estimé (eDFG) ≥ 30 ml / min/1,73 m^2 ;

microalbuminurie persistante et un eDFG ≥ 30 et <60 mL/min/1, 73 m^2 ; des antécédents de maladie cardio-vasculaire et un eDFG ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m^2). Les patients ont reçu soit 300 mg /j d'aliskiren soit un placebo en plus de leur traitement cardio-vasculaire optimal qui devait inclure un IEC ou un ARA. L'essai a été prématurément interrompu après un délai médian de 27 mois sur recommandation du Comité de surveillance indépendant pour futilité et raison de sécurité. Après un suivi médian de 32,9 mois, le critère primaire composite a été observé chez 18,3 % des patients du groupe aliskiren par rapport 17,1 % des patients du groupe placebo (p = 0,12) malgré une différence de pression artérielle de 1,3/0,6 mmHg entre les 2 groupes. De plus, malgré une réduction supplémentaire de l'excrétion urinaire du rapport albumine/créatinine avec l'aliskiren, le traitement ne confèrait aucune néphroprotection par rapport au placébo. Le risque d'hyperkaliémie sévère (≥ 6 mmol/L) était significativement plus élevé dans le groupe aliskiren par rapport au groupe placebo (11,2 % contre 7,2 %), de même que le risque d'hypotension artérielle (12,1 % contre 8,3 %).

L'essai VA-Nephron a inclus des patients avec diabète de type 2, une excrétion urinaire d'albumine/créatinine ≥300 mg/g, un DFG de 30,0 à 89,9 ml/min/1,73 m^2 et une kaliémie < 5,5 mmol/L [34]. Tous les patients ont reçu un ARA, le losartan 50 à 100 mg pendant 30 jours. Si la kaliémie restait < 5,5 mmol/L et le DFG n'augmentait pas de plus de 30 %, les patients étaient alors randomisés pour recevoir du lisinopril (10 à 40 mg) ou un placebo. La dose de lisinopril était augmentée tous les 15 jours si la kaliémie restait < 5,5 mmol/L et le DFG n'augmentait pas de plus de 30 %. Le critère primaire d'évaluation était la survenue d'une baisse de DFG (≥ 30 ml ml/min/1,73 m^2 si le DFG initial était ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 ou une baisse ≥ 50 % si le DFG initial était < 60 ml ml/min/1,73 m^2), d'entrée en phase terminale de maladie rénale, ou d'un décès. Comme pour l'étude ALTITUDE, cet essai a été interrompu prématurément pour raison de sécurité après randomisation de 1448 patients et un suivi médian de 2,2 ans. Le critère primaire d'évaluation est survenu chez 152 patients du groupe monothérapie et chez 132 patients du groupe blocage combiné (risque relatif, RR : 0,88 ; IC95 % : 0,70 à 1,12, p. = 0,30) sans différence significative en termes de décès ou d'événements cardiovasculaires. Par rapport au groupe monothérapie, le blocage combiné a augmenté le risque d'hyperkaliémie (6,3 contre 2,6 événements pour 100 patients années ; P <0,001) et d'insuffisance rénale aiguë (12,2 contre 6,7 événements pour 100 patients-années, P < 0,001).

CONCLUSION

Si le blocage combiné permet d'obtenir une réponse hémodynamique supplémentaire et une neutralisation plus complète des effets cellulaires de l'angiotensine II sur le plan physiopathologique, cet effet ne s'est pas traduit par un bénéfice en termes de cardio- et de néphroprotection. Le prix à payer d'une telle approche est 1) l'addition des effets secondaires, en particulier ceux qui dépendent de l'inhibition de l'enzyme

de conversion (toux et œdème angioneurotique) et 2) les risques potentiels d'un blocage complet du SRA dans les conditions où la pression artérielle et la perfusion rénale sont rénine-dépendantes [2].

Le risque accru de survenue d'une insuffisance rénale aiguë et/ou d'une hyperkaliémie d'un blocage plus complet du SRA était attendu compte-tenu :

— des caractéristiques des patients inclus dans les essais qui cumulaient des facteurs de risque d'hyperkaliémie (par exemple : un diabète de type II accompagné d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme, une carence en insuline et une insuffisance rénale [35] ou une insuffisance cardiaque) ;

— les conséquences physiopathologiques connues du double blocage du SRA dans des modèles animaux [36, 37] et chez l'homme en particulier dans des conditions où l'hémodynamique systémique ou rénale sont très rénine-dépendante (déplétion sodée) [2] ;

— la suppression des concentrations d'aldostérone plasmatique plus marquée amplifié par le double blocage du SRA [26, 35] ;

La publication de la méta-analyse de Makani en 2013 dans le BMJ [38] qui confirme que la balance entre les bénéfices et les risques du blocage combiné du SRA est défavorable, a conduit les Agences française, européenne et américaine des médicaments à contrindiquer l'utilisation les combinaisons de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA, ou celle d'un IEC et d'un ARA chez tous les patients en particulier chez les diabétiques de type 1 ou 2 ou les insuffisants rénaux.

RÉFÉRENCES

[1] Turnbull F. — Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003, *362*, 1527-35.

[2] Azizi M., Menard J. — Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*. 2004, *109*, 2492-9.

[3] Azizi M., Webb R., Nussberger J., Hollenberg N.K. — Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J. Hypertens.*, 2006, *24*, 243-56.

[4] Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., Brunner H.R. — Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*. 2002, *39*, E1-8.

[5] Azizi M., Menard J., Bissery A., Guyenne T.T., Bura-Riviere A., Vaidyanathan S., et *al.* — Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004, *15*, 3126-33.

[6] Okunishi H., Miyazaki M., Toda N.. — Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J. Hypertens.* 1984, *2*, 277-284.

[7] Urata H., Kinoshita A., Misono K.S., Bumpus F.M., Husain A. — Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J. Biol. Chem.* 1990, *265*, 22348-57.

[8] Carey R.M., Wang Z.Q., Siragy H.M. — Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000, *35*, 155-63.

[9] Linz W., Wiemer G., Gohlke P., Unger T., Scholkens B.A. — Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 1995, *47*, 25-49.

[10] Iyer S.N., Chappell M.C., Averill D.B., Diz D.I., Ferrario C.M. — Vasodepressor actions of angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan. *Hypertension*. 1998, *31*, 699-705.

[11] Azizi M., Chatellier G., Guyene T.T., Murieta-Geoffroy D., Ménard J. — Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation*. 1995, *92*, 825-34.

[12] Azizi M., Guyene T.T., Chatellier G., Wargon M., Ménard J. — Additive effects of Losartan and Enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension*. 1997, *29*, 634-40.

[13] Doulton T.W., He F.J., MacGregor G.A. — Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005, *45*, 880-6.

[14] Stergiou G.S., Makris T., Papavasiliou M., Efstathiou S., Manolis A. — Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J. Hypertens.*, 2005, *23*, 883-9.

[15] O'Brien E., Barton J., Nussberger J., Mulcahy D., Jensen C., Dicker P., et *al.* — Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007, *49*, 276-84.

[16] Andersen K., Weinberger M.H., Egan B., Constance C.M., Ali M.A., Jin J., et *al.* — Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J. Hypertens.*, 2008, *26*, 589-99.

[17] Oparil S., Yarows S.A., Patel S., Fang H., Zhang J., Satlin A. — Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007, *370*, 221-9.

[18] Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et *al.* — 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013, *31*, 1281-357.

[19] Cohn J.N., Tognoni G. — A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2001, *345*, 1667-75.

[20] McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K., Granger C.B., Held P., Michelson E.L., 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*, 767-71.

[21] Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A.P., et *al.* — Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1893-906.

[22] Lakhdar R., Al-Mallah M.H., Lanfear D.E. — Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Card. Fail.* 2008, *14*, 181-8.

[23] Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., et *al.* — Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008, *358*, 1547-59.

[24] Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J., Verma A., Berglund T., Lukashevich V., 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*, 530-7.

[25] Solomon S.D., Shin S.H., Shah A., Skali H., Desai A., Kober L., et *al.* — Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur. Heart. J.* 2011, *32*, 1227-34.

[26] McMurray J.J.V., Pitt B., Latini R., Maggioni A.P., Solomon S.D., Keefe D.K., et *al.* — Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2008, *1*, 17-24.

[27] Gheorghiade M., Bohm M., Greene S.J., Fonarow G.C., Lewis E.F., Zannad F., et *al.* — Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013, *309*, 1125-35.

[28] McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., et *al.* — ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2012, *33*, 1787-847.

[29] Vos P.F., Boer P., Braam B., Koomans H.A. — Efficacy of intrarenal ACE-inhibition estimated from the renal response to angiotensin I and II in humans. *Kidney Int.* 1995, *47*, 274-81.

[30] Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. — Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern Med.*, 2008, *148*, 30-48.

[31] Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K. — Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008, *358*, 2433-46.

[32] Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J., et *al.* — Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008, *372*, 547-53.

[33] Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J., de Zeeuw D., Haffner S.M., Solomon S.D., et *al.* — Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2012, *367*, 2204-13.

[34] Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., Brophy M., Conner T.A., Duckworth W., et *al.* — Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013, *369*, 1892-903.

[35] Palmer B.F. — Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N. Engl. J. Med.* 2004, *351*, 585-92.

[36] Menard J., Campbell D.J., Azizi M., Gonzales M.F. — Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1997, *96*, 3072-3078.

[37] Richer-Giudicelli C., Domergue V., Gonzalez M.F., Messadi E., Azizi M., Giudicelli J.F., et *al.* — Haemodynamic effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats: influence of salt. *J. Hypertens. 2004, 22*, 619-27.

[38] Makani H., Bangalore S., Desouza K.A., Shah A., Messerli F.H. — Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013, *346*, f360.

DISCUSSION

M. Raymond ARDAILLOU

La combinaison antagoniste de l'Angiotensine II et inhibiteur de l'enzyme de conversion est-elle plus efficace chez le rat que chacun de ces éléments prescrits séparément sur la fibrose rénale et la synthèse du collagène ?

Les données expérimentales montrent que le blocage combiné du SRA réduit plus la masse ventriculaire gauche et le débit de protéinurie que le ciblage d'un seul des composants du système. Ces modifications sont associées à une réduction de la fibrose collagène.