

Inhiber la rénine Du concept aux perspectives

Les inhibiteurs de la rénine permettent de réduire son activité catalytique dans le plasma et possiblement dans le rein. Ils s'opposent ainsi aux effets du système rénine-angiotensine au niveau de son point d'activation initial. L'aliskiren, chef de file de cette nouvelle classe de médicaments, est autorisé dans le traitement de l'hypertension artérielle depuis août 2007 en Europe. Cette molécule est aussi en développement dans les pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, en particulier) et les néphropathies protéinuriques. Le point avec le Pr Michel Azizi.

LA DIMINUTION des effets de l'angiotensine II par le blocage du système rénine-angiotensine est actuellement une stratégie essentielle dans le traitement de l'hypertension artérielle, des pathologies cardio-vasculaires et des maladies rénales. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été les premières molécules développées pour cibler ce mécanisme d'action. Toutefois, l'enzyme de conversion n'a pas que l'angiotensine I comme substrat. Elle est en effet dotée d'une double action. Son inhibition entraîne ainsi une diminution de la formation de l'angiotensine II, mais s'accompagne aussi d'une accumulation de nombreux autres peptides, en particulier de la bradykinine. C'est à cette accumulation que

sont attribués les effets indésirables, comme la toux ou les œdèmes angioneurotiques, qui sont rapportés au cours des traitements par les IEC. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) représentent une autre approche majeure.

Un blocage du SRA au niveau de son point d'activation. Le développement d'un inhibiteur de la rénine présente l'intérêt d'une plus grande spécificité d'inhibition du système rénine-angiotensine. La rénine est en effet l'enzyme qui permet la production d'angiotensine I en clivant l'angiotensinogène. L'angiotensine I, inactive, est secondairement transformée en angiotensine II, biologiquement active, sous l'action de l'enzyme de conversion. Les inhibiteurs de la rénine permettent donc de réduire l'activité catalytique de la rénine « à la source » et de s'opposer aux effets du système rénine-angiotensine au niveau de son point d'activation, qui constitue l'étape limitante du système. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs molécules ont été l'objet de mises au point avec de grandes difficultés. Les premières molécules synthétisées avaient un pouvoir inhibiteur très faible. D'autres, conçues plus tardivement, avaient une biodisponibilité faible, une demi-vie courte, une grande variabilité pharmacocinétique d'un sujet à l'autre et une très faible efficacité antihypertensive. L'aliskiren est un nouvel inhibiteur puissant et spécifique de la rénine hu-

main, développé selon, une approche fondée sur la modélisation de la structure du site actif de la rénine, fondée sur la cristallographie aux rayons X. Chez le rat double transgénique à la rénine et à l'angiotensinogène humain (modèle d'HTA léthal), l'aliskiren réduit le débit de protéinurie, l'insuffisance rénale et l'hypertrophie ventriculaire gauche, et améliore la survie par rapport aux animaux du groupe témoin. L'amplitude des effets de l'aliskiren dans ce modèle est similaire à celle d'un ARA II. Chez l'homme, malgré une biodisponibilité faible, de 2 % à 5 %, la puissance de l'aliskiren et sa demi-vie prolongée (de 23 à 36 heures) lui confèrent une activité biologique *in vivo* équivalente de celle d'un ARA II ou d'un IEC en termes d'intensité du blocage du système rénine-angiotensine. Néanmoins, les conséquences biochimiques sur le métabolisme des angiotensines diffèrent entre les inhibiteurs de la rénine, les IEC et les ARA II. Ainsi, les IEC induisent une augmentation des concentrations d'angiotensine I et une baisse des concentrations d'angiotensine II. En outre, ils 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, et augmente les concentrations de l'angiotensine 1-7 qui est un peptide vasodilatateur et natriurétique. Les ARA II augmentent les concentrations d'angiotensine II

et stimulent ainsi les récepteurs AT2. Si la stimulation à long terme de ces récepteurs se révélait délétère, ce qui reste controversé, les inhibiteurs de la rénine auraient un avantage clinique sur les ARA II, puisque, en agissant « à la source » du système rénine-angiotensine, ils inhibent totalement la production des angiotensines. Par ailleurs, la découverte d'un récepteur à la rénine et à la prérénine (forme inactive de la rénine), présent aux niveaux rénal, cardiaque et vasculaire, confère à la rénine et à la prérénine une activité propre indépendante de l'angiotensine II et de son récepteur, pouvant entraîner une prolifération cellulaire et favoriser la fibrose. Si les inhibiteurs de la rénine interfèrent avec cette nouvelle voie de signalisation, ils pourraient apporter une protection supplémentaire par rapport aux autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier chez les patients diabétiques, dont les concentrations de prérénine plasmatiques sont élevées et fréquemment associées aux complications microvasculaires du diabète.

En monothérapie ou en association. Enfin, dans les pathologies rénales, la nécessité d'inhiber plus efficacement le système rénine-angiotensine intrarénal souligne l'intérêt potentiel des inhibiteurs de la rénine. L'aliskiren est un antihypertenseur efficace en monothérapie, bien toléré aux doses recommandées (150 et 300 mg/j). Il se com-

pare favorablement avec les principales classes d'antihypertenseurs disponibles (amlodipine, hydrochlorothiazide, valsartan, irbésartan, ramipril). Comme tout bloqueur du système rénine-angiotensine, son efficacité antihypertensive est renforcée par la combinaison avec un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide) et un antagoniste des canaux calciques (amlodipine). Des résultats préliminaires suggèrent un renforcement de son effet antihypertenseur en association avec un ARA II ou un IEC, mais celui-ci s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de survenue d'hyperkaliémies. Une évaluation plus complète et prolongée de ce type de combinaison de bloqueurs du système rénine-angiotensine reste nécessaire. La mise au point de substances capables d'inhiber la rénine offre potentiellement une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies protéinuriques. Néanmoins, seuls des essais cliniques de grande envergure ayant pour objectif de comparer un inhibiteur de la rénine à un IEC ou à un ARA II à degré égal de blocage du système rénine-angiotensine permettront de savoir si cette approche thérapeutique est supérieure aux autres.

> Dr GERARD BOZET

D'après un entretien avec le Pr Michel Azizi, centre d'investigation clinique, pôle cardio-vasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Inertie thérapeutique

Comment optimiser la prise en charge de l'HTA

En matière d'hypertension artérielle essentielle, les médecins, bien formés, se fixent des objectifs tensionnels adéquats. Mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire et rénal est insuffisante pour les sujets à haut risque, en particulier pour les diabétiques et les insuffisants rénaux. Le point sur cette « inertie thérapeutique » avec le Pr Jean-Pierre Fauvel.

EN MATIÈRE de pathologie hypertensive, l'inertie thérapeutique caractérise l'absence d'intensification ou de modification d'un traitement antihypertenseur lorsque la pression artérielle cible n'a pas été atteinte (1). Cet aspect de la prise en charge du patient hypertendu, qui concerne également les sujets atteints de dyslipidémie et de diabète (2), est de plus en plus étudié, car il peut avoir un impact significatif sur la qualité du contrôle tensionnel, au même titre que d'autres freins à la prise en charge mieux étudiés. Ces derniers sont liés au traitement (contrainte, tolérance schéma thérapeutique notamment), au patient (observance et coût) et au médecin.

férence entre la fréquence attendue des changements de traitement médicamenteux et celle qui a été observée. Dans ces conditions, plus le score est élevé, plus l'inertie thérapeutique est importante.

Des objectifs thérapeutiques considérés comme difficiles à atteindre. En France, il est possible de se faire une idée de l'importance de cette inertie grâce aux données de l'étude PHYSIObs, un observatoire de la prise en charge de patients hypertendus non contrôlés en fonction de la présence ou non d'un surpoids (3). Cette étude avait pour objectif de comparer la prise en charge en médecine générale de patients hypertendus non contrôlés, ayant une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg, en fonction de l'existence éventuelle d'une surcharge pondérale associée. Au total, elle a porté sur 6 031 observations de patients hypertendus non contrôlés colligées par 2 062 médecins généralistes. Elle a montré que les médecins se fixent des objectifs tensionnels en accord avec les recommandations les plus récentes de la Haute Autorité de santé, avec une pression artérielle systolique cible à 136,5 ± 5,6 mmHg. Les médecins considèrent l'obtention des objectifs tensionnels qu'ils se sont

fixés comme difficiles à atteindre chez seulement 5 % des hypertendus non obèses et chez 18 % des hypertendus ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25. Néanmoins, en dépit de l'optimisme affiché par les thérapeutes chez les hypertendus non contrôlés sans surcharge pondérale, ces patients, initialement en monothérapie dans 46 % des cas le sont restés dans 44 % à l'issue de la consultation. Cette étude souligne ainsi l'importance des freins qui s'opposent à une prise en charge efficace de l'hypertension artérielle. Paradoxalement, en effet, plus la pression artérielle et l'index de masse corporelle sont élevés, plus l'objectif tensionnel que se fixe le médecin pour son patient sera élevé. L'existence d'un diabète et d'une microalbuminurie a incité les médecins à fixer des objectifs tensionnels ambitieux, mais, contrairement aux recommandations, l'insuffisance rénale n'est pas suffisamment prise en compte dans la décision thérapeutique (4).

Une inertie thérapeutique particulièrement élevée en France. Cette étude peut être rapprochée d'un travail ayant comparé l'inertie thérapeutique dans cinq pays de l'Europe de l'Ouest, la France, l'Allemagne,

l'Italie, l'Espagne et la Grande-Bretagne, et aux Etats-Unis (5). Des médecins généralistes et spécialistes ont ainsi été recrutés de manière aléatoire au sein d'une banque de données représentative. Les données portaient sur plus de 21 000 hypertendus. Ce travail montre que le contrôle tensionnel est meilleur aux Etats-Unis qu'en Europe. Il y a atteint en effet 63 % contre 46 % pour la France, qui arrive en deuxième position devant les autres pays européens.

Des médecins trop résignés. En revanche, la France est apparue comme ayant l'inertie thérapeutique la plus élevée, puisqu'elle atteint 85 % contre 62 % pour les Etats-Unis, les autres pays d'Europe ayant des résultats intermédiaires. Parmi les facteurs pouvant rendre compte des différences transnationales constatées, les auteurs retiennent les seuils d'intervention plus bas prônés par les recommandations en vigueur outre-Atlantique et les traitements plus « agressifs ». Lorsque le patient est en surpoids et que son niveau tensionnel est élevé, l'étude française PHYSIObs, en revanche, a souligné le contraste entre le respect des recommandations affichées par les thérapeutes et l'inertie thérapeutique constatée. Tout semble en effet se passer

comme si les praticiens se résignaient en cas d'hypertension artérielle plus difficile à contrôler qu'à l'accoutumée, attribuant l'échec constaté à la gravité de la maladie hypertensive et au surpoids. Dans la relation tripartite médecin, malade et médicament, seul le « facteur médicament » a été très bien exploré. Le « facteur malade », qui est aussi important n'est exploré que depuis quelques années. L'importance du « facteur médecin » a toujours été négligée en dépit de son importance pour le succès d'une prise en charge thérapeutique optimale.

> Dr GÉ. B.

D'après un entretien avec le Pr Jean-Pierre Fauvel, service de néphrologie et hypertension artérielle, hôpital Edouard-Herriot, Lyon.
(1) Okonofua EC et coll. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006 ; 47 : 345-351.
(2) Phillips LS et coll. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 (9) : 825-34.
(3) Ducher M et coll. Is blood pressure targeted by physicians suited to cardiovascular risk in uncontrolled hypertensive patients ? (soumis à *Journal of Hypertension*).
(4) Ducher M et coll. Critères subjectifs guidant les médecins pour définir un objectif tensionnel chez l'hypertendu non contrôlé : étude PHYSIObs. *Presse Med* 2007 ; 36 (2) : 192-7.
(5) Wang YR et coll. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 (2) : 141-7.