



M. AZIZI  
Centre d'Investigation Clinique,  
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

## Blocage pharmacologique du système rénine-angiotensine par les inhibiteurs de la rénine chez l'homme

**Le blocage du système rénine-angiotensine (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. Alors que les premiers inhibiteurs du SRA développés ont été les IEC et les ARA, il aurait été plus intéressant d'un point de vue physiopathologique de développer un inhibiteur de la rénine, car la rénine en elle-même offre une cible plus spécifique d'inhibition du SRA, puisque l'angiotensinogène est son seul substrat connu et que la réaction rénine-substrat est l'étape limitante du système.**

**La recherche d'inhibiteurs de la rénine a été très active il y a une vingtaine d'années, mais s'est heurtée à de très grandes difficultés de mise au point. De nouveaux inhibiteurs de la rénine humaine, tels que l'aliskiren, ont été récemment développés selon une approche fondée sur la modélisation de la structure du site actif de la rénine analysé en cristallographie aux rayons X. Les résultats des études précliniques et cliniques suggèrent que cette molécule pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge de pathologies cardiovasculaires et rénales.**

**L**e blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes de l'angiotensine II (ARA2) est devenu une des approches thérapeutiques majeures dans le traitement de l'hypertension artérielle, des pathologies cardiovasculaires et rénales. Dans ce contexte, la question de la place et de l'intérêt potentiel des inhibiteurs de la rénine humaine se pose.

### ■ LES INHIBITEURS DE LA RENINE

Alors que les premiers inhibiteurs du SRA développés ont été les IEC, il aurait été plus intéressant d'un point de vue physiopathologique de développer des médicaments qui ciblent plus spécifiquement le SRA, tels qu'un inhibiteur de la rénine ou un ARA2. En effet, l'enzyme de conversion a de nombreux autres substrats que l'angiotensine I, incluant la bradykinine, la substance P, les enképhalines, l'angiotensine [1-7] et l'AcSDKP. La diminution de la formation de l'angiotensine II, mécanisme d'action souhaité des IEC, s'accompagne en effet d'une accumulation de bradykinine, du fait de la double action de l'enzyme sur l'angiotensine I et la bradykinine. C'est à cette accumulation locale de bradykinine (ou de substance P) que l'on rapporte les effets secondaires gênants (toux) ou graves (œdème angioneurotique) signalés au cours des traitements par les IEC.

La rénine en elle-même offre une cible plus spécifique d'inhibition du SRA, puisque l'angiotensinogène est son seul substrat connu et que la réaction rénine-substrat est l'étape limitante du système. La recherche d'inhibiteurs de la rénine a été très active, mais s'est heurtée à de très grandes difficultés de mise au point. Les premiers inhibiteurs puissants de la rénine actifs par voie orale tels que l'enalkiren, le CGP38-560, le renikiren, le zankiren, le ciprokiren et le terlakiren avaient une faible biodisponibilité absolue chez l'homme (1-2 %), et une efficacité clinique limitée. Leurs coûts de synthèse se sont avérés extrêmement élevés, limitant la dose administrée et donc l'efficacité thérapeutique. A ce stade, tous les programmes de développement des inhibiteurs de la rénine furent arrêtés pour raisons commerciales, ce d'autant que les ARA2 apparaissaient

comme être des alternatives plus simples à développer. Le succès ultérieur des ARA2 a confirmé cette stratégie initiale.

### ■ LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE LA RENINE

De nouveaux inhibiteurs de la rénine humaine ont été récemment développés selon une nouvelle approche fondée sur l'analyse de la structure du site actif de la rénine analysé en cristallographie aux rayons X. Parmi les 4 molécules récemment découvertes, l'aliskiren est celle dont le développement clinique est le plus avancé (phase III). Malgré une biodisponibilité qui reste faible (2 à 3 %), la puissance de l'aliskiren vis-à-vis de la rénine humaine ( $IC_{50}$ : 0,6 nM) ainsi que sa demi-vie pharmacocinétique et pharmacologique longue lui confèrent une activité biologique in vivo équivalente à celle d'un ARA2 ou d'un IEC. Ainsi, chez des sujets sains normotendus, l'intensité et la durée du blocage du SRA obtenues par 150 mg d'aliskiren sont similaires à celles obtenues par 20 mg d'énalapril ou 160 mg de valsartan.

### ■ DIFFERENCES BIOLOGIQUES ENTRE LES DIFFERENTS BLOQUEURS DU SRA

Sur le plan pharmacodynamique, l'administration d'un inhibiteur de la rénine humaine tel que l'aliskiren :

- inhibe de façon dose-dépendante l'activité enzymatique de la rénine (activité rénine plasmatique),
- supprime totalement la production d'angiotensine I et d'angiotensine II dans le plasma et probablement les tissus,
- et réduit les concentrations plasmatiques et urinaires d'aldostérone.

L'inhibition de la rénine s'accompagne d'une augmentation réactive des concentrations de rénine immunoréactive dans le plasma par interruption du feedback négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine.

Sur le plan biologique, l'interruption du SRA par un inhibiteur de la rénine se différencie de celle induite par un IEC ou un ARA. 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. Les ARA2 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.

Les ARA2 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 ou la chymase, ce qui n'est pas le cas des IEC. L'augmentation des concentrations d'angiotensine II qui accompagne la prise d'un ARA2 stimule les récepteurs AT2. Cette stimulation active une cascade vasodilatatrice et natriurétique impliquant la bradykinine, le NO, le GMP cyclique. La stimulation des récepteurs AT2 aurait des effets bénéfiques, délétères ou neutres selon les résultats des études expérimentales. Si la stimulation à long terme des récepteurs AT2 s'avérait délétère chez l'Homme, les inhibiteurs de la rénine qui entraînent une suppression totale des concentrations d'angiotensine I et d'angiotensine II, auraient un avantage clinique sur les ARA2.

Les IEC induisent une vasodilatation et une natriurèse par accumulation de peptides tels que la bradykinine et l'angiotensine [1-7]. 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. Au cours de l'inhibition chronique de l'enzyme de conversion, l'augmentation de l'angiotensine [1-7] pourrait aussi potentialiser l'activité vasodilatatrice de la bradykinine en stimulant la libération de NO. Les inhibiteurs de la rénine sont dépourvus de ces effets et pourraient être désavantagés par rapport à un IEC. Seuls des essais de grande envergure chez l'homme comparant un inhibiteur de la rénine à un IEC ou à un ARA2 à degré égal de blocage du SRA permettront de savoir si cette approche thérapeutique est supérieure aux autres. Ils permettront aussi de lever définitivement les doutes quant à l'importance de la contribution de la stimulation des récepteurs AT2, de la voie de la bradykinine-NO-GMPc et de l'angiotensine [1-7] dans les effets respectifs des ARA2 et des IEC.

### ■ LE RECEPTEUR A LA RENINE ET A LA PRORENINE

La découverte d'un récepteur liant la rénine et la prorenine présent au niveau rénal, cardiaque et vasculaire a modifié la vue générale du SRA. En effet, ce récepteur confère à la rénine une activité propre en plus de son activité enzymatique. La liaison de la rénine à ce récepteur augmente son activité catalytique vis-à-vis de l'angiotensinogène et stimule directement l'activité des ERK intracellulaires (extracellular regulated

kinase) sans passer par l'intermédiaire de l'angiotensine II. Ce récepteur lie aussi la prénine (forme inactive de la rénine), et la liaison au récepteur confère à la prénine une activité catalytique susceptible de cliver l'angiotensinogène.

Ainsi, l'augmentation de l'activité catalytique de la rénine/prénine par liaison à son récepteur pourrait être à l'origine de lésions supplémentaires des organes cibles (rein, vaisseau, cœur). Il est donc tentant de spéculer qu'un inhibiteur de la rénine puisse apporter une protection supplémentaire par rapport aux autres inhibiteurs du SRA en interagissant sur la relation rénine/prénine-récepteur.

### ■ EFFICACITE TENSIONNELLE DES INHIBITEURS DE LA RENINE HUMAINE

Les essais réalisés chez des patients hypertendus avec les premiers inhibiteurs de la rénine humaine ont donné des résultats discordants par comparaison aux IEC du fait de leur médiocre biodisponibilité. Les essais réalisés avec l'aliskiren permettent d'avoir une vision plus claire de l'effet tensionnel des inhibiteurs de la rénine. Dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo et contre un comparateur actif, l'aliskiren 150, 300, ou 600 mg par jour administré pendant 8 semaines réduit de façon dose-dépendante la pression artérielle diastolique 24 heures après la prise du traitement. La dose de 150 mg d'aliskiren avait une efficacité antihypertensive similaire à la dose de 150 mg d'irbesartan. Les doses de 300 et de 600 mg d'aliskiren avaient une efficacité antihypertensive plus grande que celle de 150 mg d'irbesartan. La tolérance de l'aliskiren était similaire à celle du placebo et de l'irbesartan.

Ces études cliniques préliminaires montrent qu'un inhibiteur de la rénine humaine suffisamment puissant pour contrebalancer sa mauvaise biodisponibilité réduit la pression artérielle de façon plus marquée que des doses standard d'un ARA2, et ce, avec un profil tolérance similaire à celui d'un placebo. L'aliskiren est actuellement en développement dans les pathologies cardiaques et au cours de néphropathies protéinuriques d'origine diabétique ou non.

### ■ INTERET POTENTIEL DES INHIBITEURS DE LA RENINE DANS LES PATHOLOGIES RENALES

L'angiotensine II joue un rôle crucial dans le contrôle de l'hémodynamique et de la fonction rénale. Le blocage du SRA par les IEC et les ARA2 a clairement démontré leur très grande effi-

cacité à réduire l'atteinte rénale chez les patients ayant une néphropathie protéinurique. Malgré l'administration de doses usuelles d'IEC et d'ARA2, un certain nombre de patients restent protéinuriques et leur fonction rénale s'altère inexorablement.

La nécessité d'inhiber plus efficacement le SRA intrarénal est d'autant plus importante que sa régulation est indépendante de celle du SRA circulant. Les inhibiteurs de la rénine seraient susceptibles de bloquer plus efficacement le SRA intrarénal et de prolonger ainsi la neutralisation des effets de l'angiotensine II intrarénale. Cette observation pourrait avoir une importance clinique particulière dans des circonstances où la génération d'angiotensine II dans le rein est activée par les voies métaboliques dépendantes ou indépendantes de l'enzyme de conversion, tel que cela a été rapporté chez les patients ayant une néphropathie diabétique ou chez des patients d'origine africaine.

### ■ AVANTAGES DES INHIBITEURS DE LA RENINE CHEZ L'HOMME

La mise au point de substances capables d'inhiber la réaction de la rénine sur l'angiotensinogène permet a priori d'individualiser sans ambiguïté l'action propre du SRA dans la régulation de la pression artérielle et de la fonction cardiaque. Elle offre une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies protéinuriques, avec comme avantage théorique sa plus grande sélectivité.

Les inhibiteurs de la rénine ont des avantages potentiels listés ci-après :

- leur grande spécificité pour la rénine humaine,
- l'inhibition de l'étape limitante de la formation de l'angiotensine II,
- la spécificité de substrat (l'angiotensinogène est le seul substrat connu pour la rénine),
- la mise au repos du système rénine-angiotensine :
  - suppression de tous les peptides dérivés de l'angiotensine I,
  - inhibition des voies alternatives de génération de l'angiotensine II indépendantes de l'enzyme de conversion,
  - pas de stimulation des récepteurs AT2 ou autres récepteurs aux angiotensines IV, [1-7], etc.,
  - neutralisation des conséquences de la libération de rénine stimulée par la levée du feedback négatif de l'angiotensine II secondaire au blocage du SRA,
  - l'interaction potentielle positive avec le récepteur (pro) rénine.

- **Intérêts des inhibiteurs de la rénine :**
  - Une grande spécificité pour la rénine humaine.
  - Une inhibition de l'étape limitante de la formation de l'angiotensine II.
  - Une spécificité de substrat (l'angiotensinogène est le seul substrat connu pour la rénine).
  - Une mise au repos du système rénine-angiotensine.
  - Une efficacité tensionnelle similaire à celle d'un antagoniste de l'angiotensine II.
  - Une bonne tolérance.
  
- **Limites des inhibiteurs de la rénine chez l'Homme :**
  - Ces inhibiteurs sont d'autant plus efficaces que l'apport en sel est réduit comme pour les IEC ou les ARA2.
  - Ils s'accompagnent d'une augmentation réactive de la rénine comme les IEC et les ARA2.
  - Ils sont contre-indiqués au cours de la grossesse.

– la baisse tensionnelle induite par un inhibiteur de la rénine tel que l'aliskiren est de même amplitude, voire supérieure à celle induite par un antagoniste de l'angiotensine II,  
– la bonne tolérance.

### ■ LIMITES DES INHIBITEURS DE LA RENINE CHEZ L'HOMME

La limite des inhibiteurs de la rénine est celle des IEC et des ARA2. Ces inhibiteurs sont d'autant plus efficaces que l'apport en sel est réduit. Cette ligne thérapeutique, que l'on fasse appel aux inhibiteurs de la rénine, aux IEC ou aux ARA2, ne dispensera jamais d'une intervention sur les apports ou les éliminations sodées par les diurétiques.

Une deuxième limite théorique réside dans le fait que le blocage de la rénine aboutit, par une baisse du taux plasmatique d'angiotensine II, à une augmentation de la sécrétion de rénine comme pour les IEC et ARA2. L'élévation nette de l'enzyme, la rénine, en cas d'administration d'inhibiteur de la rénine, exige un taux plasmatique non négligeable d'inhibiteur pour bloquer cette augmentation secondaire de la rénine.

### ■ TOLERANCE DES INHIBITEURS DE LA RENINE

La tolérance générale de l'aliskiren est bonne et comparable à celle d'un placebo et des ARA2. En revanche, si un inhibiteur de la rénine permet d'obtenir un blocage plus intense du SRA et une neutralisation plus complète des effets hémodynamiques de l'angiotensine II, il existera un risque potentiel d'effet secondaire dans les conditions où la pression artérielle et la perfusion rénale sont extrêmement rénine-dépendantes.

Comme pour les IEC et les ARA2 à forte dose, il existe incontestablement une augmentation de ce risque chez certains patients : les patients âgés, les patients en hypovolémie (diurétiques à forte dose, vomissements, diarrhée...) et ceux traités par un inhibiteur de la Cox ou ayant une sténose artérielle rénale, et au cours d'une anesthésie générale.

Par ailleurs, rappelons que les inhibiteurs de la rénine partageront la même contre-indication formelle que les IEC et les ARA2, c'est-à-dire la grossesse. Une évaluation plus rigoureuse et plus complète de ces risques potentiels sera nécessaire. Elle nécessitera l'étude de nombreux patients ayant différentes pathologies telles qu'une hypertension artérielle, une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque. ■

### Bibliographie

1. NUSSBERGER J, WUERZNER G, JENSEN C, BRUNNER HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*, 2002; 39: E1-8.
2. AZIZI M, MENARD J, BISSERY A, GUYENNE TT, BURA-RIVIERE A, VAIDYANATHAN S, CAMISASCA RP. 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: 3 126-33.
3. GRADMAN AH, SCHMIEDER RE, LINS RL, NUSSBERGER J, CHIANG Y, BEDIGIAN MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 2005; 111: 1012-8.
4. AZIZI M, WEBB R, NUSSBERGER J, HOLLENBERG NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens*, 2006; 24: 243-56.