



---

# Les Pathologies Cardiovasculaires et le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Professeur V. Schini-Kerth  
Email: [valerie.schini-kerth@unistra.fr](mailto:valerie.schini-kerth@unistra.fr)



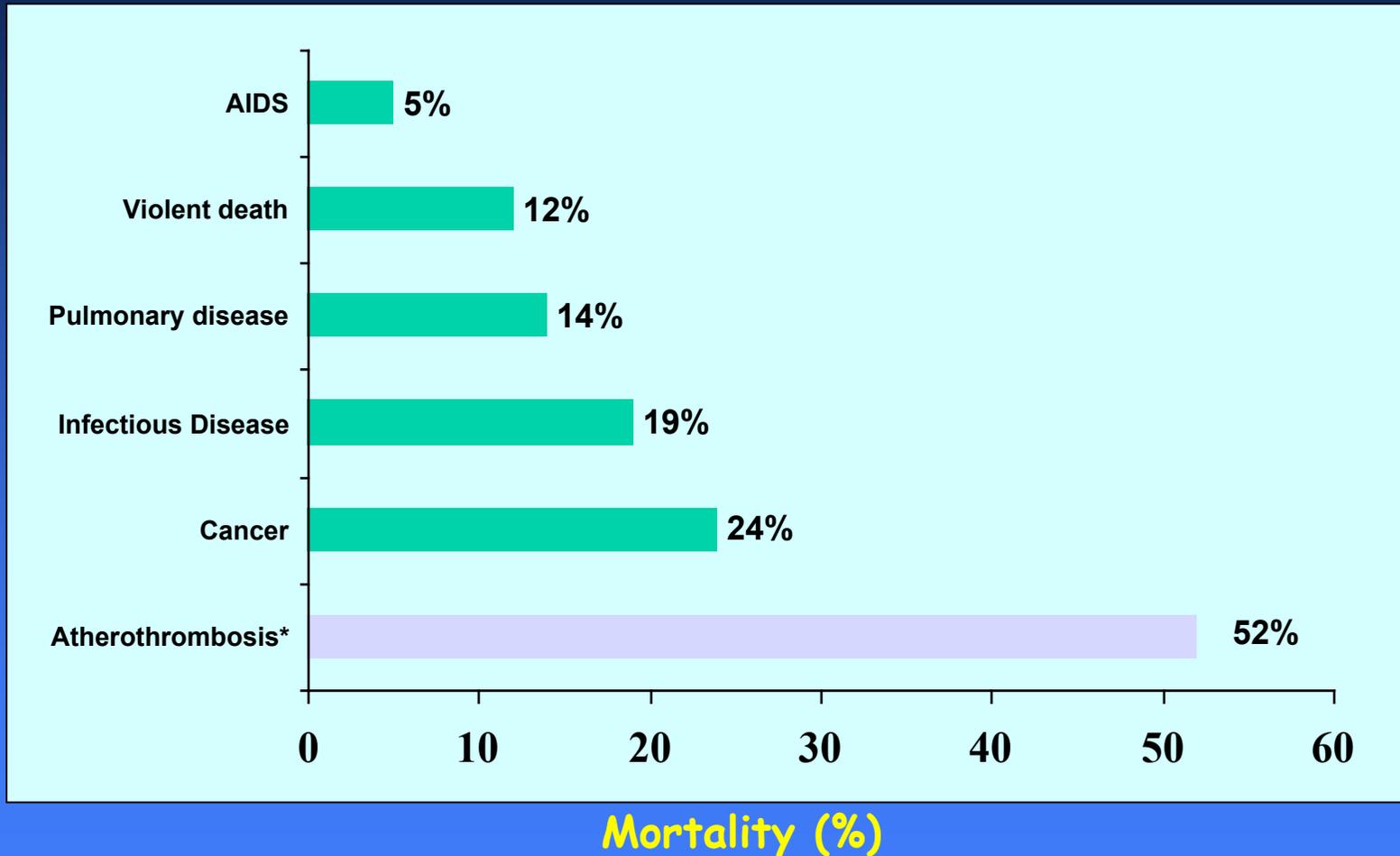
---

Société Française d'Hypertension Artérielle  
[www.sfhta.org](http://www.sfhta.org)

Société Européenne d'Hypertension Artérielle  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

Société Américaine de Cardiologie  
[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

# Atherothrombosis\* is a Leading Cause of Death Worldwide†1



\*Cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease

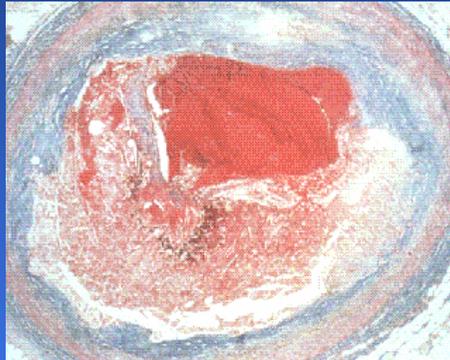
†Worldwide defined as Member States by WHO Region (African, Americas, Eastern Mediterranean, European, South-East Asia and Western Pacific)

1. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.

# What is Atherothrombosis ?

---

- Atherothrombosis is characterized by a sudden (unpredictable) atherosclerotic plaque disruption (rupture or erosion) leading to platelet activation and thrombus formation



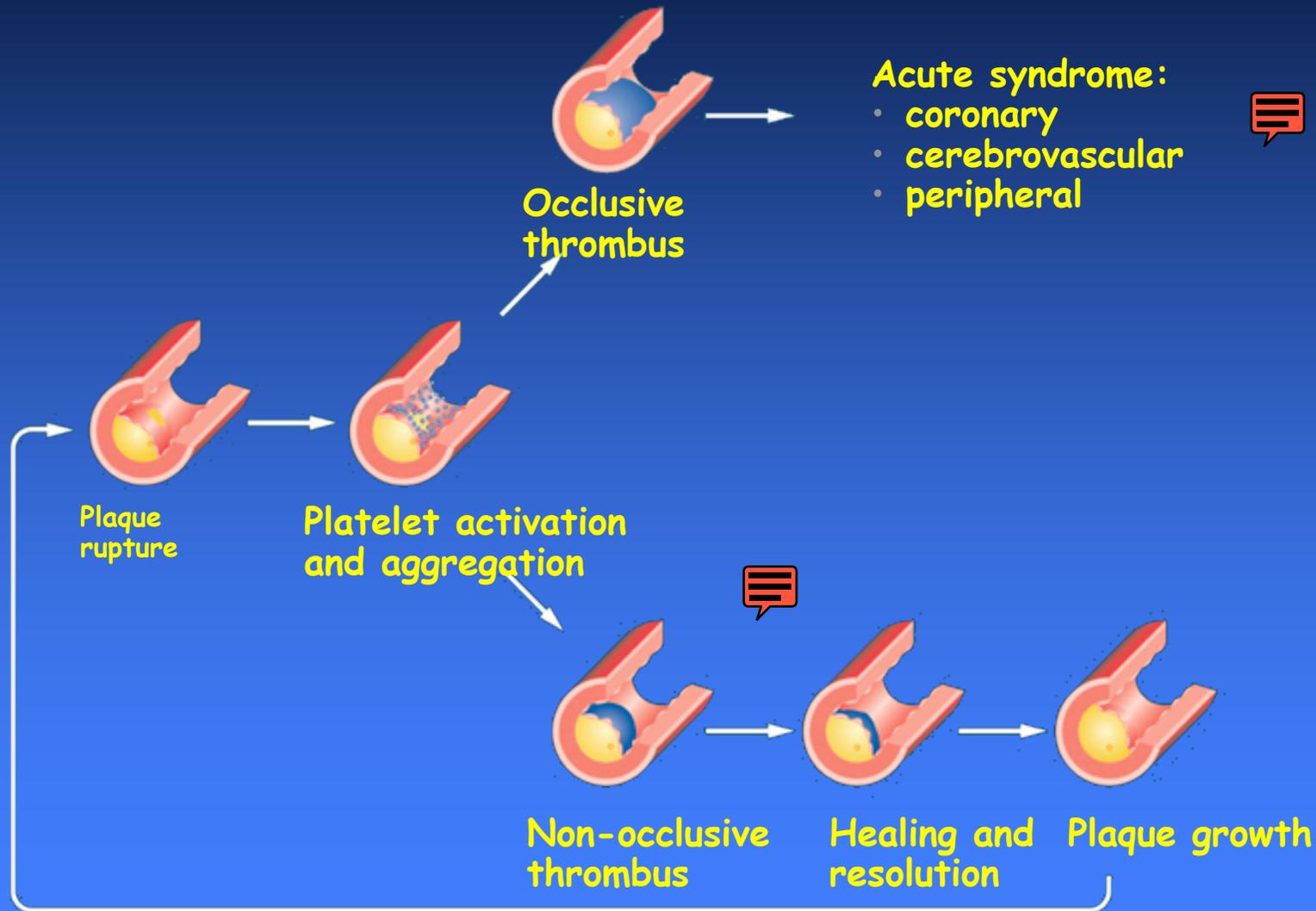
Plaque rupture<sup>1</sup>



Plaque erosion<sup>2</sup>

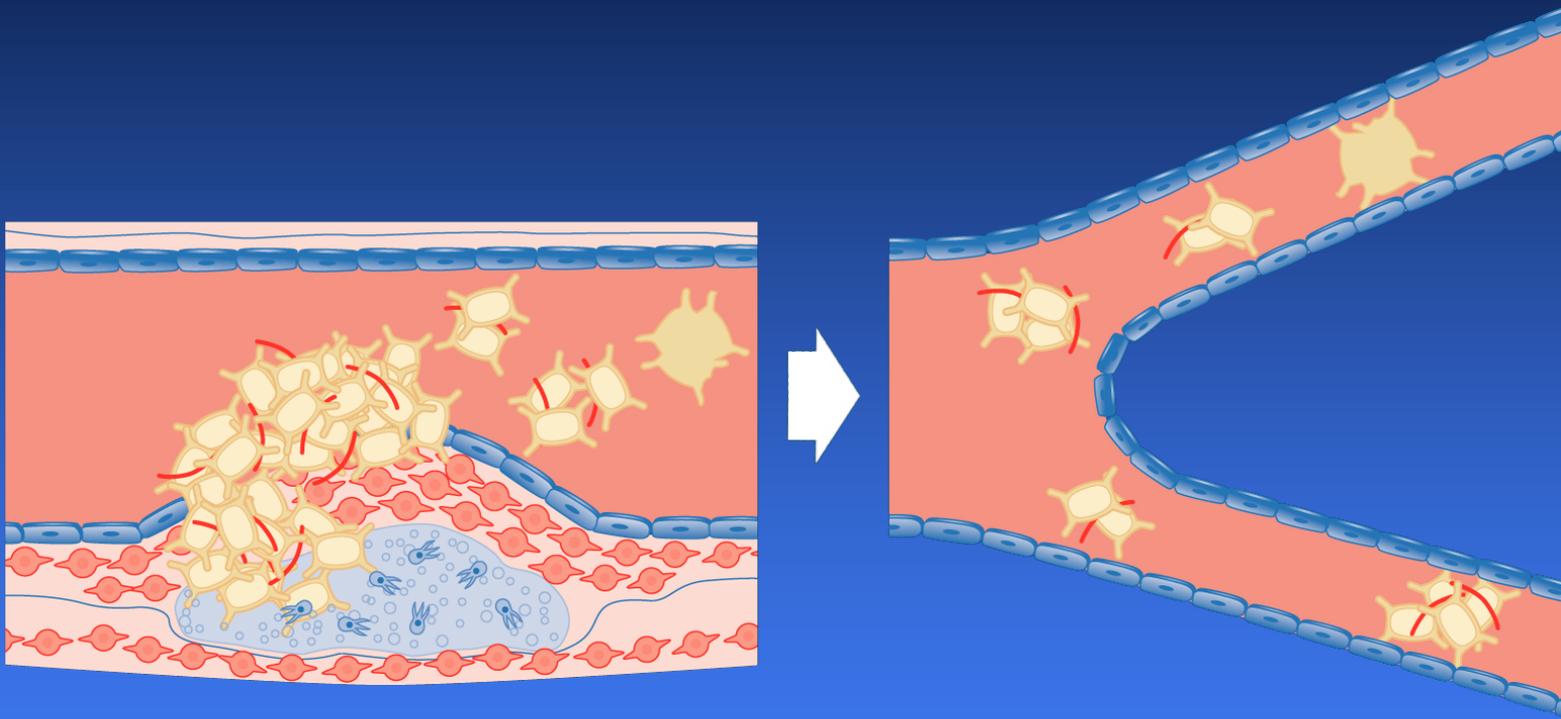
- Atherothrombosis is the underlying condition that results in events leading to myocardial infarction, ischemic stroke, and vascular death

# The Development of Atherothrombosis a Generalized and Progressive Process



Adapted from: Drouet L. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 1): 1-6.

# Atherothrombosis and Microcirculation



Plaque  
rupture

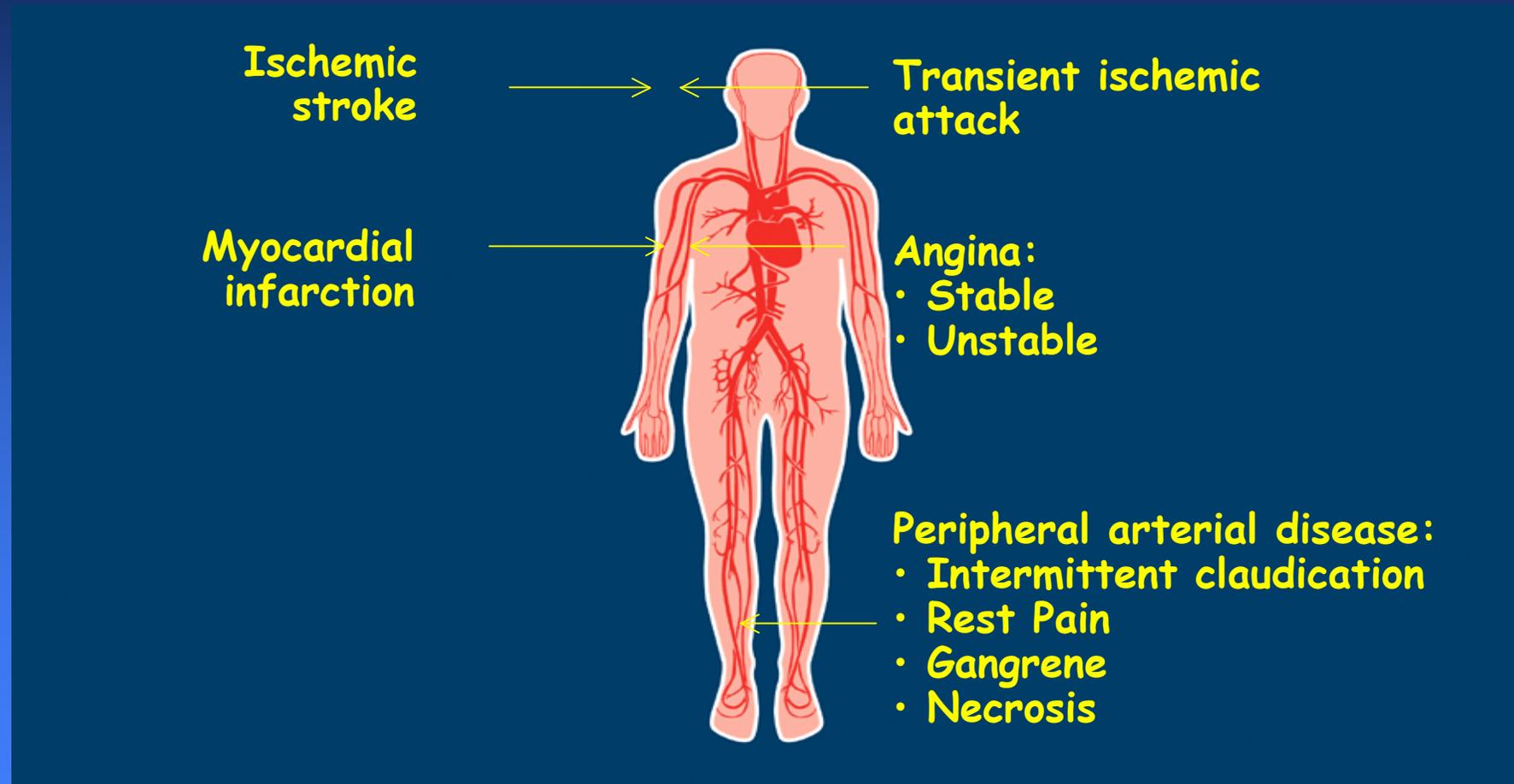
Embolization

Microvascular  
obstruction

Adapted from: Topol EJ, Yadav JS. *Circulation* 2000; 101: 570-80, and Falk E *et al.* *Circulation* 1995; 92: 657-71.

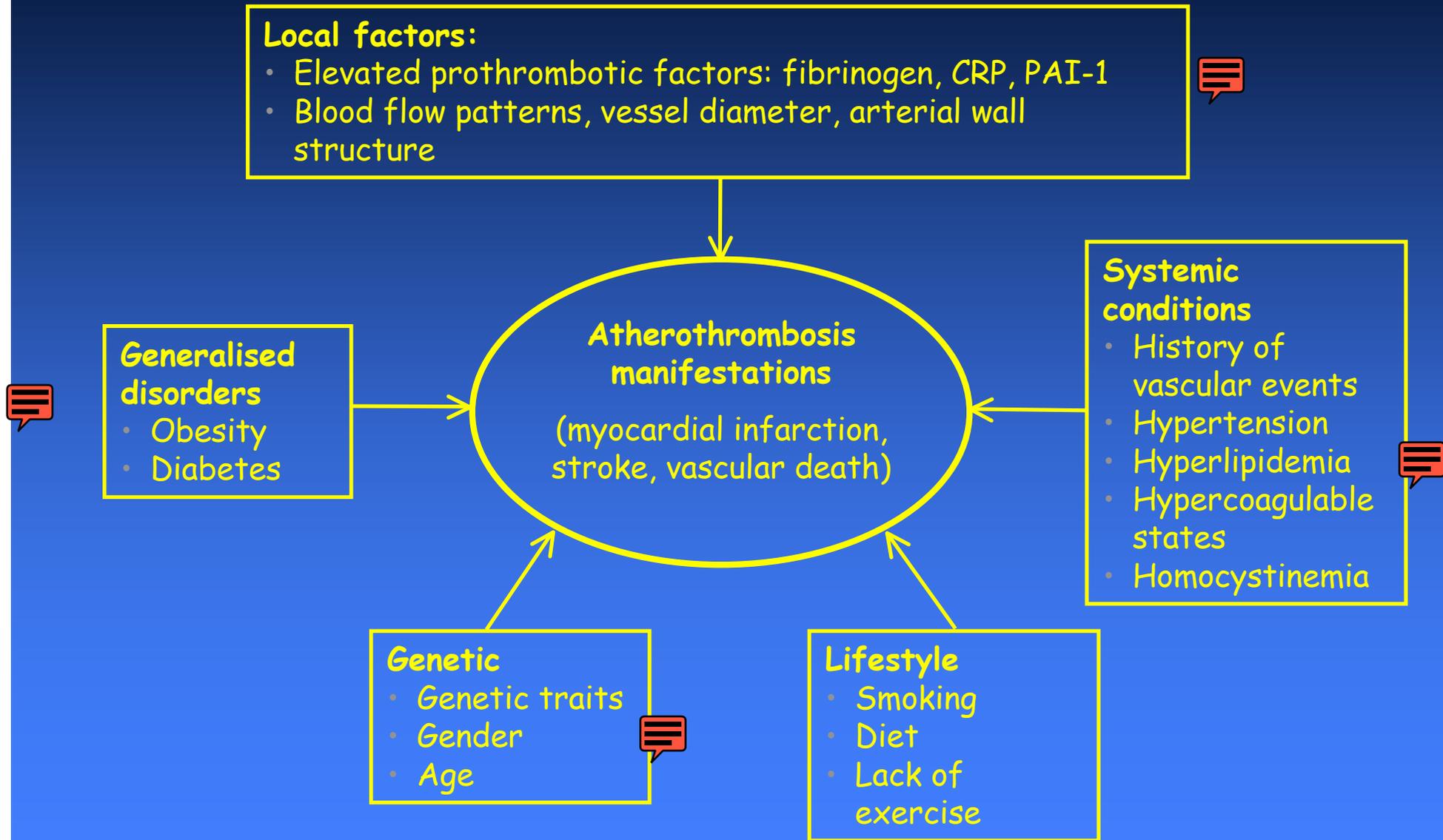
# Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis

---



Adapted from: Drouet L. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 1): 1-6.

# Identifying Those at Risk of Atherothrombosis<sup>1,2</sup>



# Epidemiology of Atherothrombotic Manifestations in the US

---

	Incidence	Prevalence
<b>Myocardial infarction</b>	0.65 million* <sup>1</sup>	7.5 million <sup>1</sup>
<b>Stroke</b>	0.5 million* <sup>1</sup>	4.6 million <sup>1</sup>
<b>Peripheral arterial disease</b>	Variable depending on population <sup>2</sup>	10.5 million <sup>†3</sup>

---

\*First attack only

†PAD patients in North America (USA and Canada): symptomatic (37.5%) and asymptomatic (62.5%)

1. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Facts: Statistical Update.

2. Ouriel K *et al. Lancet* 2001; 358: 1257-64. 3. Weitz JI *et al. Circulation* 1996; 94: 3026-49.

# Epidemiology of Atherothrombotic Manifestations in Europe<sup>1</sup>

**Incidence:** (number of events per 100,000 patients per year in 1997)\*

	<b>35-64 years</b> (men/women)	<b>75+ years</b> (men/women)
--	-----------------------------------	---------------------------------

## Myocardial infarction

European Mediterranean countries <sup>†</sup> (average):	163/26	991/811 
European Nordic countries <sup>‡</sup> (average):	290/86	1,666/1,327

## Ischemic stroke

European Mediterranean countries <sup>†</sup> (average):	148/51	1,486/1,264
European Nordic countries <sup>‡</sup> (average):	101/60	1,317/1,401

\*According to patient age, sex and country of origin

<sup>†</sup>Spain, Italy, France

<sup>‡</sup>UK, Germany, Netherlands

1. Guillot F, Moulard O. *Circulation* 1998; 98(abstr suppl 1): 1421.

# Increasing Worldwide\* Prevalence of Atherothrombotic Manifestations<sup>1</sup>

---

Prevalence*	2000	2005
Populations aged > 50 year old	205.0 million (↑5.1% since 1997)	222.2 million (↑13.9% since 1997)
Myocardial infarction	9.1 million (↑12.8% since 1997)	10.7 million (↑32.7% since 1997)
Ischemic stroke	7.1 million (↑11.8% since 1997)	8.4 million (↑31.6% since 1997)

---

\*Projected populations of people aged over 50 years, and estimated prevalence of myocardial infarction and ischemic stroke cumulated in 14 countries: Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, UK, USA

1. Guillot F, Moulard O. *Circulation* 1998; 98(abstr suppl 1): 1421.

# Hypertension Artérielle

---

Au niveau mondial :

Estimations publiées par l'OMS

En 2005 : 25% de la population adulte

- 1 milliard d'hypertendus

  - 35% dans les pays développés

  - 65% dans les pays en voie de développement

En 2025 : 29,2% de la population adulte

- 1,55 milliard d'hypertendus

En France :

- 14,4 millions d'hypertendus

# Hypertension Artérielle

---

En France :

- 14,4 millions de personnes

6,8 millions d'hypertendus non traités

7,6 millions d'hypertendus traités

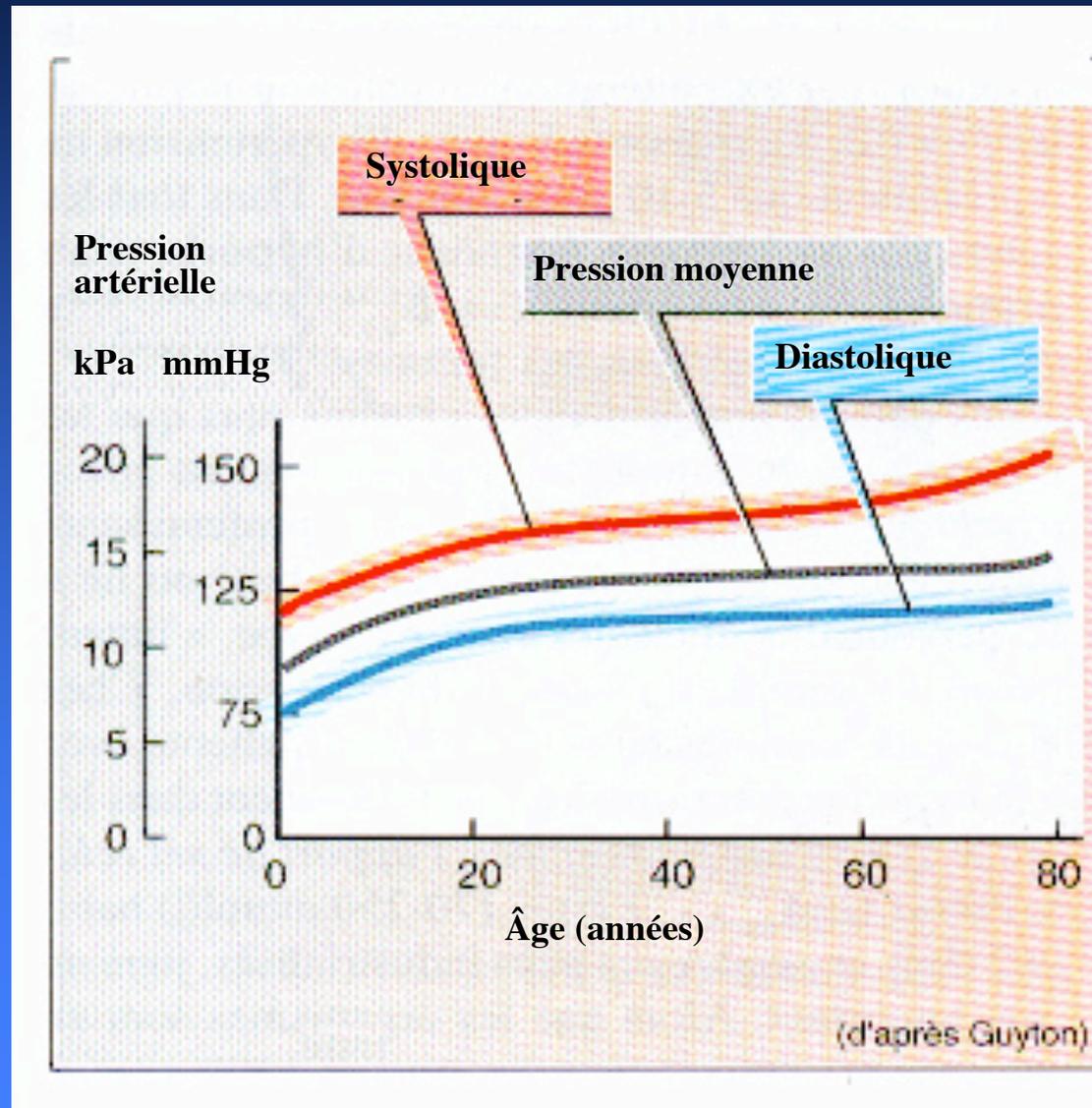
1/3 atteint l'objectif tensionnel

2/3 en dessous de l'objectif tensionnel

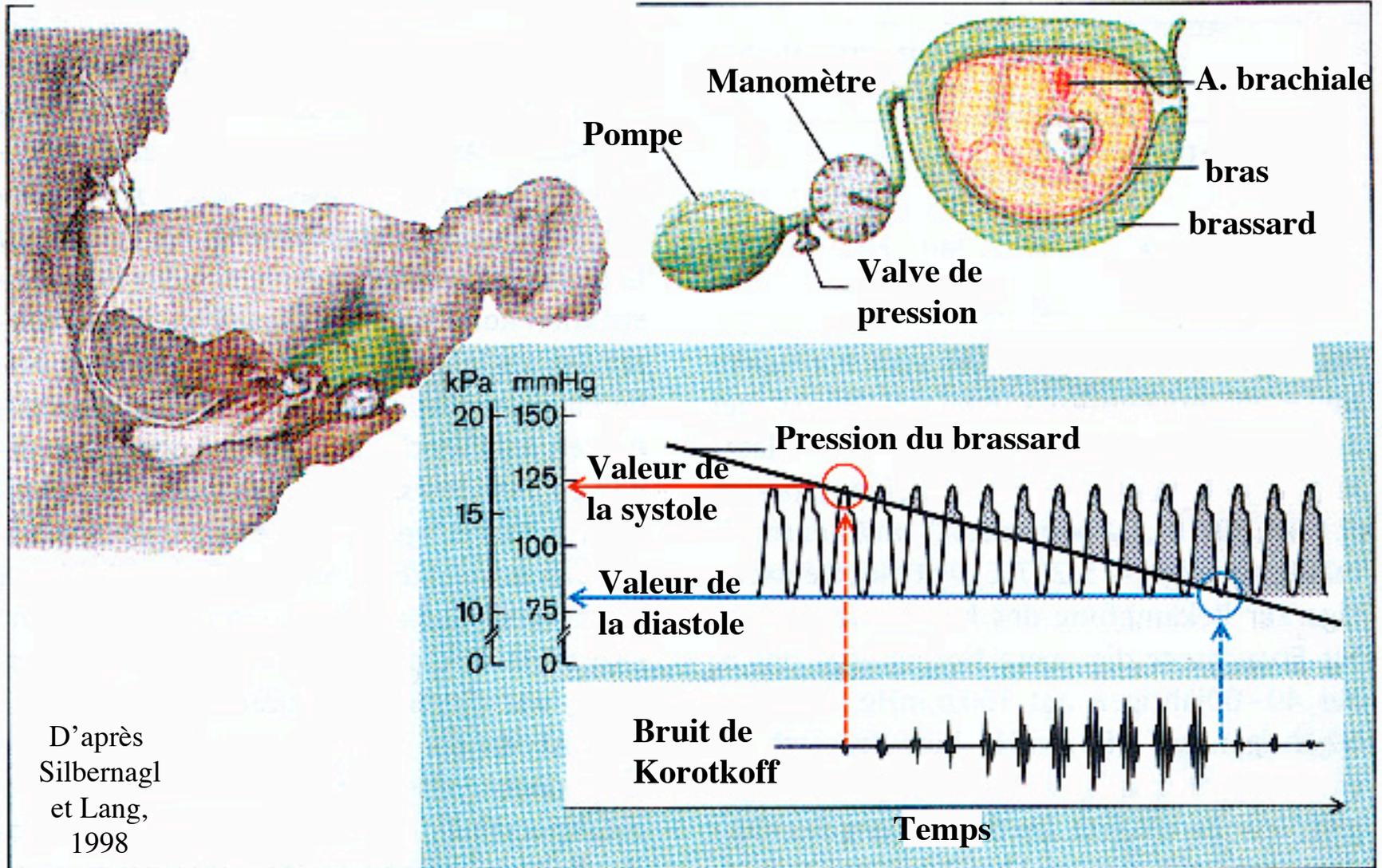
# L'Hypertension Artérielle

Classification de la pression artérielle chez l'adulte selon l'OMS		
Catégorie	Systolique (mmHg)	Diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	et < 80
Normale	< 130	et < 85
Normale haute	130 - 139	et 85 - 89
Hypertension		
Grade 1	140 - 159	ou 90 - 99
Grade 2	160 - 179	ou 100 - 109
Grade 3	> 180	ou > 110

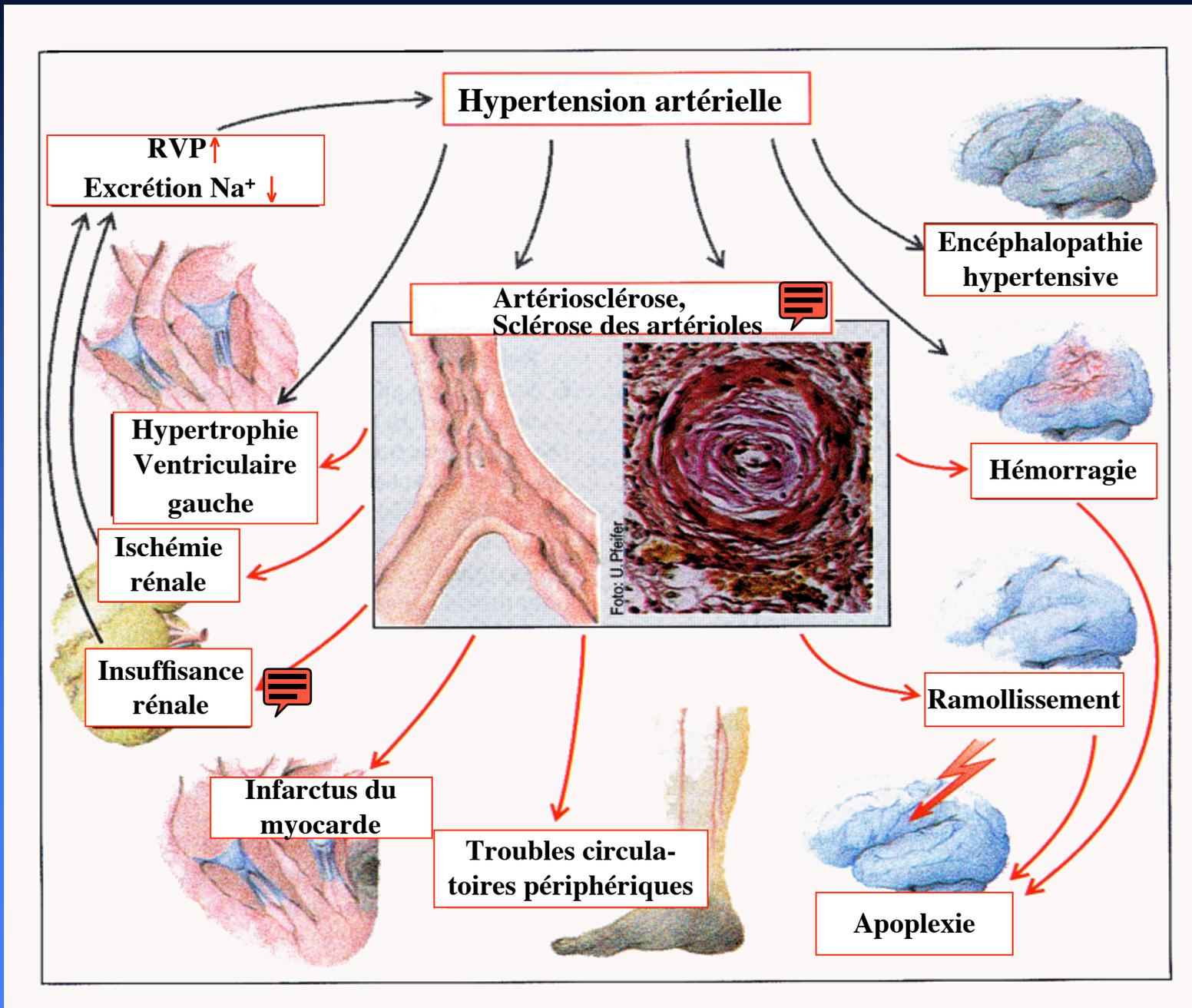
# Evolution de la Pression Artérielle avec l'âge



# Mesure de la Pression Artérielle d'après Riva-Rocci

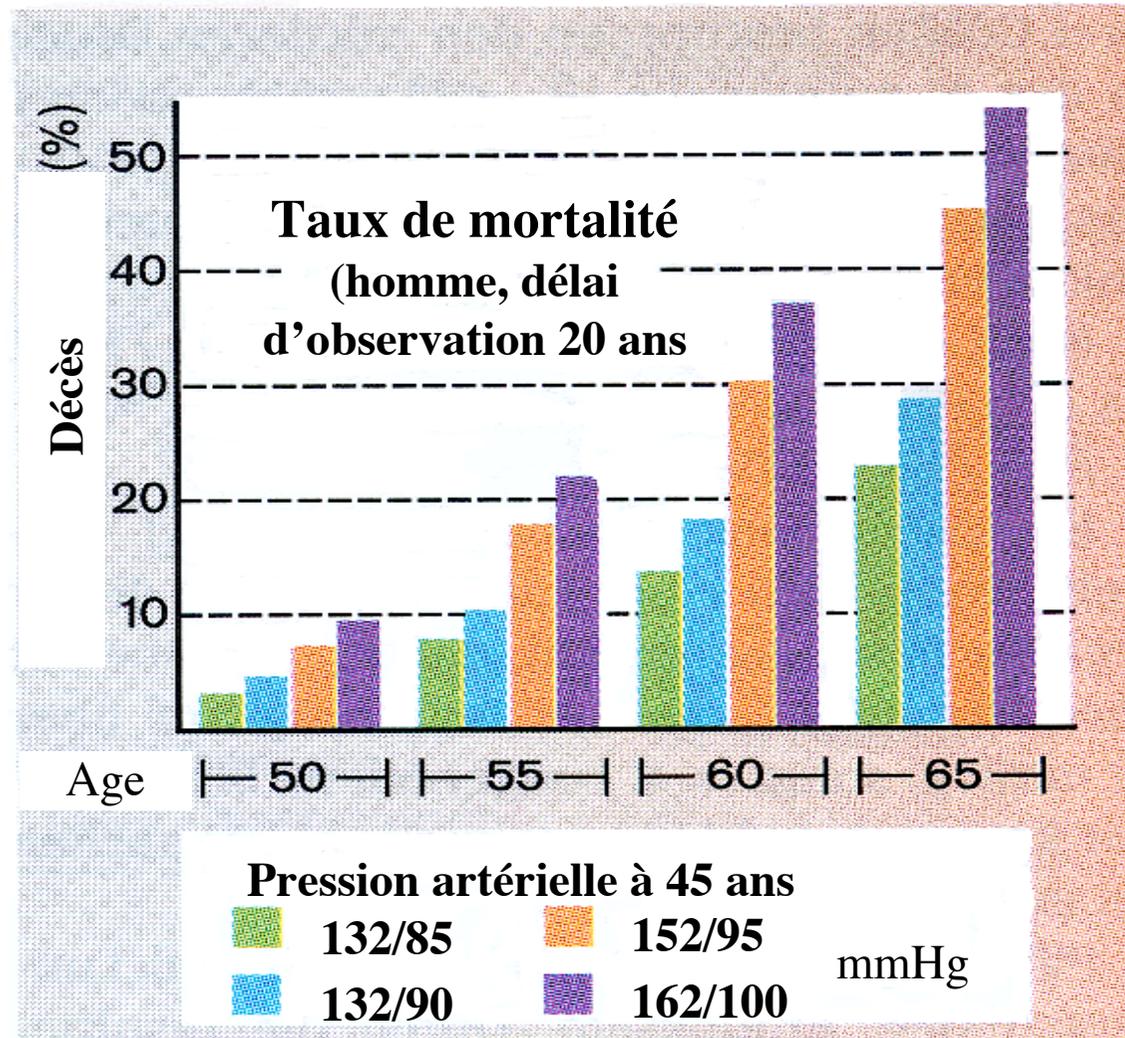


# Conséquences de l'Hypertension Artérielle



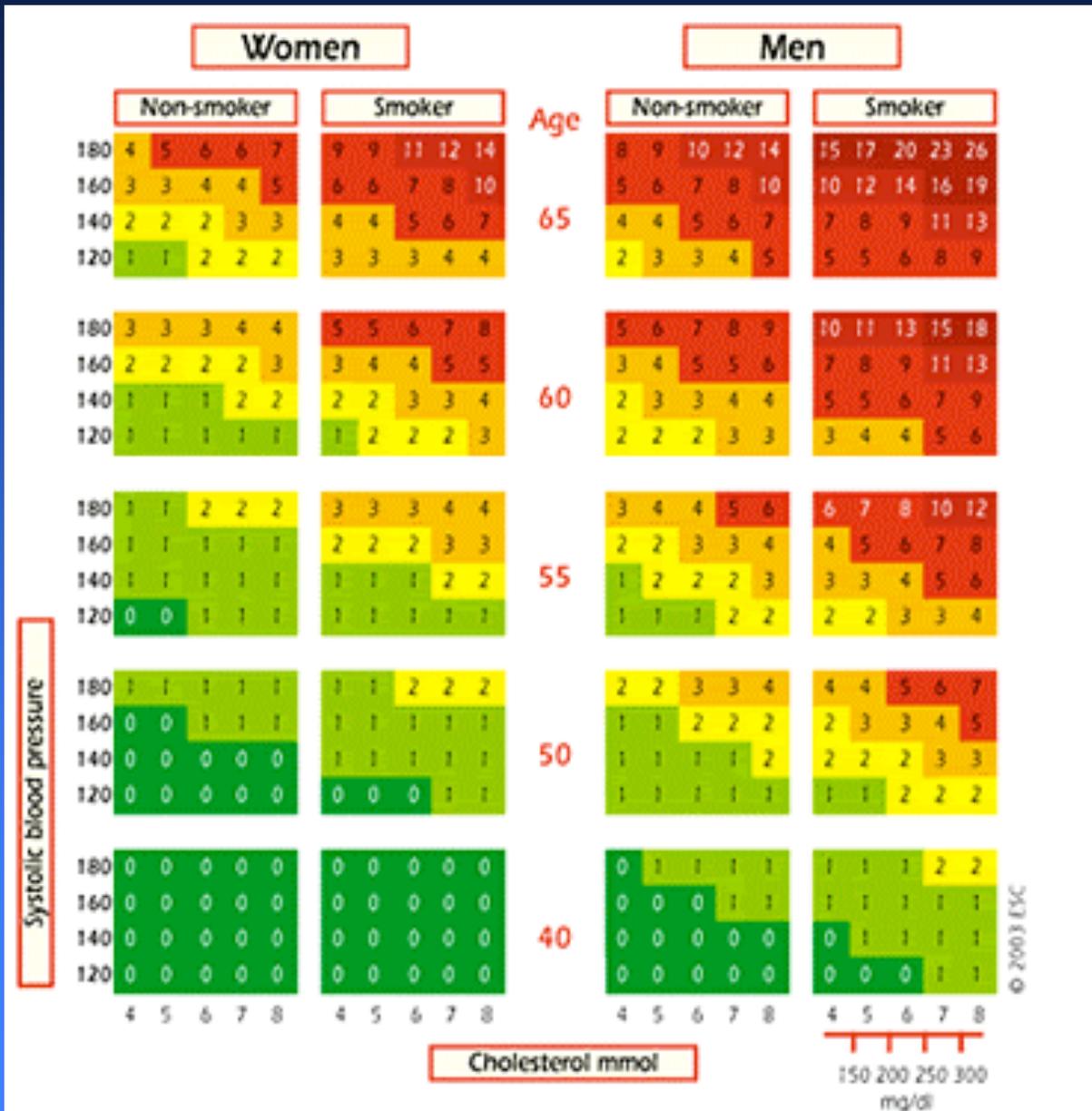
D'après  
Silbernagl  
et Lang,  
1998

# Taux de Mortalité et Hypertension Artérielle



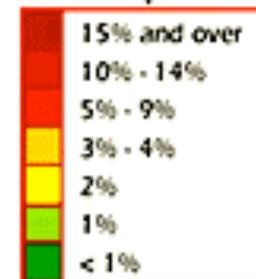
D'après  
Silbernagl  
et Lang,  
1998

# Critères SCORE : Risque de maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans



Europe:  
Pays à risque faible  
(Belgique, France, Grèce, Italie,  
Luxembourg, Espagne, Suisse,  
et Portugal)

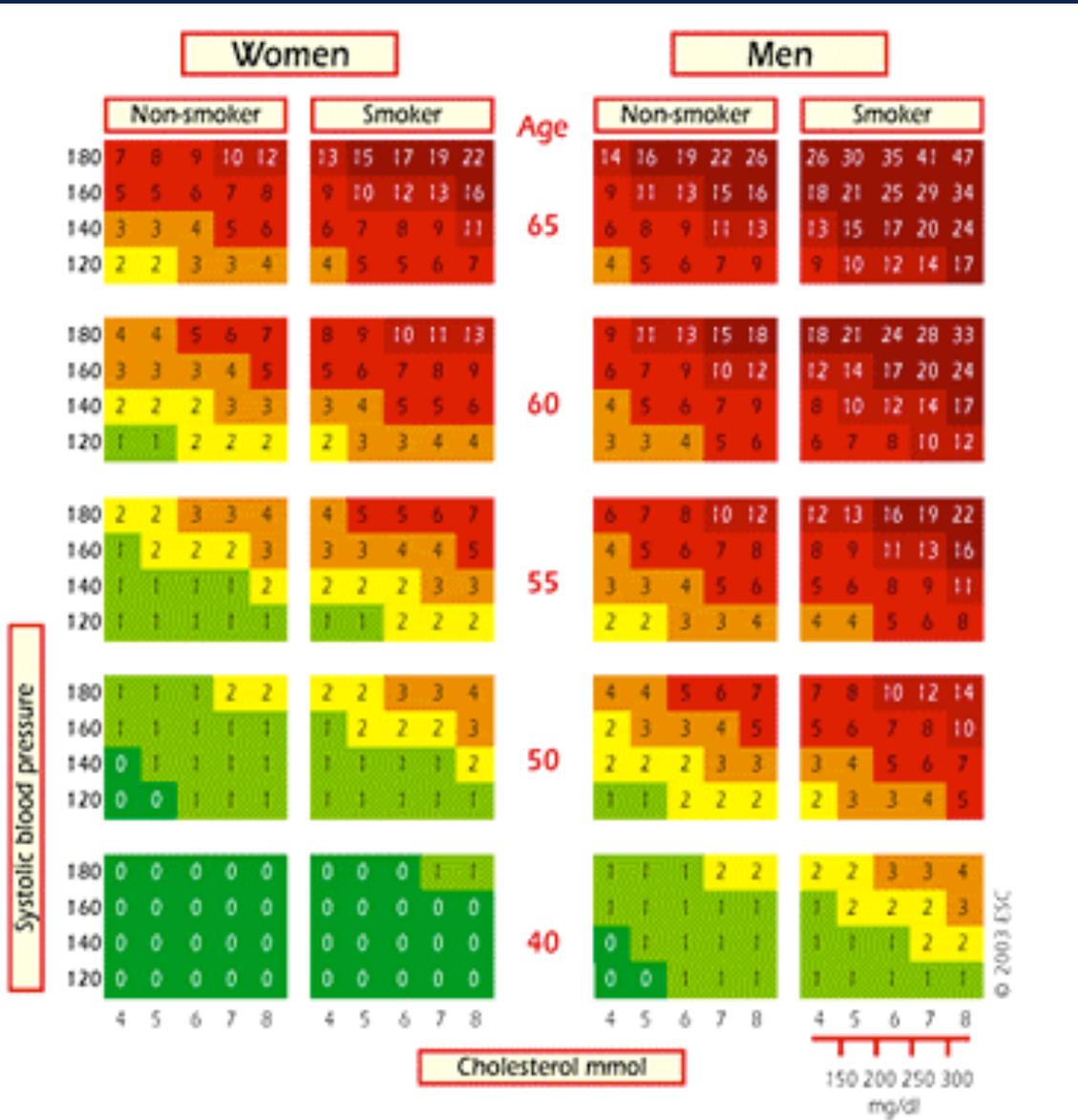
SCORE



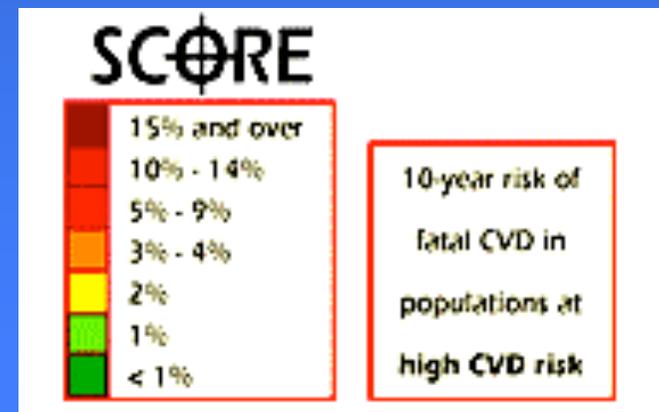
10-year risk of  
fatal CVD in  
populations at  
low CVD risk



# Critères SCORE : Risque de maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans



Europe:  
Pays à risque élevé



# Évaluation du risque cardio-vasculaire

## Pression artérielle (mmHg)

	<b>Grade 1</b> PAS: 140-159 PAD: 90-99	<b>Grade 2</b> PAS: 160-179 PAD: 100-109	<b>Grade 3</b> PAS: >180 PAD: >110
<b>I- Aucun autre facteur de risque</b>	<b>Faible risque</b>	<b>Risque moyen</b>	<b>Risque élevé</b>
<b>II - 1 à 2 facteurs de risque</b>	<b>Risque moyen</b>	<b>Risque moyen</b>	<b>Risque élevé</b>
<b>III - 3 facteurs de Risque ou plus ou atteinte d'un organe cible ou diabète</b>	<b>Risque élevé</b>	<b>Risque élevé</b>	<b>Risque élevé</b>

**Faible risque:** probabilité de survenue d'une maladie cardiovasculaire dans les 10 ans <15 %

**Risque moyen:** probabilité de survenue d'une maladie cardiovasculaire dans les 10 ans de 15 à 20 %

**Risque élevé:** probabilité de survenue d'une maladie cardiovasculaire dans les 10 ans >20 %

D'après ANAES 2000

# Initiation d'un traitement antihypertenseur

Tabl. 4 - Initiation d'un traitement antihypertenseur

Autres facteurs de risque et antécédents médicaux	Pression artérielle (mmHg)				
	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	Grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	Grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	Grade 3 PAS $\geq$ 180 ou PAD $\geq$ 110
Aucun autre facteur de risque	Pas d'intervention sur la PA	Pas d'intervention sur la PA	Règles hygiéno-diététiques pendant plusieurs mois, puis traitement médicamenteux, si le patient préfère et dispose des moyens financiers	Règles hygiéno-diététiques pendant plusieurs mois, puis traitement médicamenteux	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques
Un ou deux FDR	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques pendant plusieurs mois, puis traitement médicamenteux	Règles hygiéno-diététiques pendant plusieurs mois, puis traitement médicamenteux	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques
Trois FDR ou plus, AOC ou diabète	Règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques
Pathologies associées	Traitement médicamenteux et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques	Traitement médicamenteux immédiat et règles hygiéno-diététiques

Pathologies associées ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AOC : atteinte des organes cibles.



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

---

## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

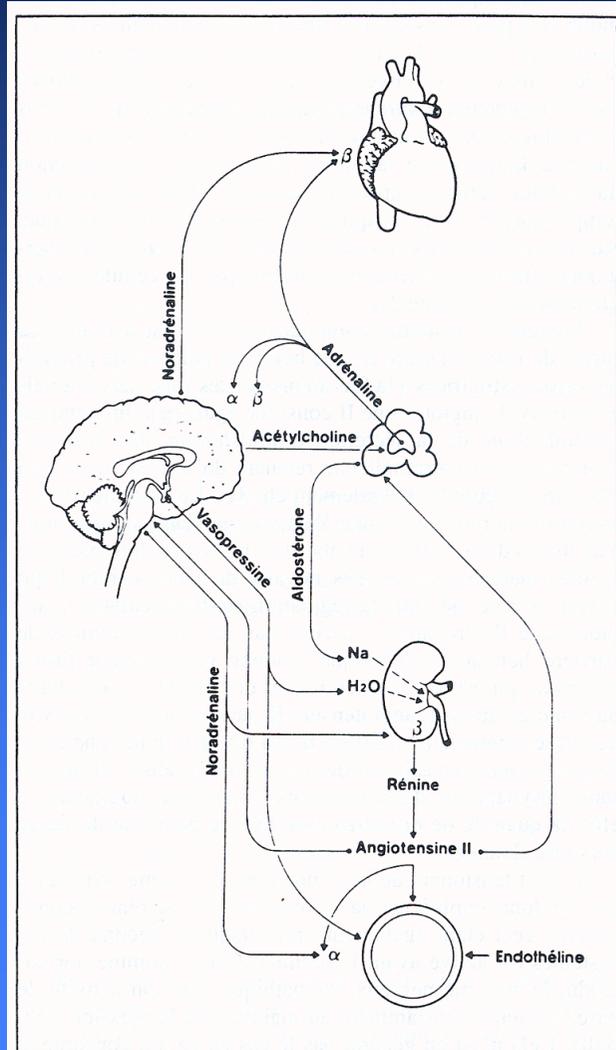
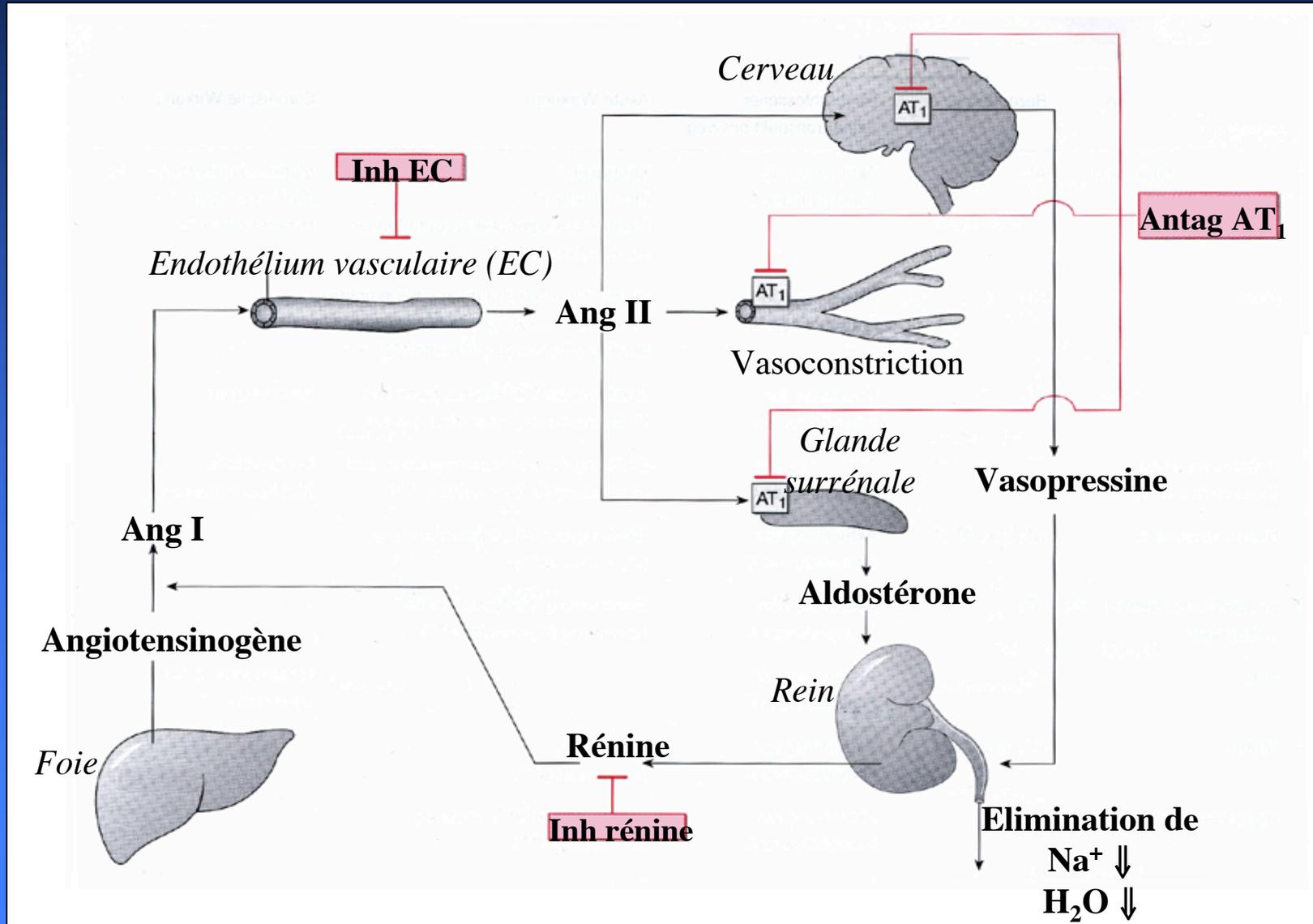


Figure 1. Systèmes vasopresseurs jouant un rôle dans la régulation cardiovasculaire.

# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



D'après Förstermann, 1998

## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine

### 1.1. L'angiotensinogène

- alpha2 globuline synthétisée par le foie
- 452 aa
- seul substrat connu de la rénine
- qté supérieure à celle de la rénine
- production est augmentée par
  - corticoïdes
  - hormones thyroïdiennes
  - estrogènes
  - l'inhibition de l'ECA





# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

---

1. Physiologie du système rénine-angiotensine
  - 1.1. L'angiotensinogène
  - 1.2. La rénine

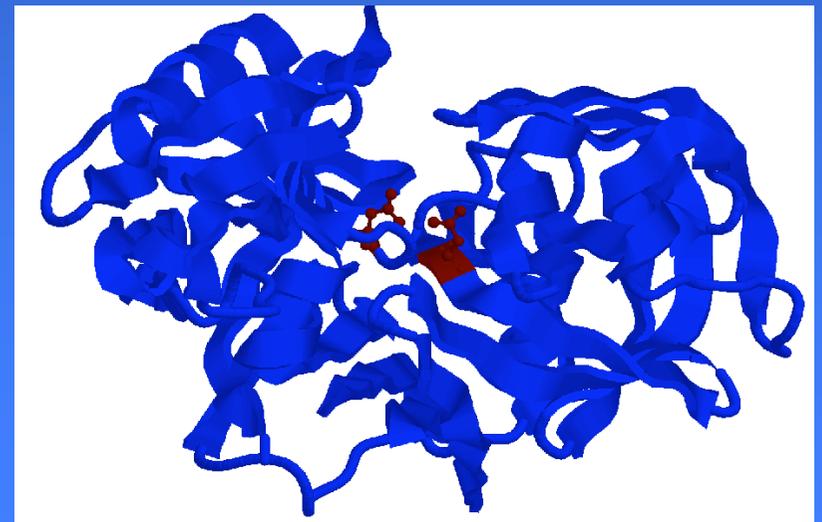
# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



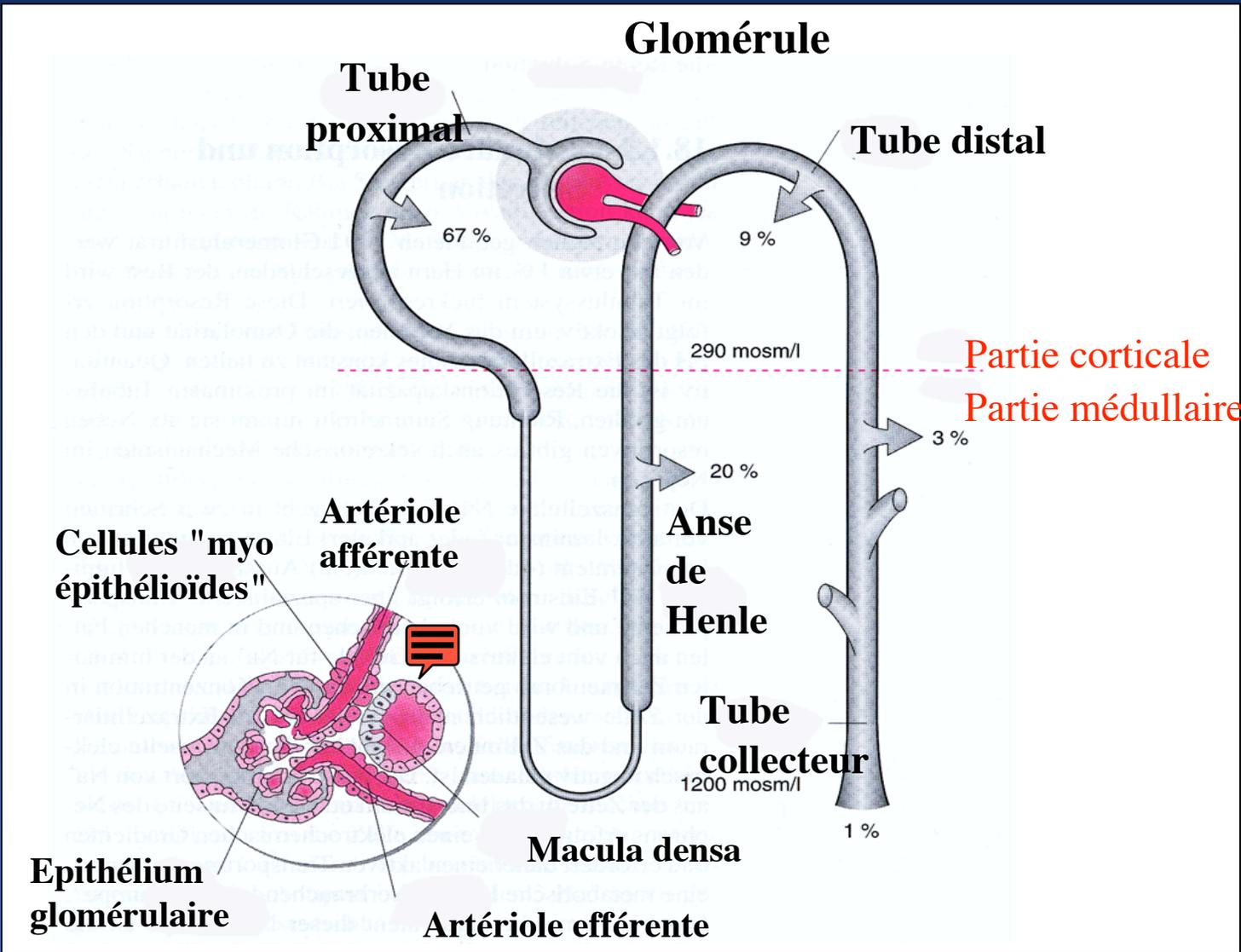
*La réaction catalysée par la rénine est l'étape limitante du SRAA*

## Rénine:

- Découverte en 1898 par Tigerstedt et Bergmann
- Protéine 37 kDa, 340 acides aminés
- Synthèse par les cellules à rénine de l'appareil juxta-glomérulaire



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



D'après Turnheim, 1998

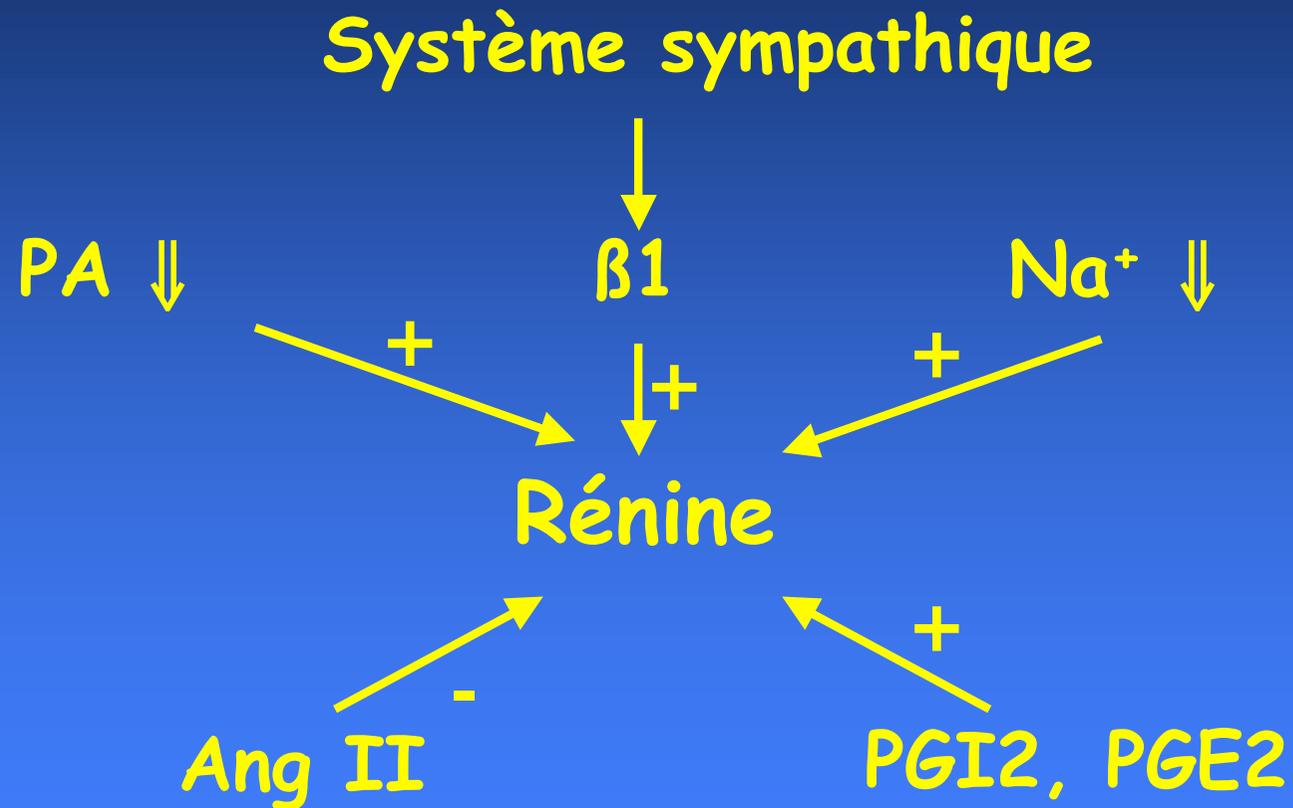
Appareil juxta-glomérulaire:  
(cellules myoépithélioïdes)

Préprorénine

→  
prorénine

→  
Rénine  
(granule de stockage  
Sans activité biologique)

# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine

1.1. L'angiotensinogène

1.2. La rénine

1.3. L'angiotensine I

- décapeptide sans activité biologique

## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine

1.1. L'angiotensinogène

1.2. La rénine

1.3. L'angiotensine I

1.4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine

## Enzyme de conversion (EC)



## Enzyme de conversion (EC)

- *carboxypeptidase*
- *atome de zinc dans le site catalytique*
- *forme membranaire, circulante, testiculaire*

## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine

1.1. L'angiotensinogène

1.2. La rénine

1.3. L'angiotensine I

1.4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine

1.5. L'angiotensine II

# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

## Angiotensine II

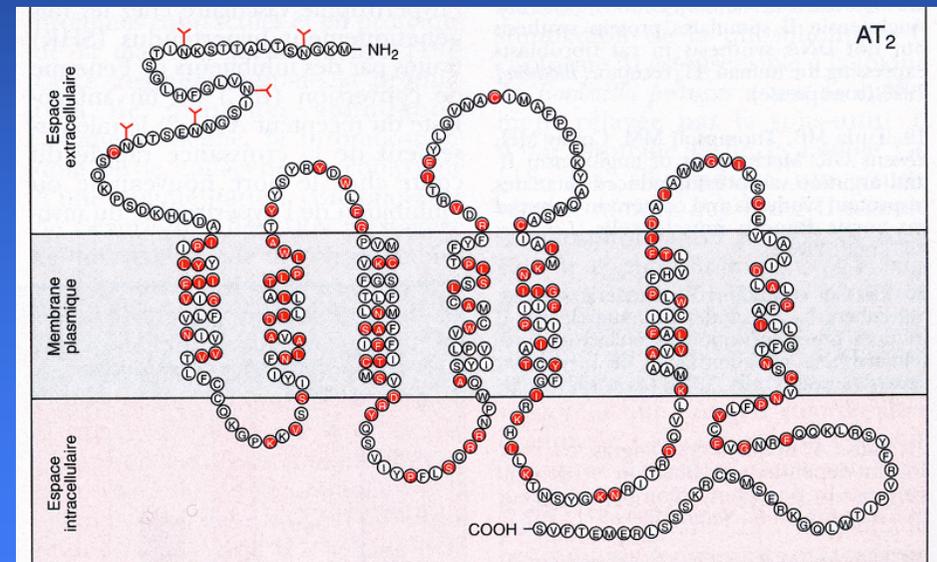
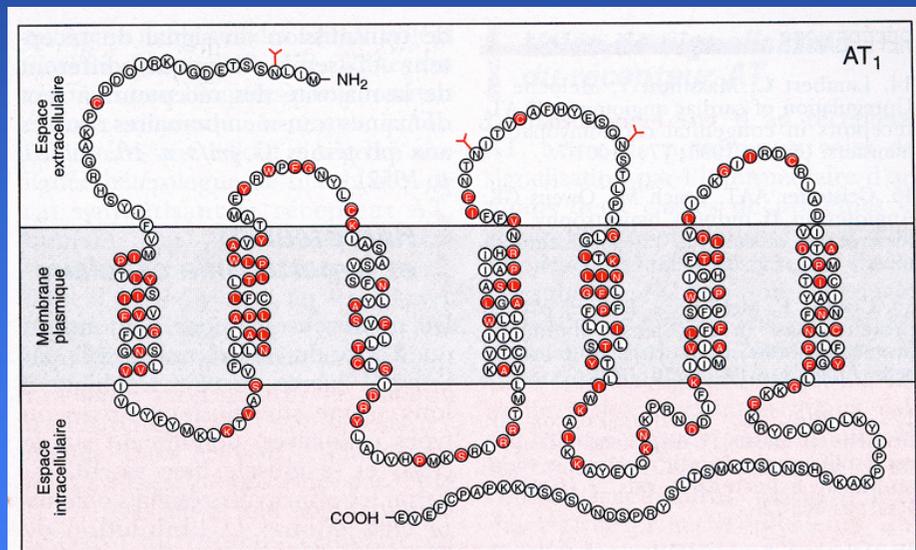


Figure 1. **Structure primaire et représentation schématique des récepteurs de l'Ang II.** Les séquences humaines des sous-types AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> des récepteurs de l'Ang II sont présentées. Les résidus identiques entre les deux protéines sont indiqués par des cercles rouges. Les sites de N-glycosylation sont représentés par le signe Y (en rouge).

# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Tableau I

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES  
DES SOUS-TYPES DE RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II

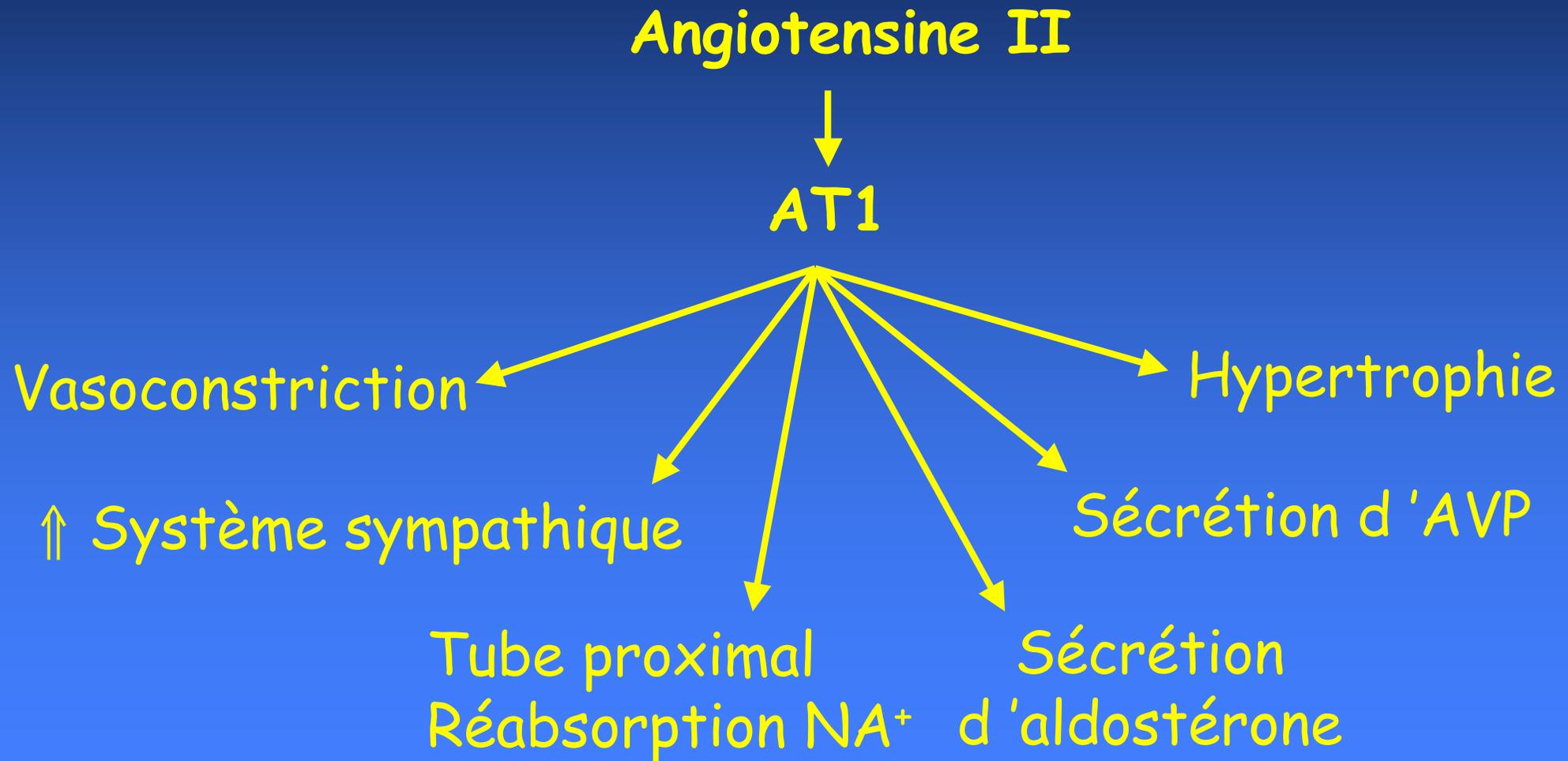
	AT <sub>1</sub>	AT <sub>2</sub>
Ordre de puissance	Saralazine > All > Alll	Alll ≥ All ≥ Saralazine
Antagonistes sélectifs	Losartan (DuP 753); EXP3174; DuP 532; L-158809; SK&F 108566; GR117289; TCV-166	PD123177; PD123319; PD121981; PD124125
Effets des agents réducteurs	Inactivation	Augmentation
Couplage aux protéines G	Oui	Oui/Non
Voies de signalisation	↓Adénylyl cyclase ↑PLC ↑PLA <sub>2</sub> ↑PLD ↑Phosphorylation de tyrosine	↓GMPc ↑PLA <sub>2</sub> ↑↓Tyrosine phosphatase
Structure	359 acides aminés 7 domaines transmembranaires	363 acides aminés, 7 domaines transmembranaires
Masse moléculaire	≈ 60 kDa	≈ 70 kDa



All = angiotensine II; Alll = angiotensine III.

Chassagne et al.,  
m/s n°12, vol 12, 1996

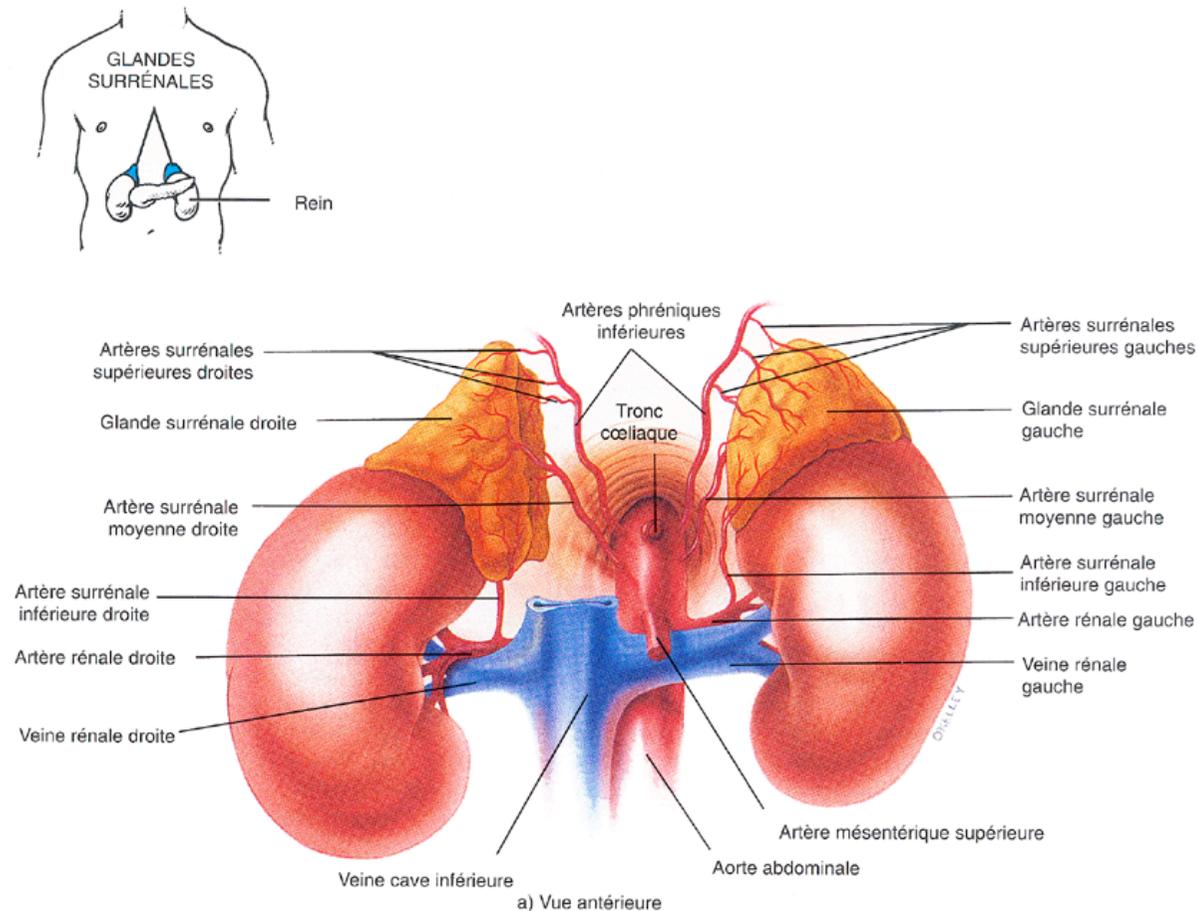
# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

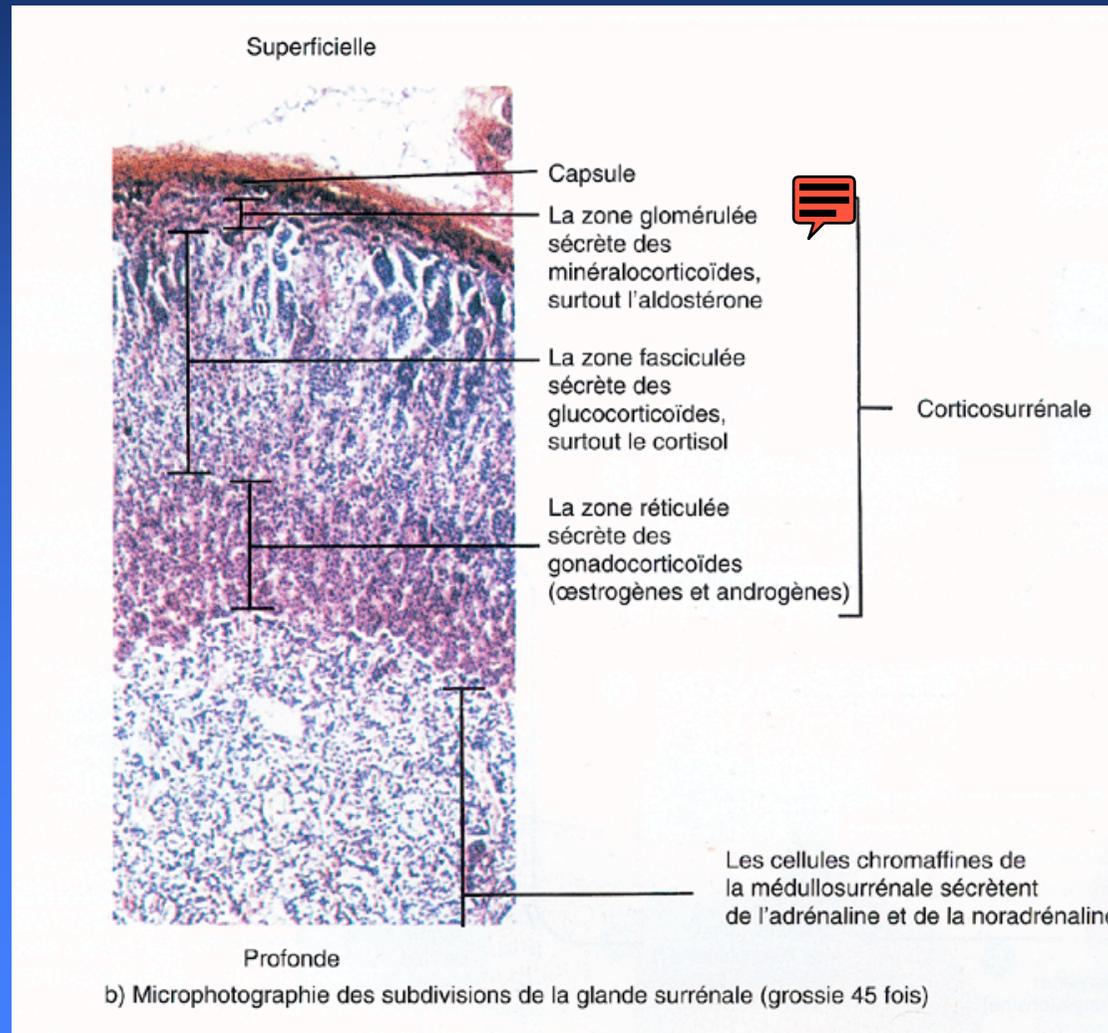
## Biosynthèse de l'aldostérone

**FIGURE 18.19** Emplacement, irrigation sanguine et histologie des glandes surrénales.



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

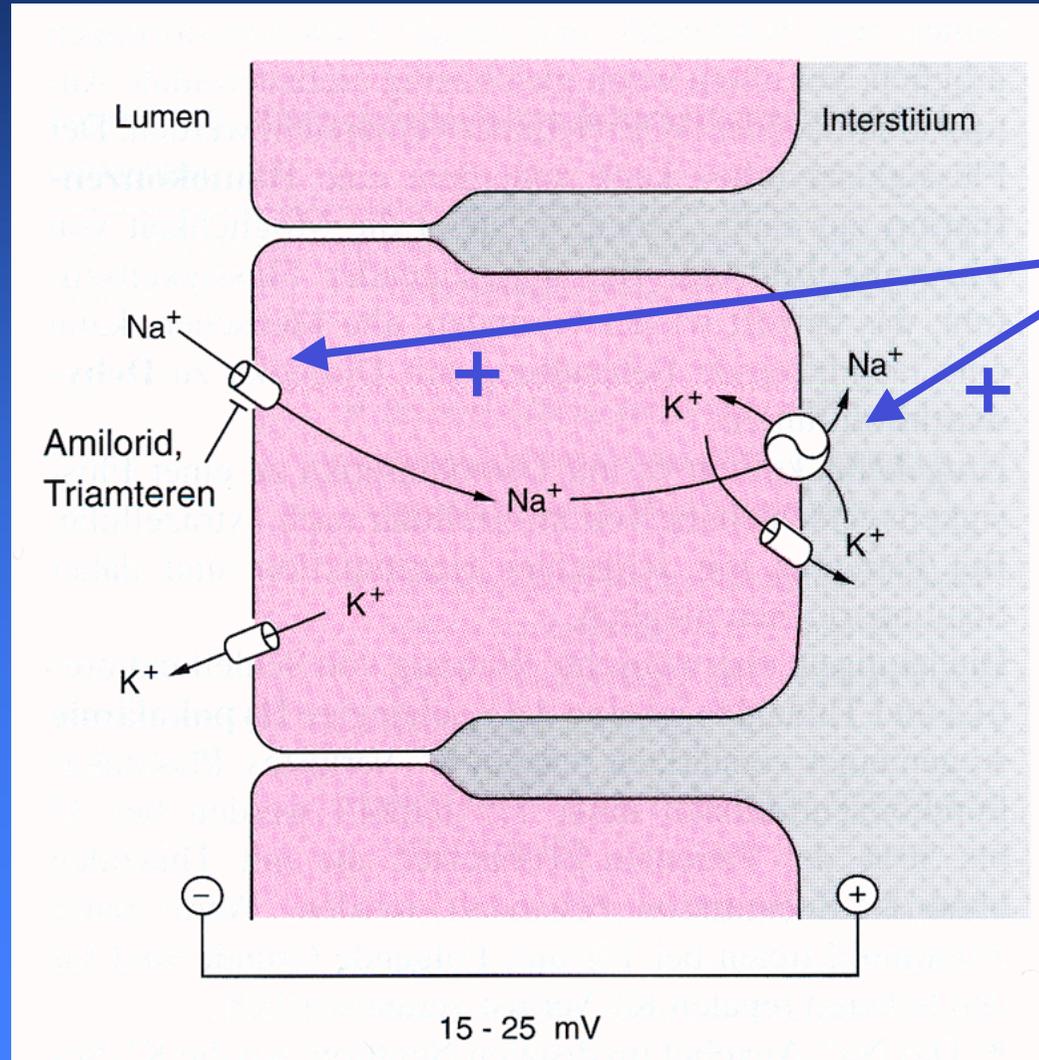
## Biosynthèse de l'aldostérone



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

## Mécanisme d'action de l'aldostérone

Tube distal et tube collecteur rénal



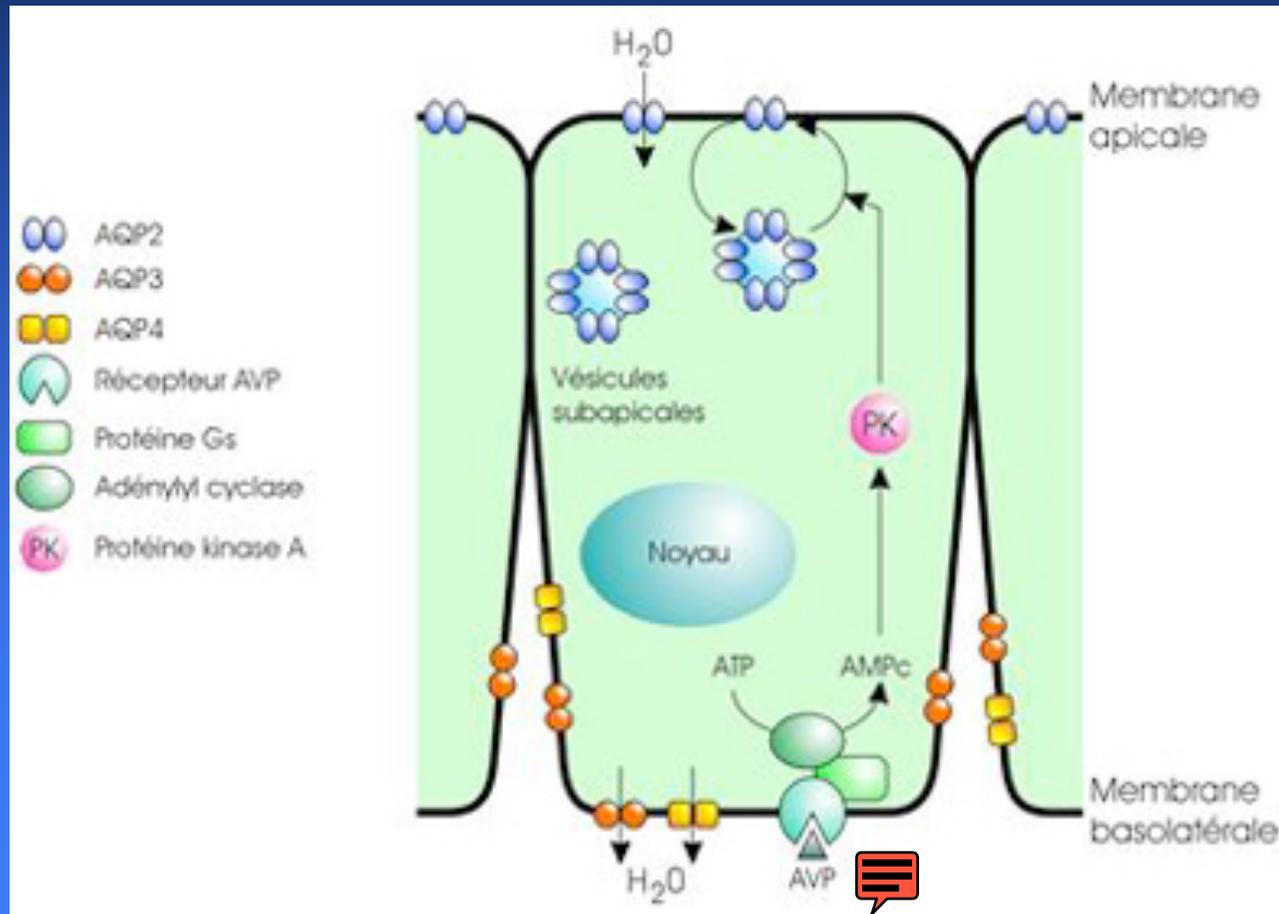
Aldostérone



# Systeme Rénine-Angiotensine-Aldostérone

## Arg-vasopressine (hormone antidiurétique)

Tube distal et tube collecteur rénal



## 1. Physiologie du système rénine-angiotensine

1.1. L'angiotensinogène

1.2. La rénine

1.3. L'angiotensine I

1.4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine

1.5. L'angiotensine II

1.6. L'angiotensine III

## *Aminopeptidase A*

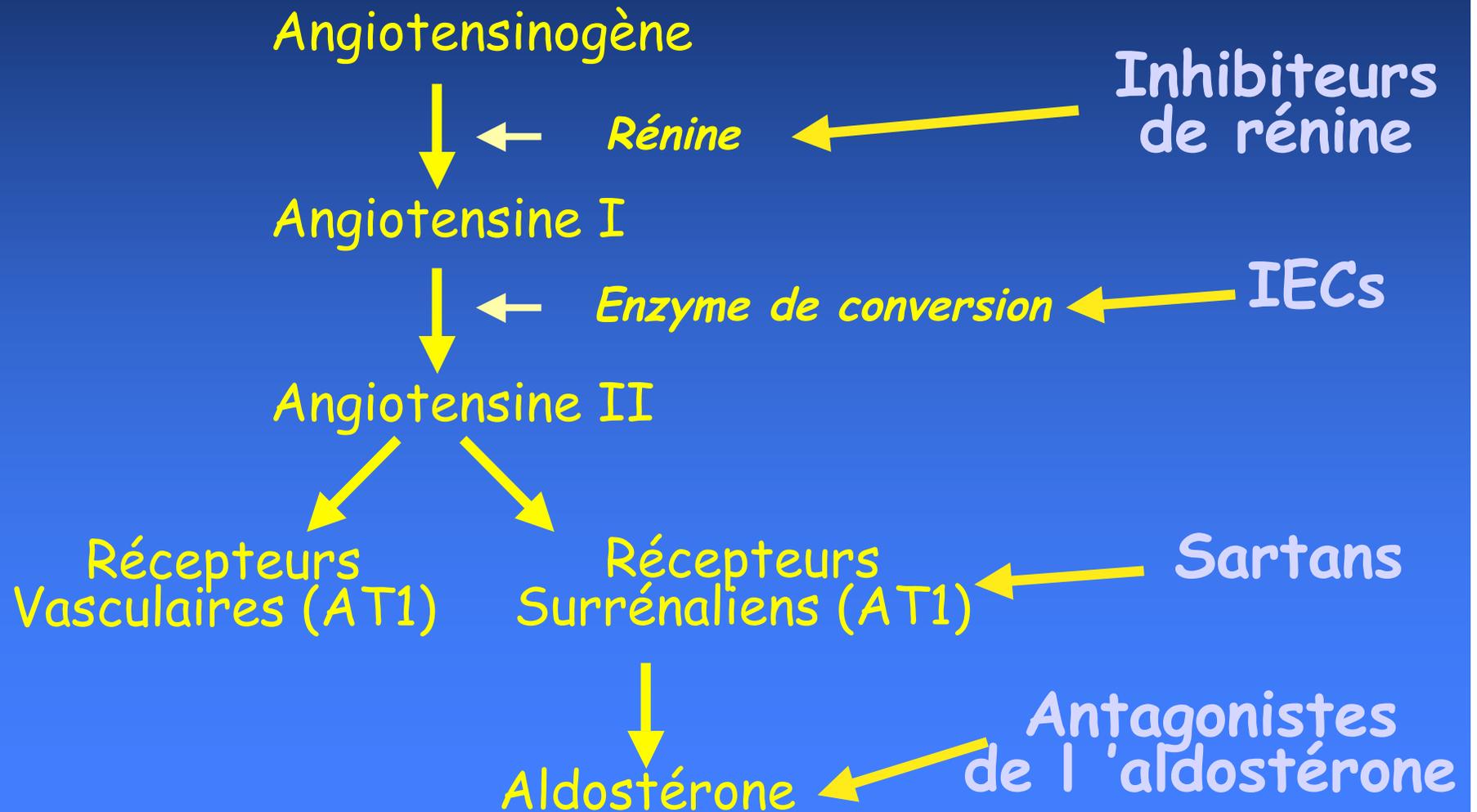
Angiotensine II  $\longrightarrow$  Angiotensine III  
(vasoconstricteur)



## *Aminopeptidase N*

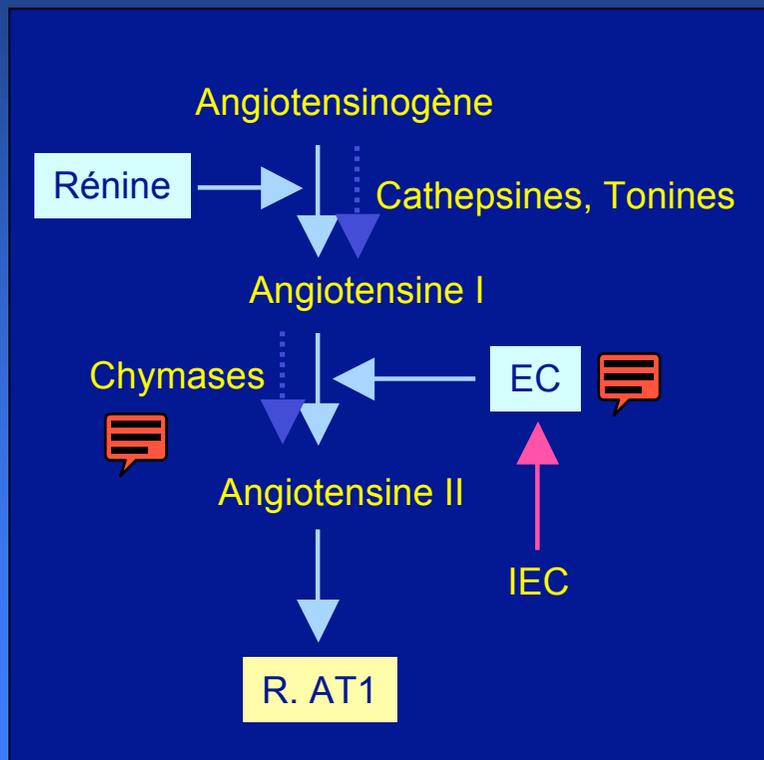
Angiotensine III  $\longrightarrow$  Angiotensine IV  
(biologiquement inactif)

# Système Rénine-Angiotensine II



# Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECs)

## Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)



- Faux substrats occupant le site actif de l'enzyme
- Manque de spécificité : bradykinine, substance P, enképhalines
- Ils réduisent la production d'Ang II
- Voies de conversion alternatives
- Effet indésirable : toux sèche
- Concentration rénine plasmatique ↗  
Activité rénine plasmatique ↗

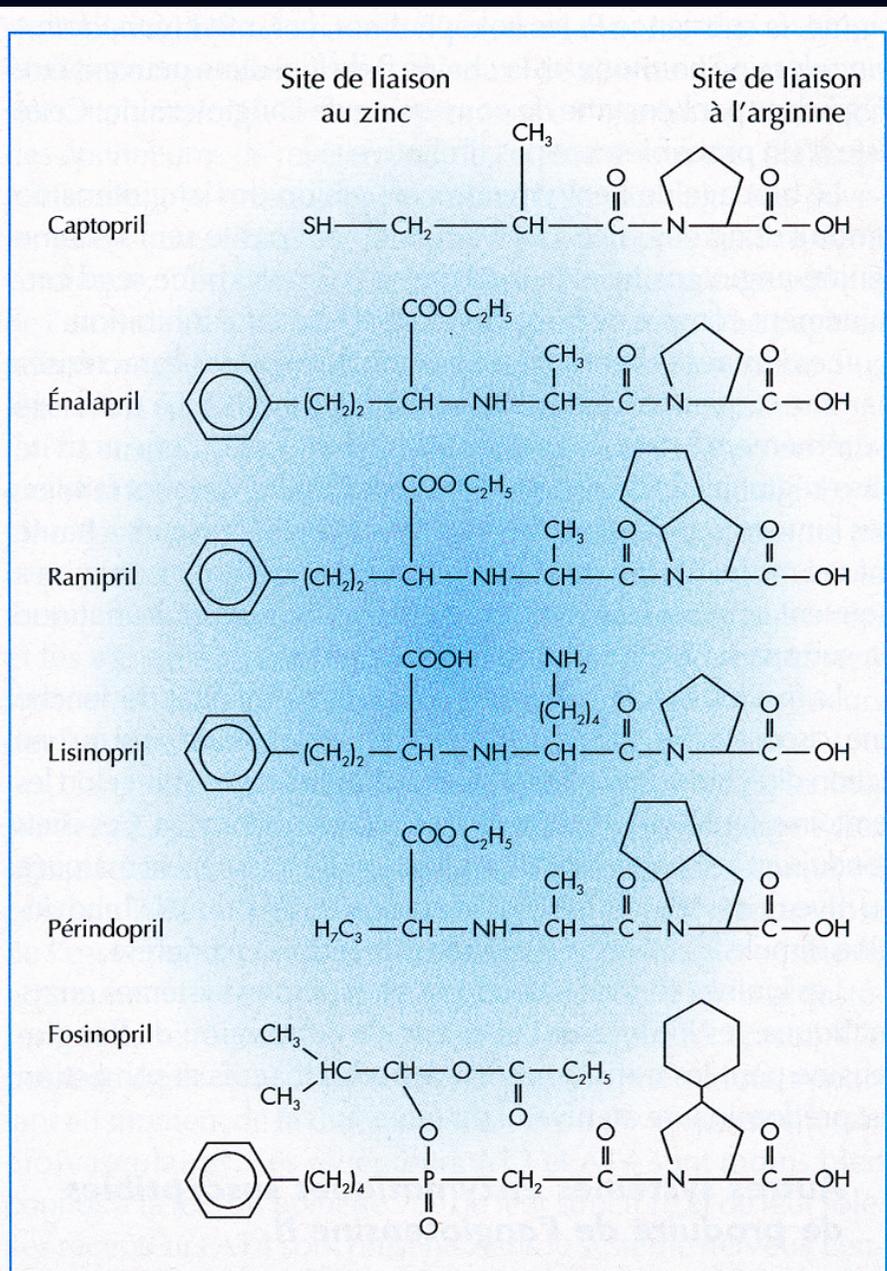


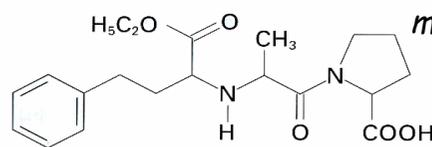
Figure 2. Formules de quelques inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

## Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECs)

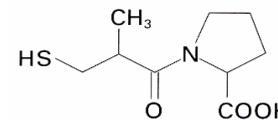
# Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Site de liaison au zinc      Site de liaison à l'arginine

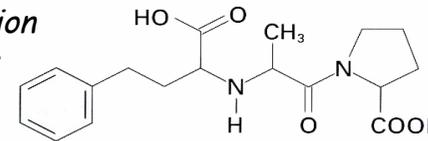
**Enalapril**  
**(Renitec®)**



**Captopril**  
**(Lopril®)**

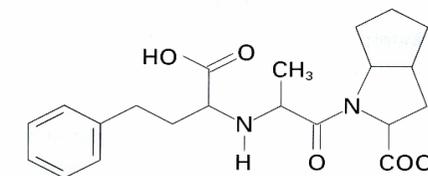
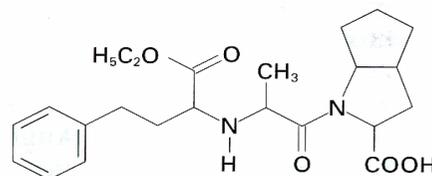


*métabolisation hépatique*



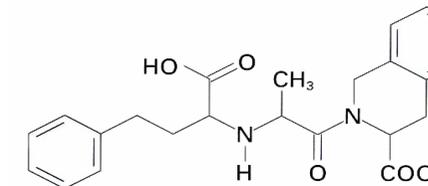
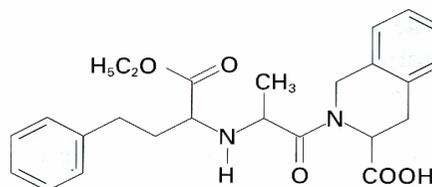
**Enalaprilat**

**Ramipril**  
**(Triatec®)**



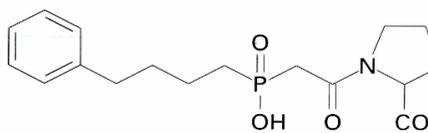
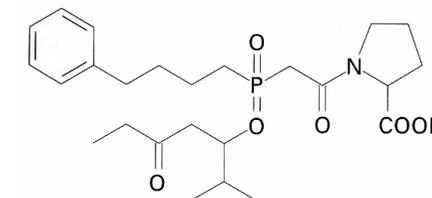
**Ramiprilat**

**Quinapril**  
**(Acuitel®)**



**Quinaprilat**

**Fosinopril**  
**(Fozitec®)**



**Fosinoprilat**

# Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

---

**Imidapril**  
**(Tanatril®)**

**Lisinopril**  
**(Prinivil®)**

**Périndopril**  
**(Coversyl®)**

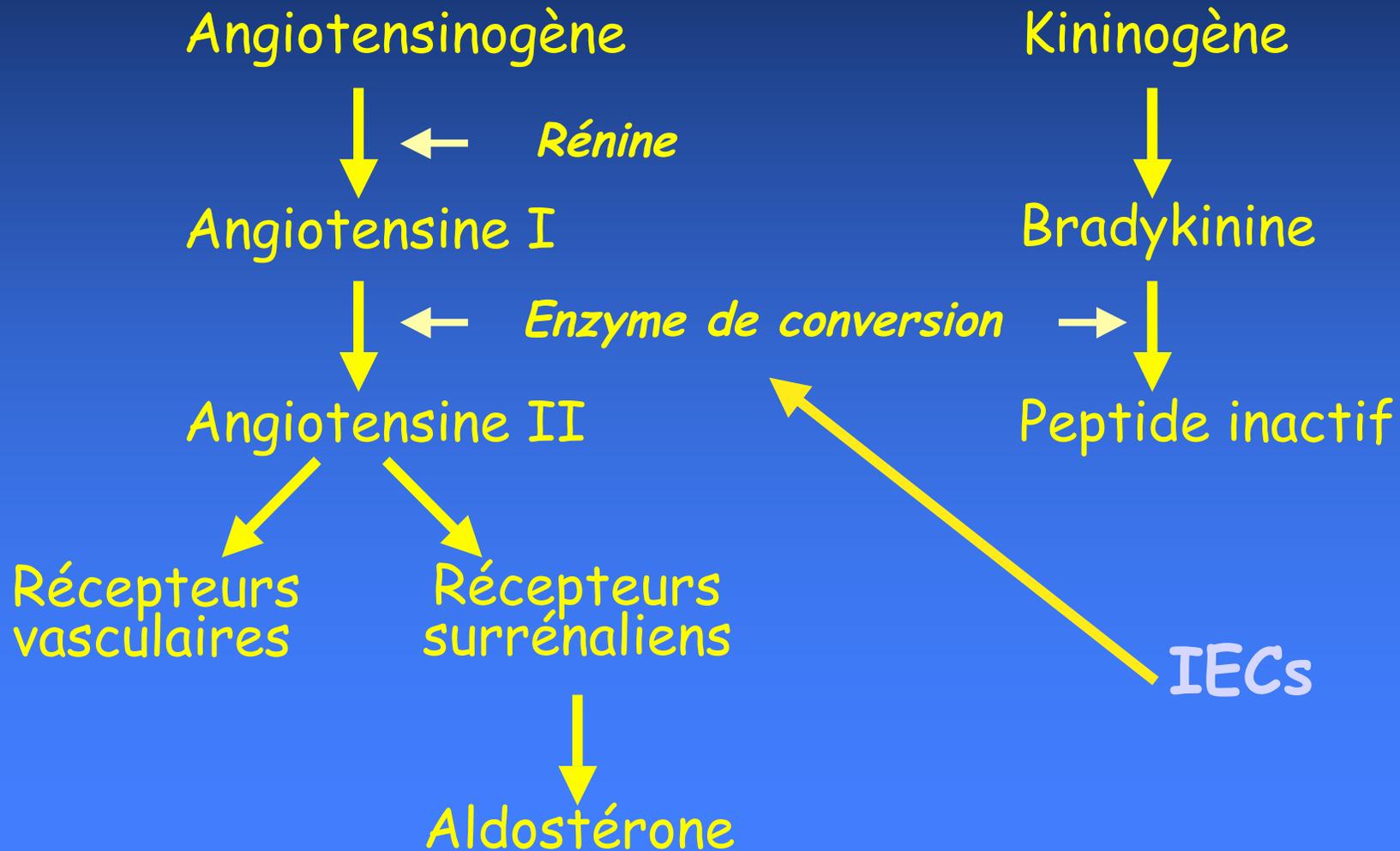
**Bénazépril**  
**(Cibacène®)**

**Trandolapril**  
**(Odrik®)**

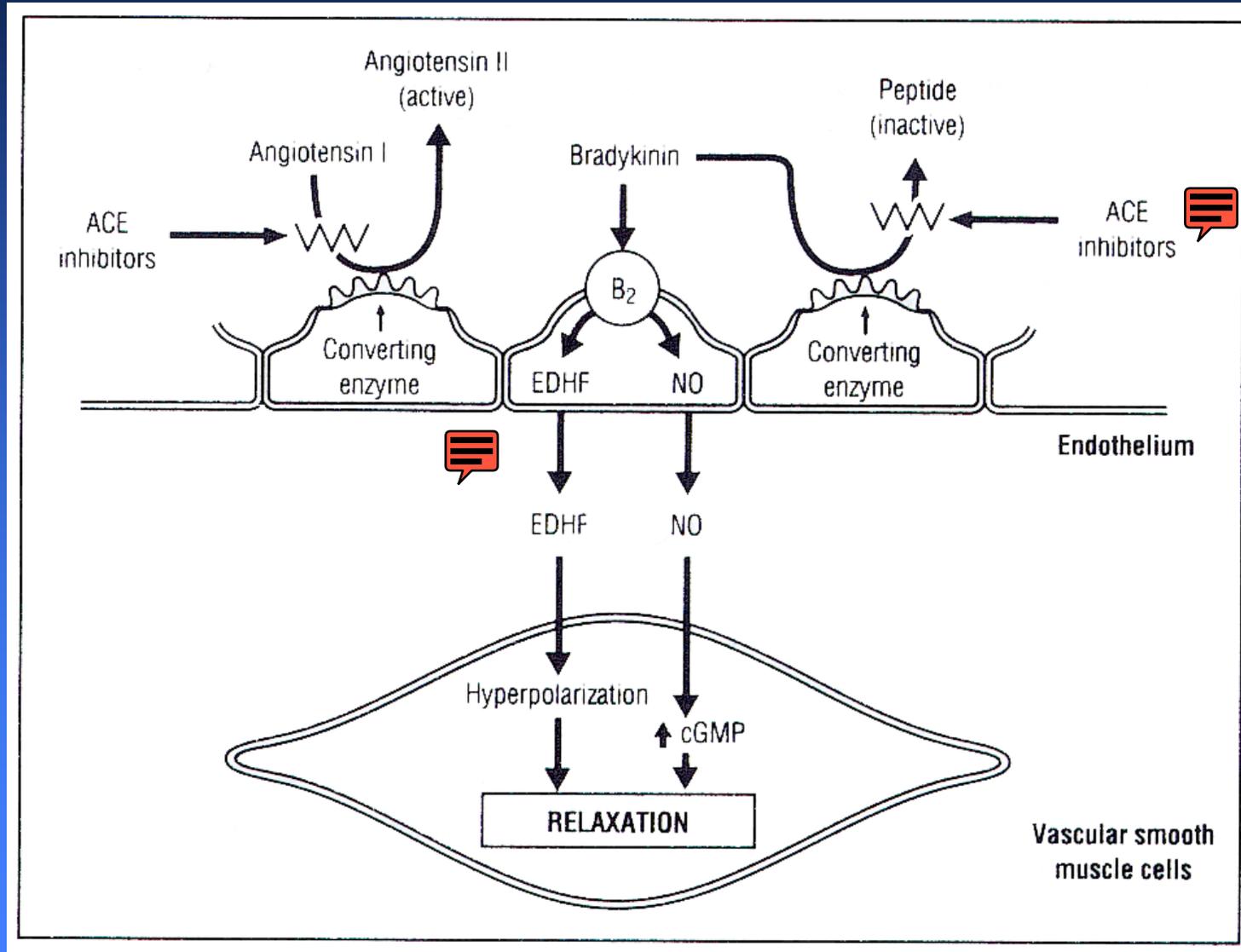
**Cilazapril**  
**(Justor®)**

**Moexipril**  
**(Moex®)**

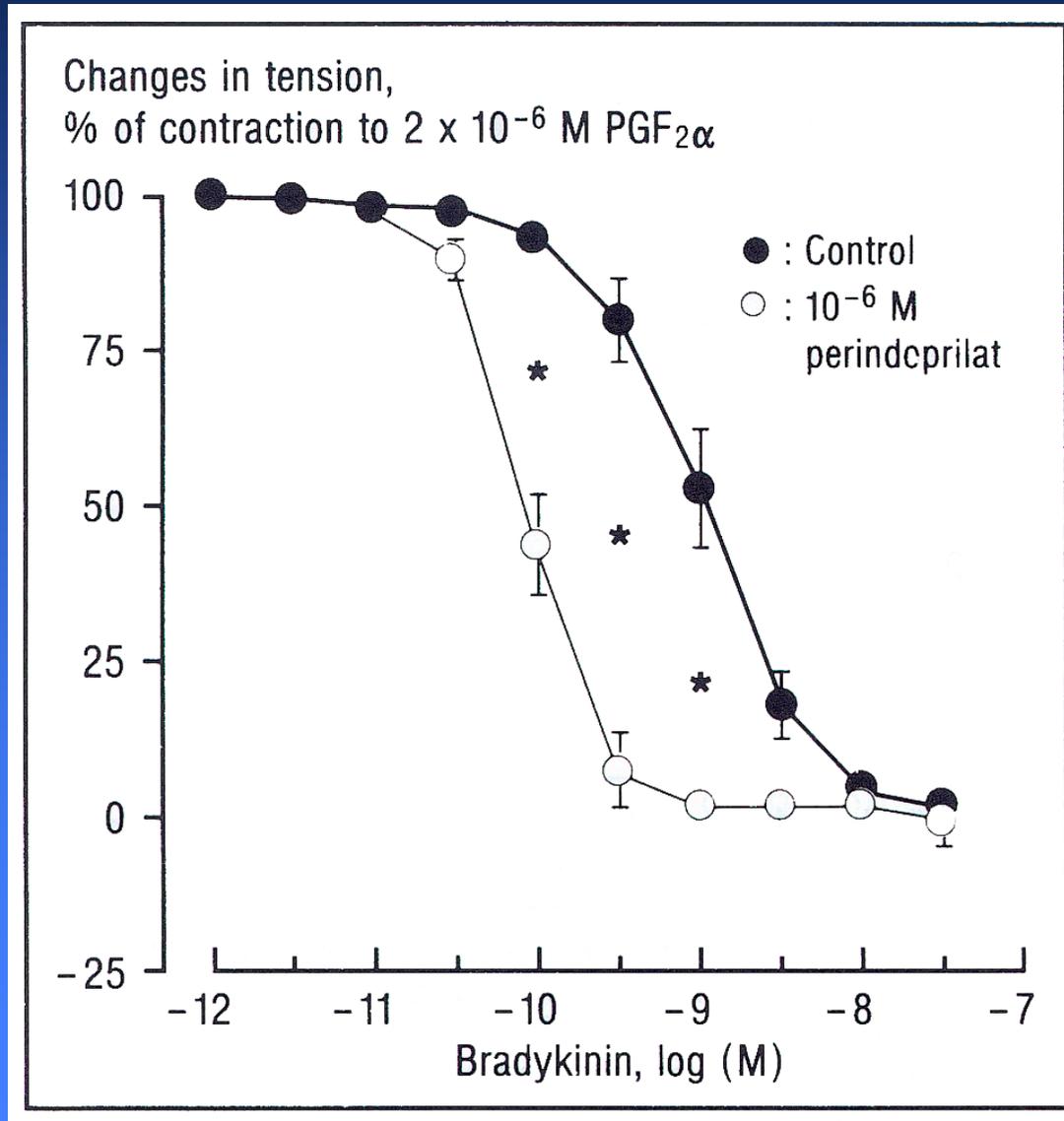
# Le Système Rénine-Angiotensine II



# Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et relaxation médiée par l'endothélium

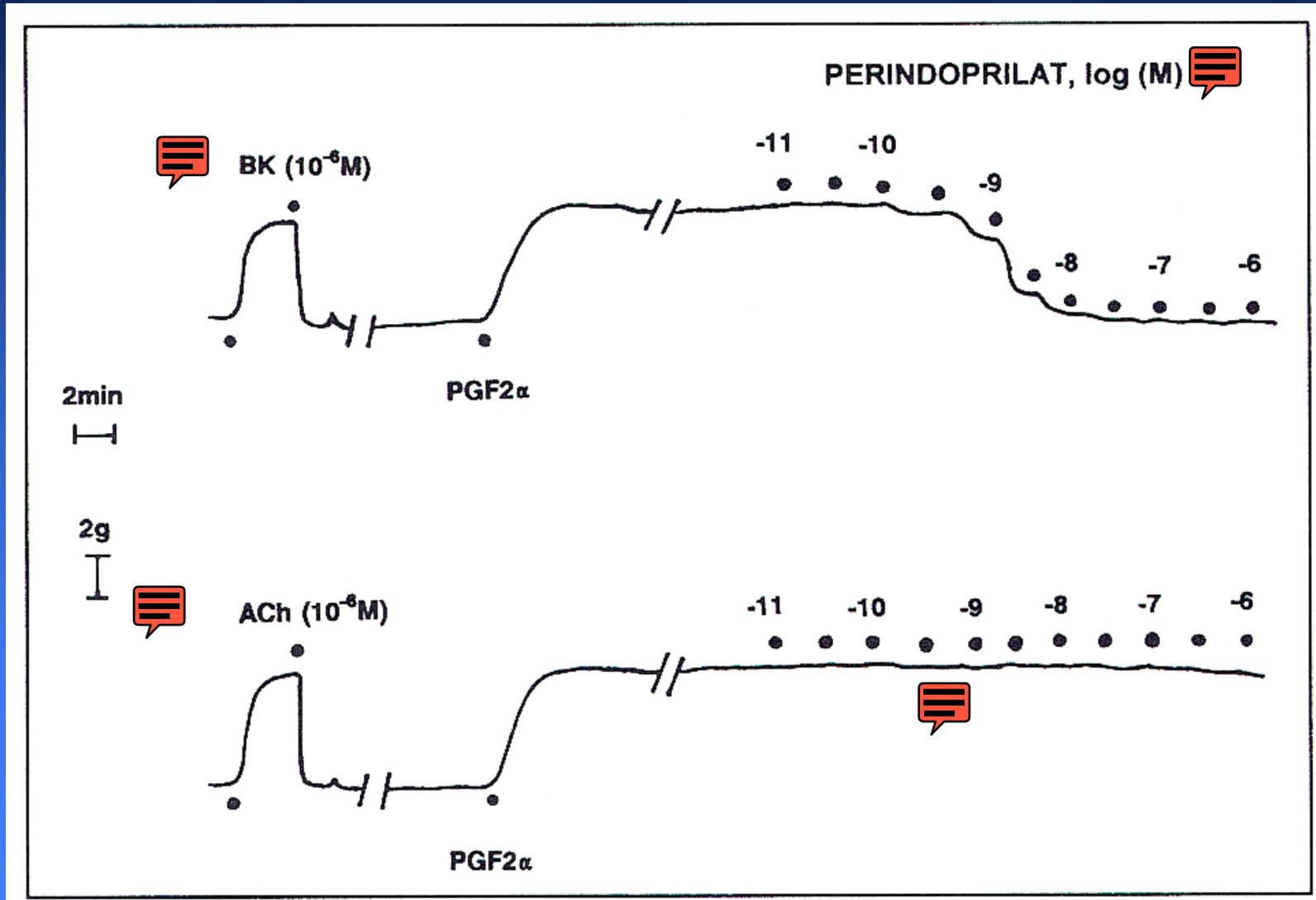


# Relaxation à la bradykinine dans l'artère coronaire de chien (avec endothélium)

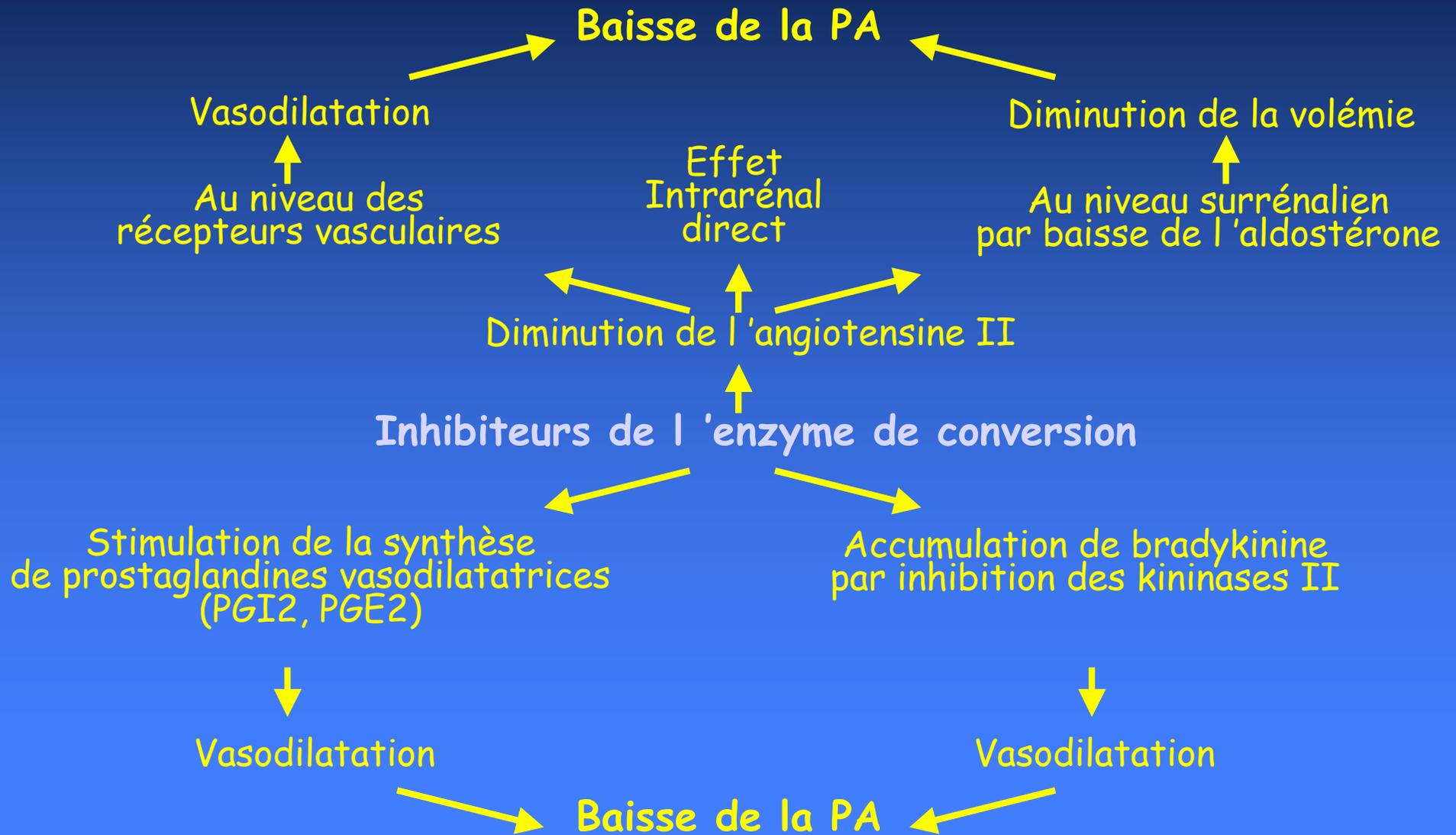


Mombouli et al.,  
*Circ Res* 1992;71:137-144

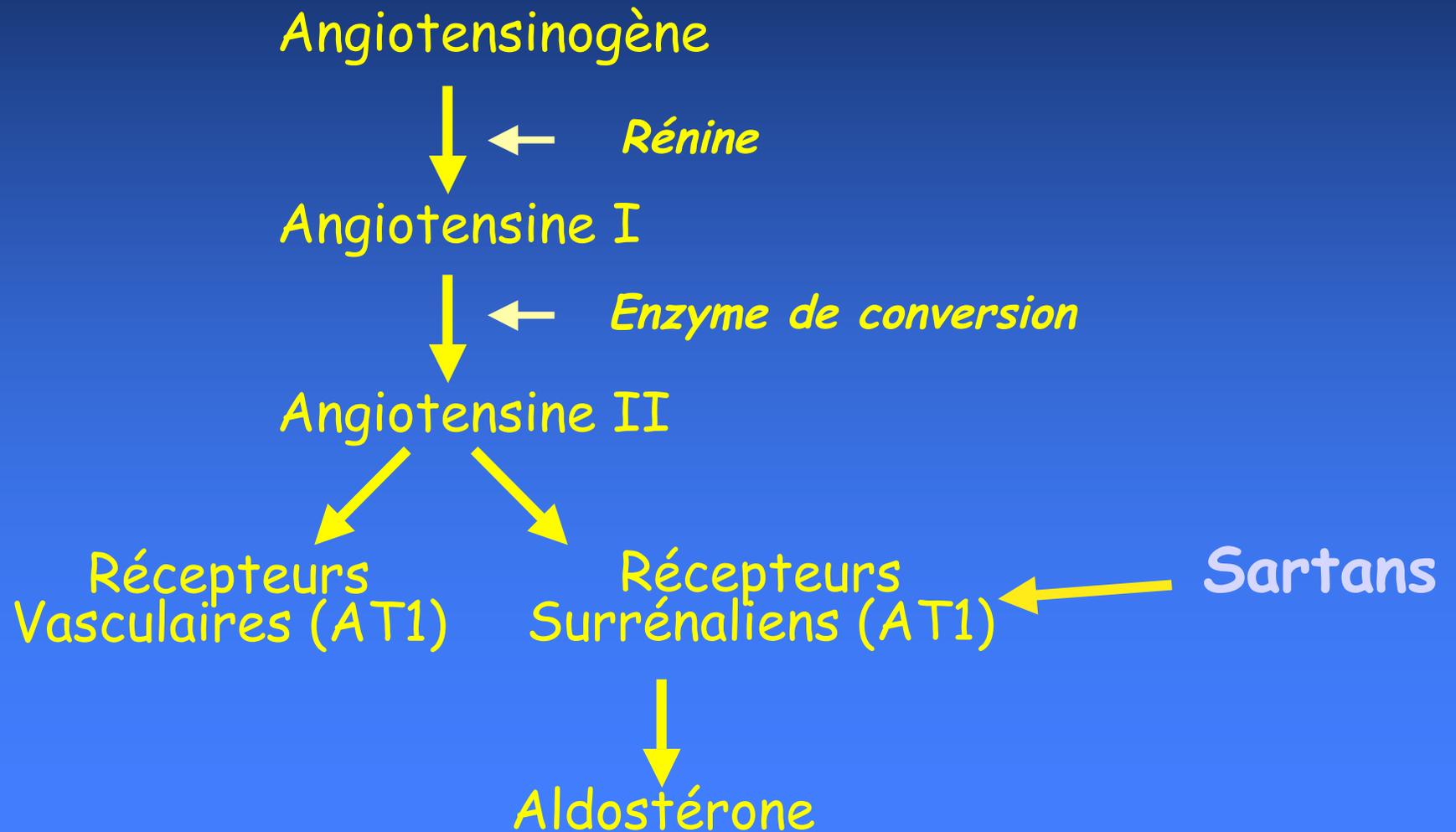
# Effet du perindoprilat dans l'artère coronaire de porc avec endothélium



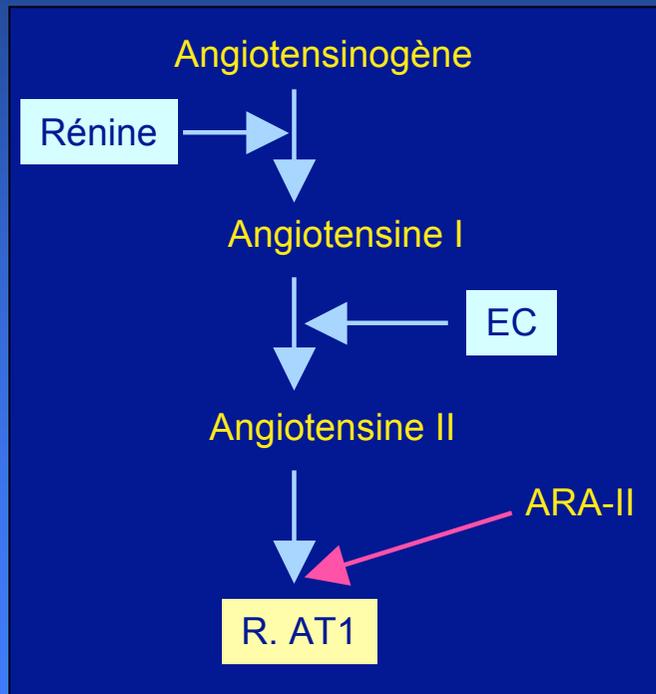
# Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion



# Le Système Rénine-Angiotensine II

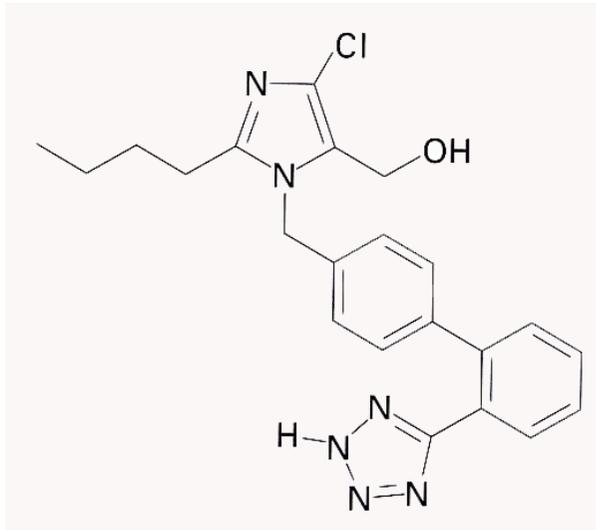


## Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA-II, sartans)



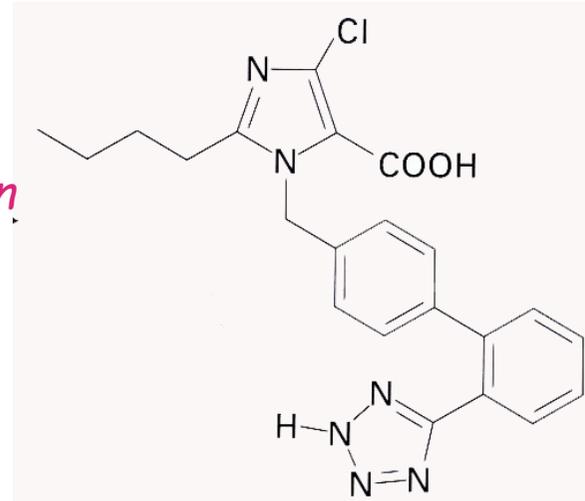
- Ils bloquent spécifiquement la liaison de l'Ang II au récepteur AT1
  - relâchement muscles lisses vasculaires
  - √ effets mitogéniques
  - √ aldostérone et √ vasopressine
- Action principale et effets indésirables semblables aux IEC, à l'exception de la toux 
- Concentration rénine plasmatique ↗  
Activité rénine plasmatique ↗

# Les Antagonistes du Récepteur AT<sub>1</sub> (Les sartans)



**Losartan**  
**(Cozaar<sup>®</sup>)**

*métabolisation  
hépatique*



**EXP 3174**  
(antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub>)

**Telmisartan**  
**(Micardis<sup>®</sup>)**

**Valsartan**  
**(Tareg<sup>®</sup>)**

**Irbesartan**  
**(Aprovel<sup>®</sup>)**

**Candesartan**  
**(Atacand<sup>®</sup>)**

**Eprosartan**  
**(Teveten<sup>®</sup>)**

# Associations avec un Sartan disponibles

---

Losartan +  
Hydrochlorothiazide  
(Hyzaar®)

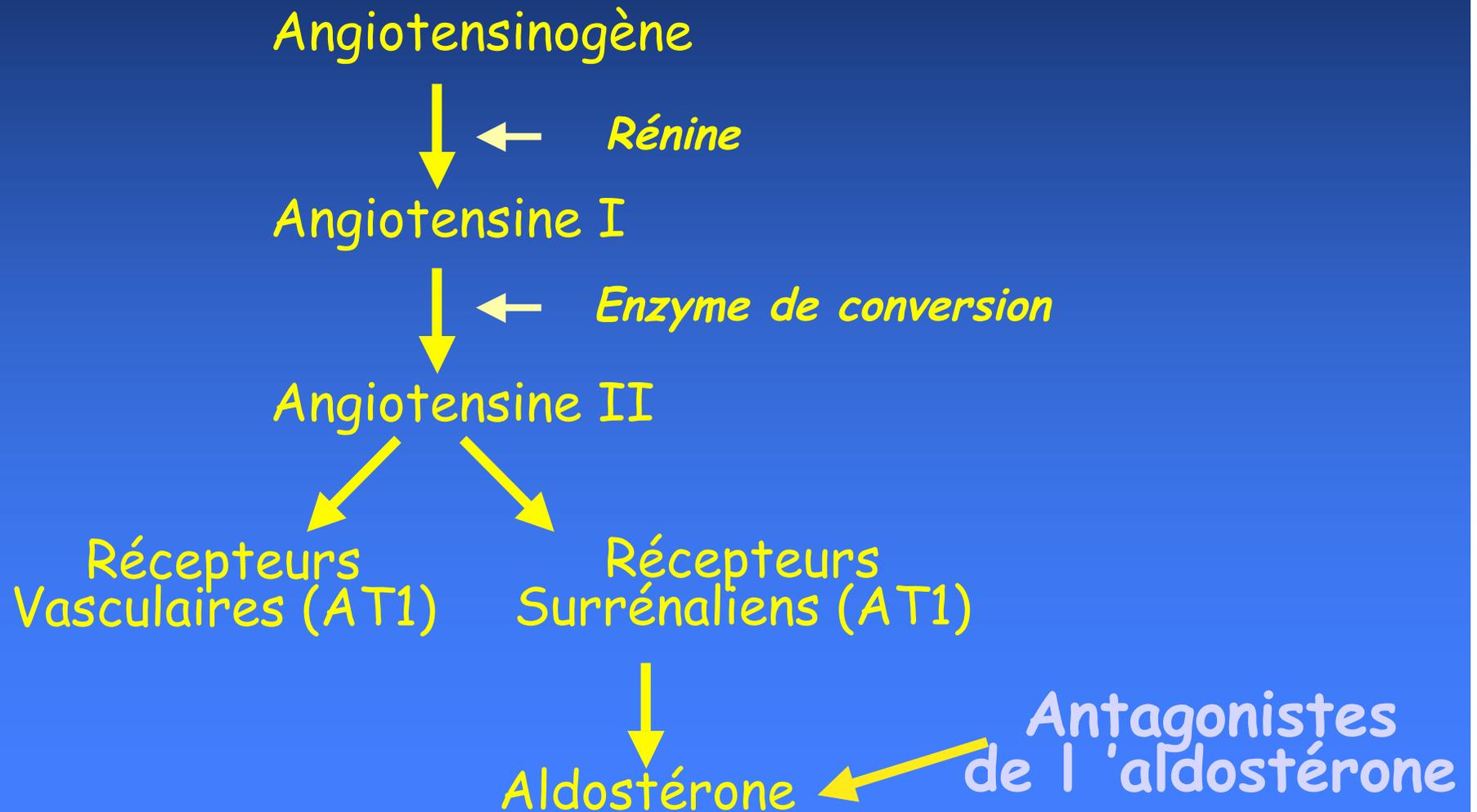
Valsartan +  
Hydrochlorothiazide  
(Cotareg®)

Irbesartan +  
Hydrochlorothiazide  
(Coaprovel®)

Candesartan +  
Hydrochlorothiazide  
(Hytacand®)

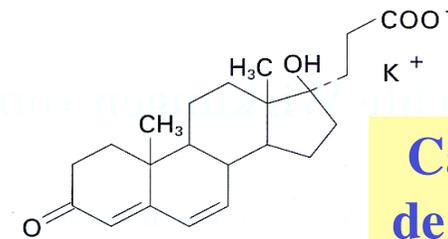
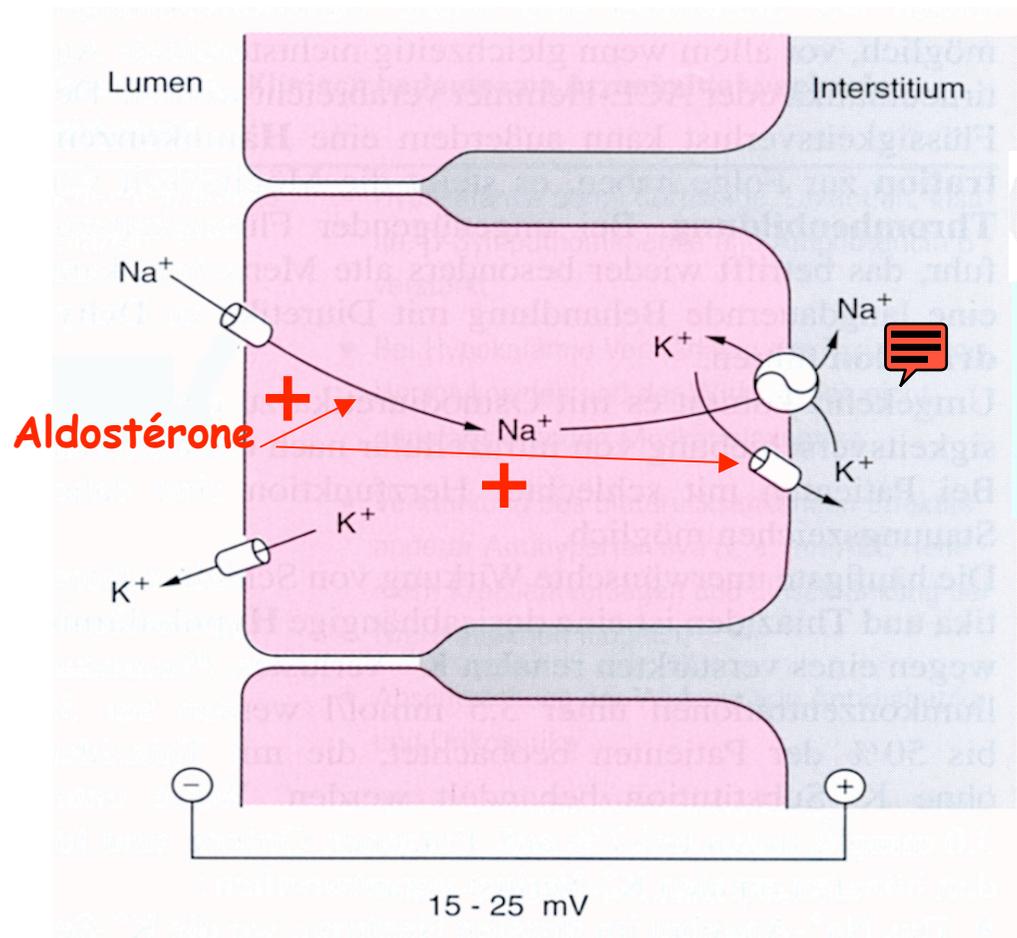
Losartan +  
Hydrochlorothiazide  
(Fortzaar®)

# Le Système Rénine-Angiotensine II

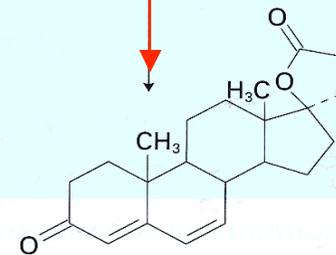


# Antagonistes de l'aldostérone

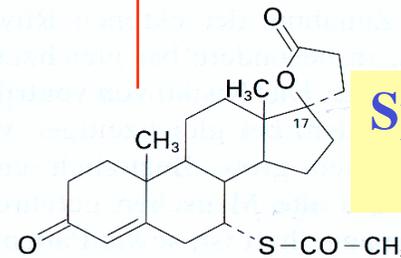
## Tube distal et tube collecteur rénal



**Canrénoate  
de potassium  
(Soludactone®)**



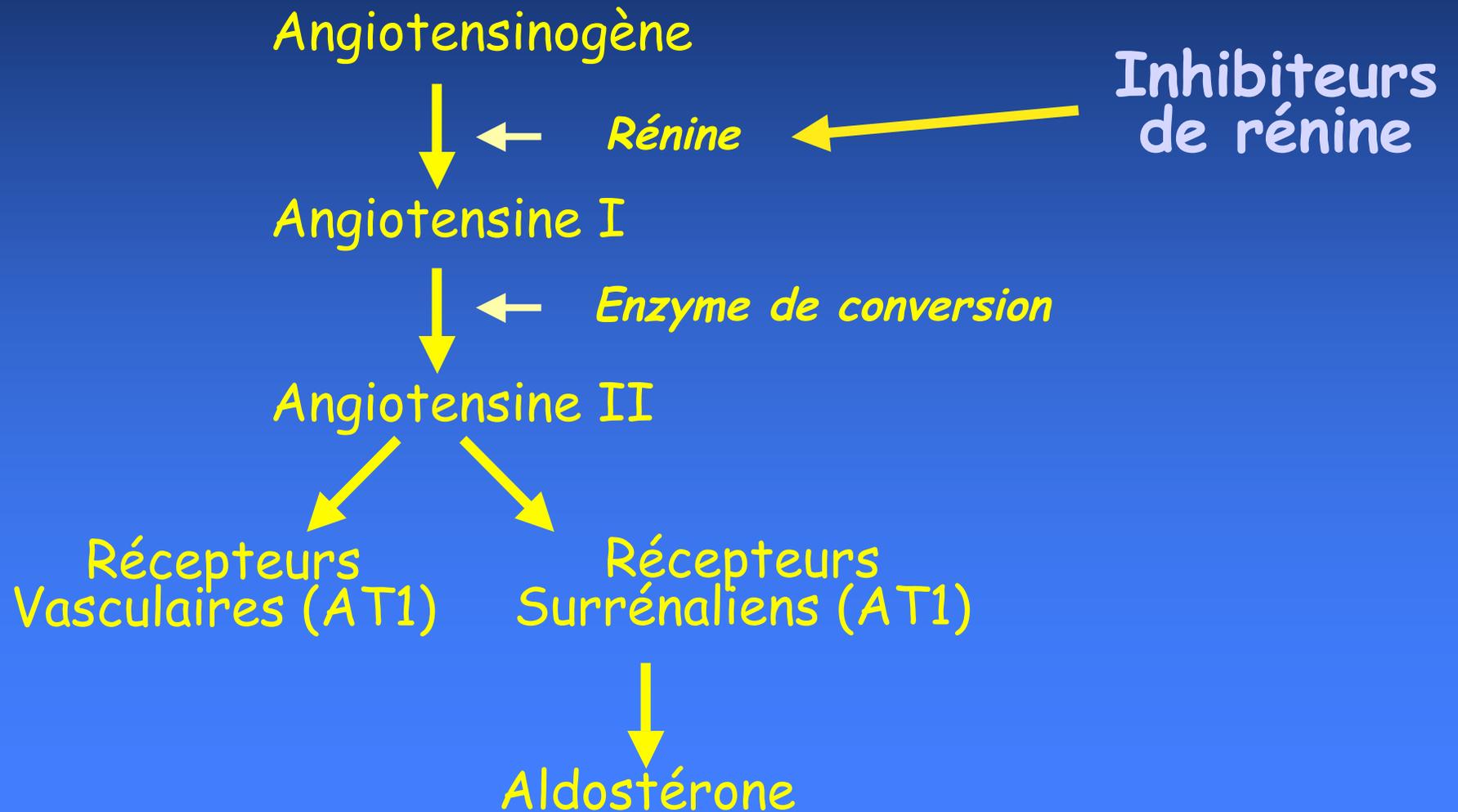
**canrénone**



**Spirolactone  
(Aldactone®)**

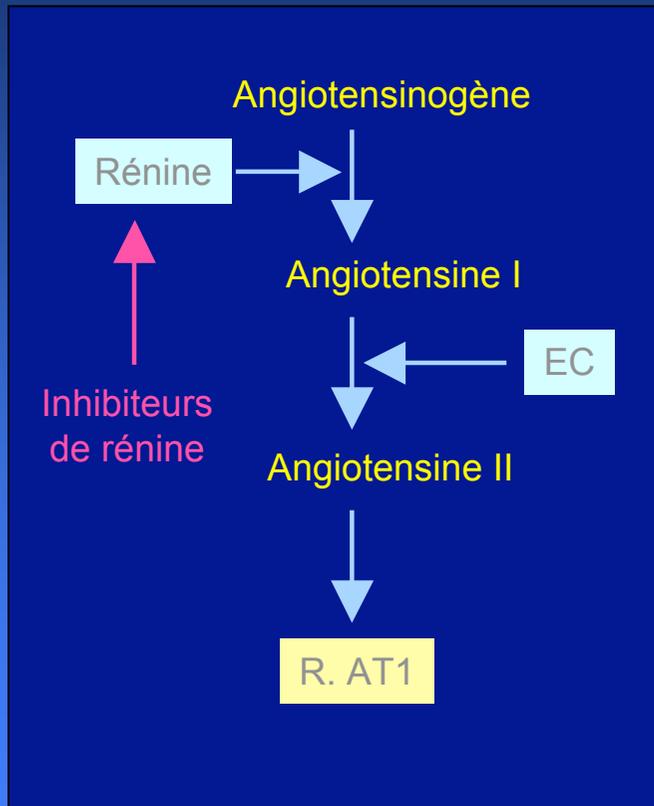
D'après  
Turnheim,  
1998

# Le Système Rénine-Angiotensine II



# Inhibiteurs de rénine

## Les Inhibiteurs de Rénine



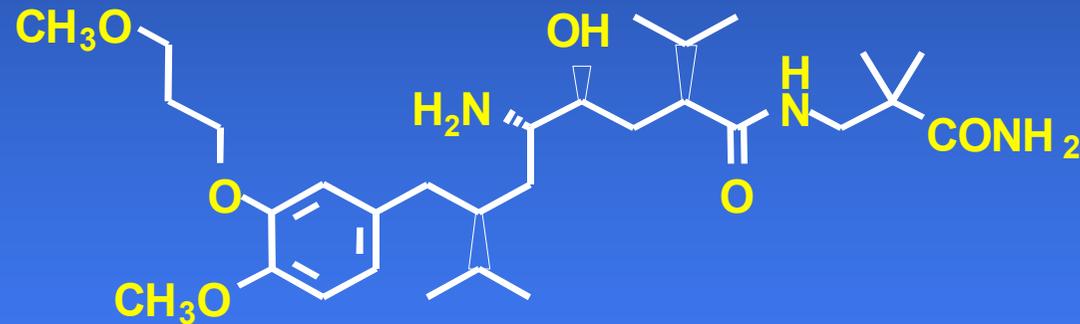
- Ils interfèrent avec la première étape du SRA
- Rénine : facteur limitant du système
- Spécificité du substrat
- Ils empêchent la transformation de l'angiotensinogène en Ang I
- Grande spécificité envers la rénine
- Concentration rénine plasmatique  $\nearrow$   
**Activité rénine plasmatique  $\searrow$**

# Inhibiteurs de Rénine

L'aliskiren est le premier inhibiteur de la rénine humaine actif par voie orale

a. Structure

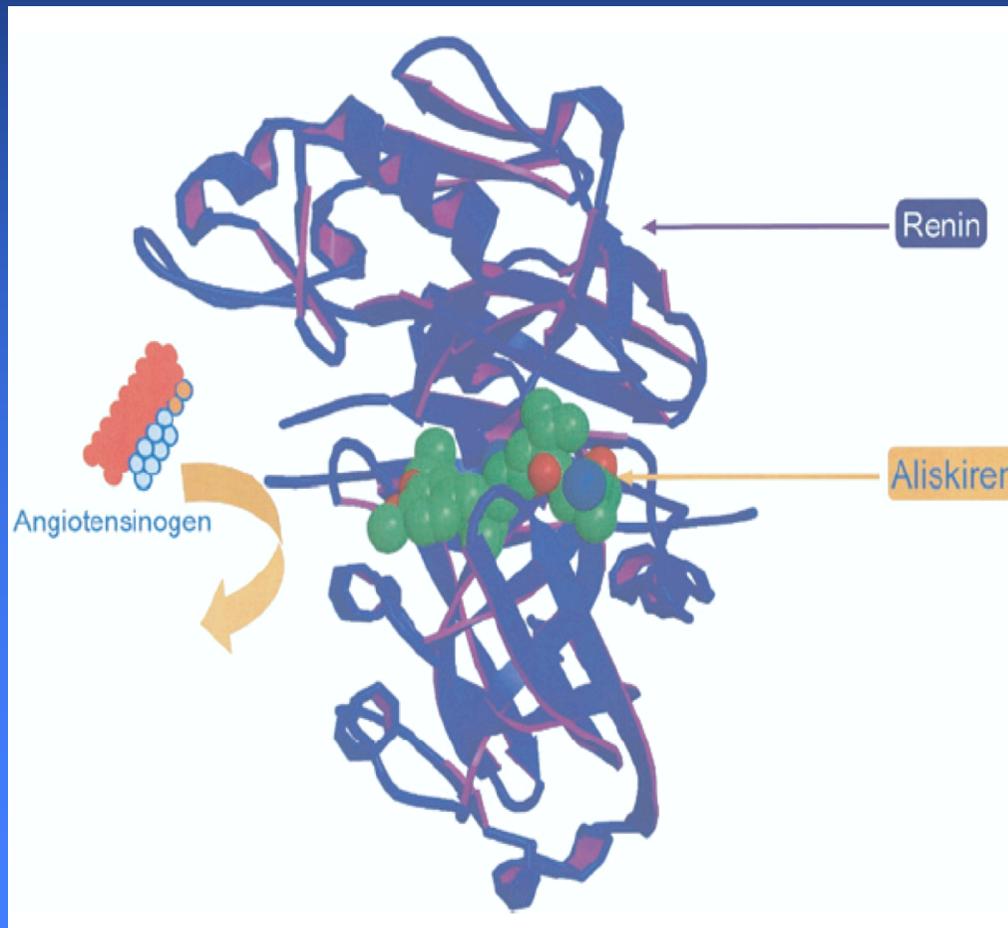
**Aliskiren**



Description chimique : (2S,4S,5S,7S)-N-(2-Carbamoyl-2-méthylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-méthoxy-3-(3-méthoxypropoxy)phényl]-octanamide hémifumarate ( $C_{30}H_{53}N_3O_6 - 0,5 C_4H_4O_4$ )

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## b. Mécanisme d'action



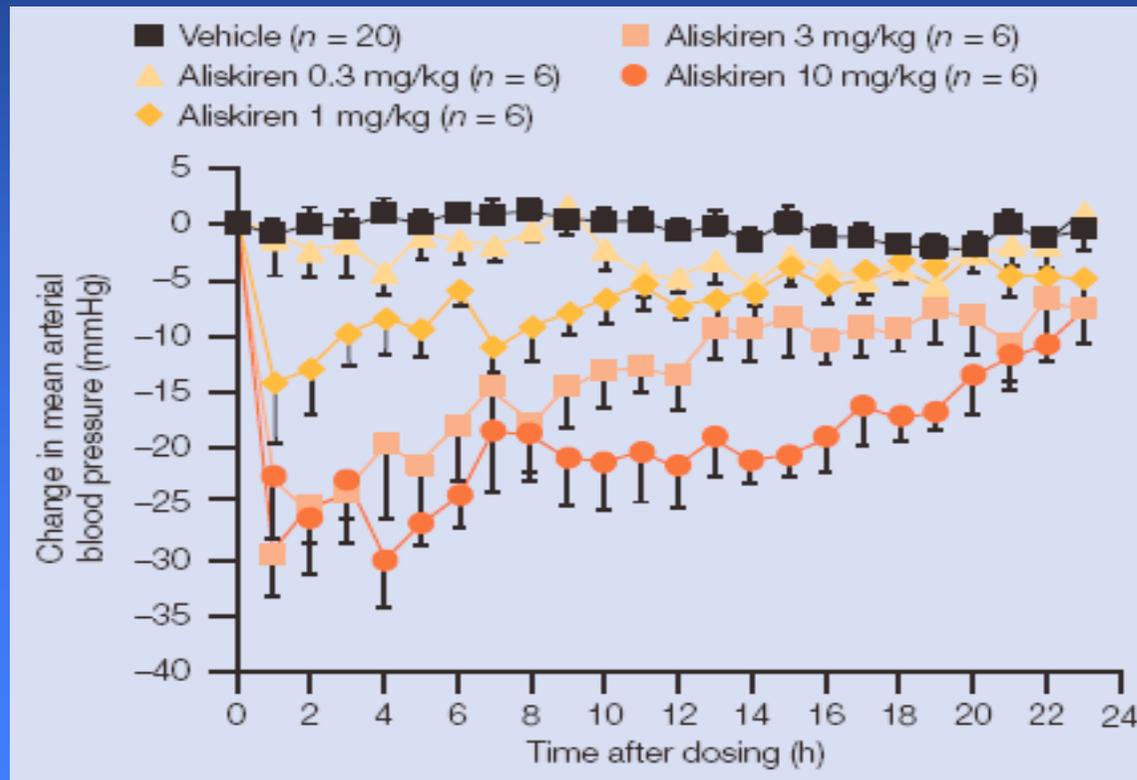
L'aliskiren se fixe au site actif de la rénine bloquant ainsi le clivage de l'angiotensinogène et la libération d'angiotensine I.

(d'après GRADMAN AH, KAD R. Renin Inhibition in Hypertension. J. Am. Coll Cardiol 2008; 51: 519-28)

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## c. Résultats des études chez l'animal

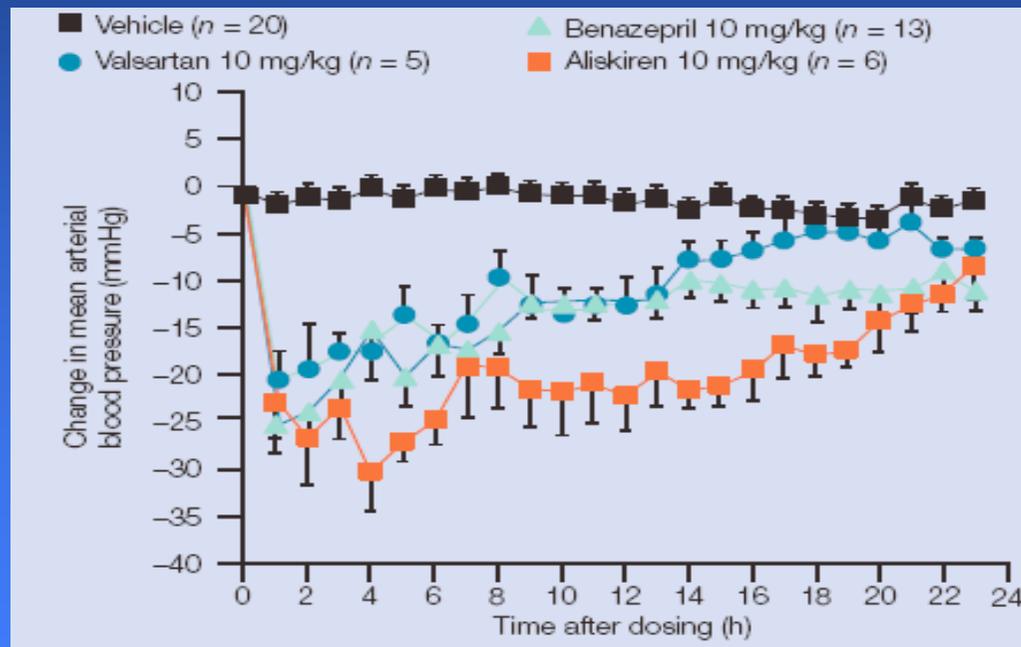
### *Chez des marmousets déplétés en sel*



# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## c. Résultats des études chez l'animal

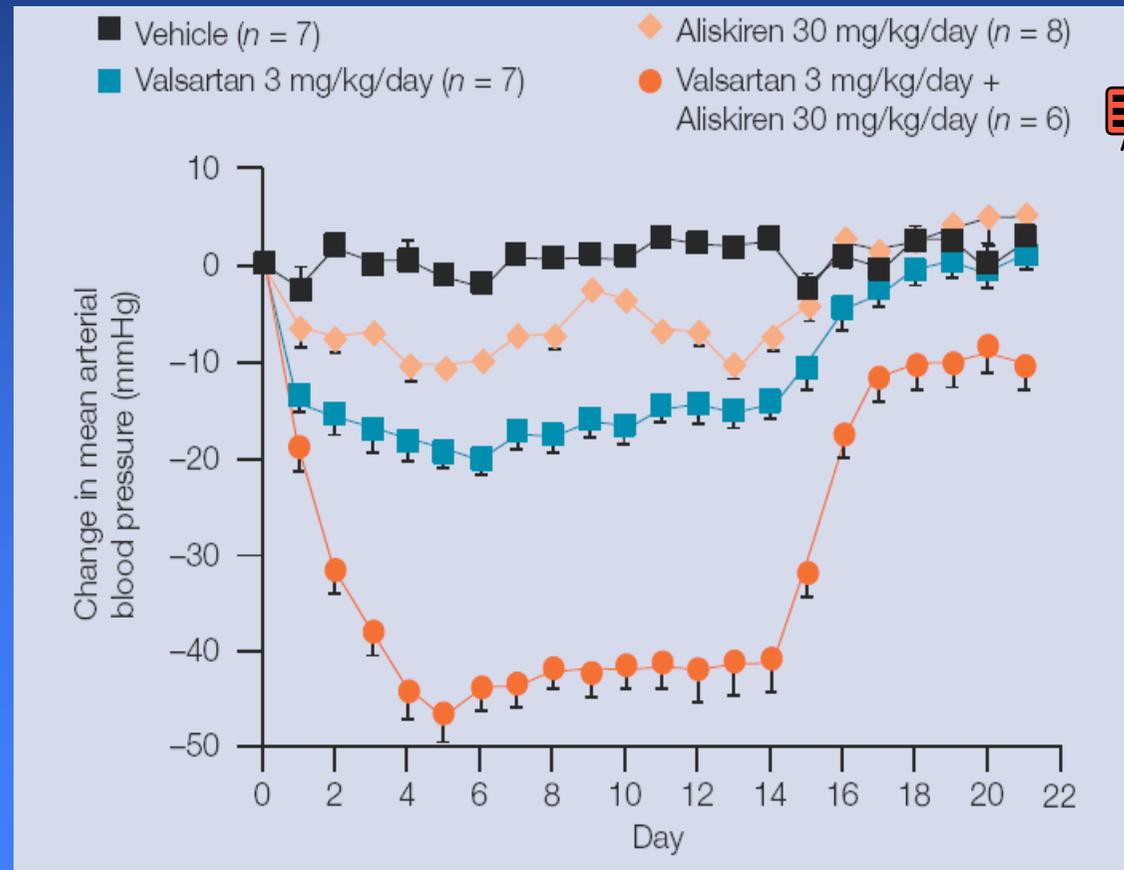
### Chez des marmousets déplétés en sel



# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## c. Résultats des études chez l'animal

### Chez des rats SHR génétiquement hypertendus

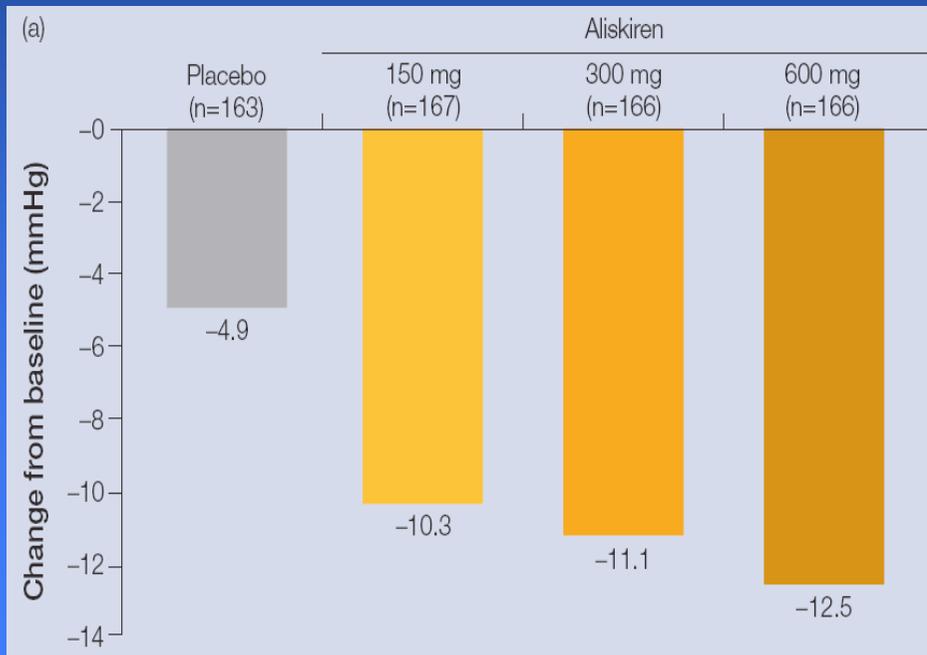


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

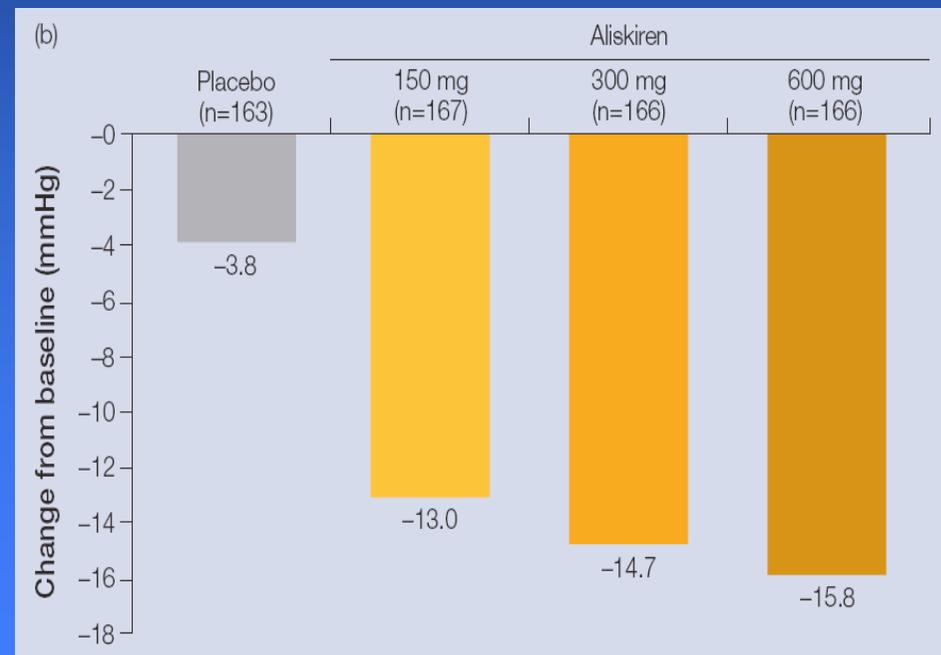
## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en monothérapie - Population HTA légère à modérée

• *versus placebo (672 patients - 8 semaines)*



Pression artérielle diastolique



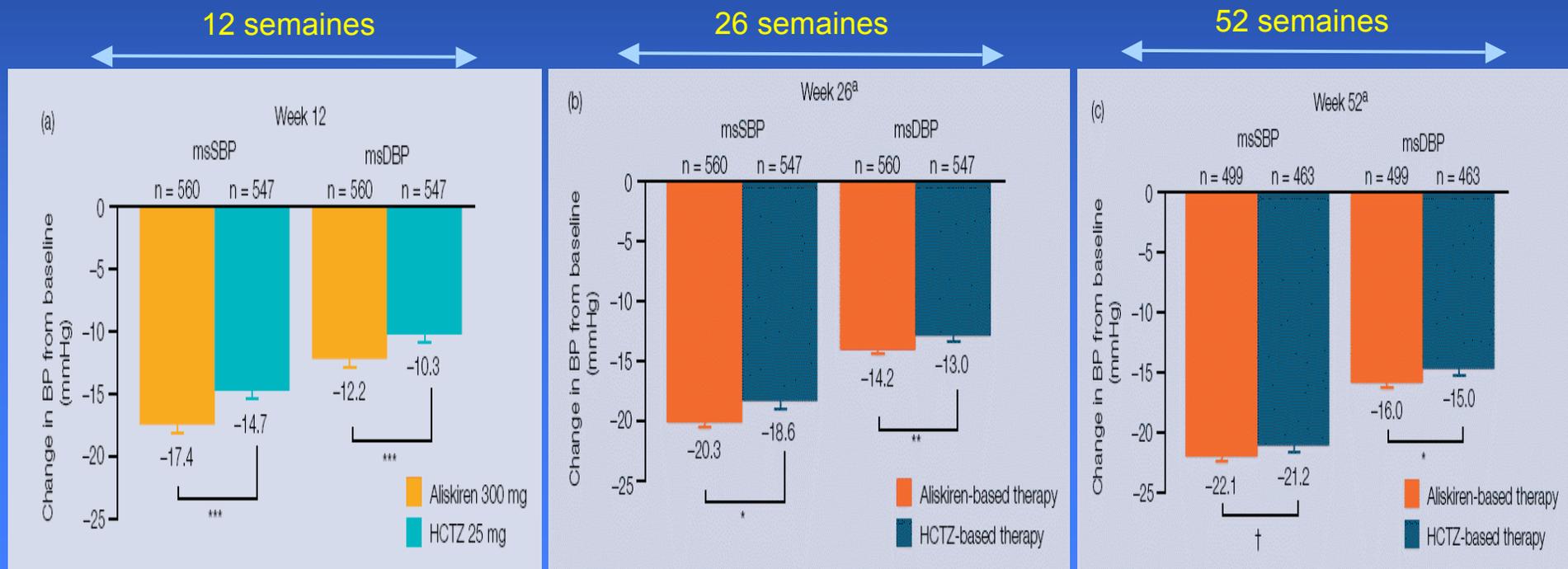
Pression artérielle systolique

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en monothérapie - Population HTA légère à modérée

- versus hydrochlorothiazide (HCTZ) (1124 patients - 52 semaines)

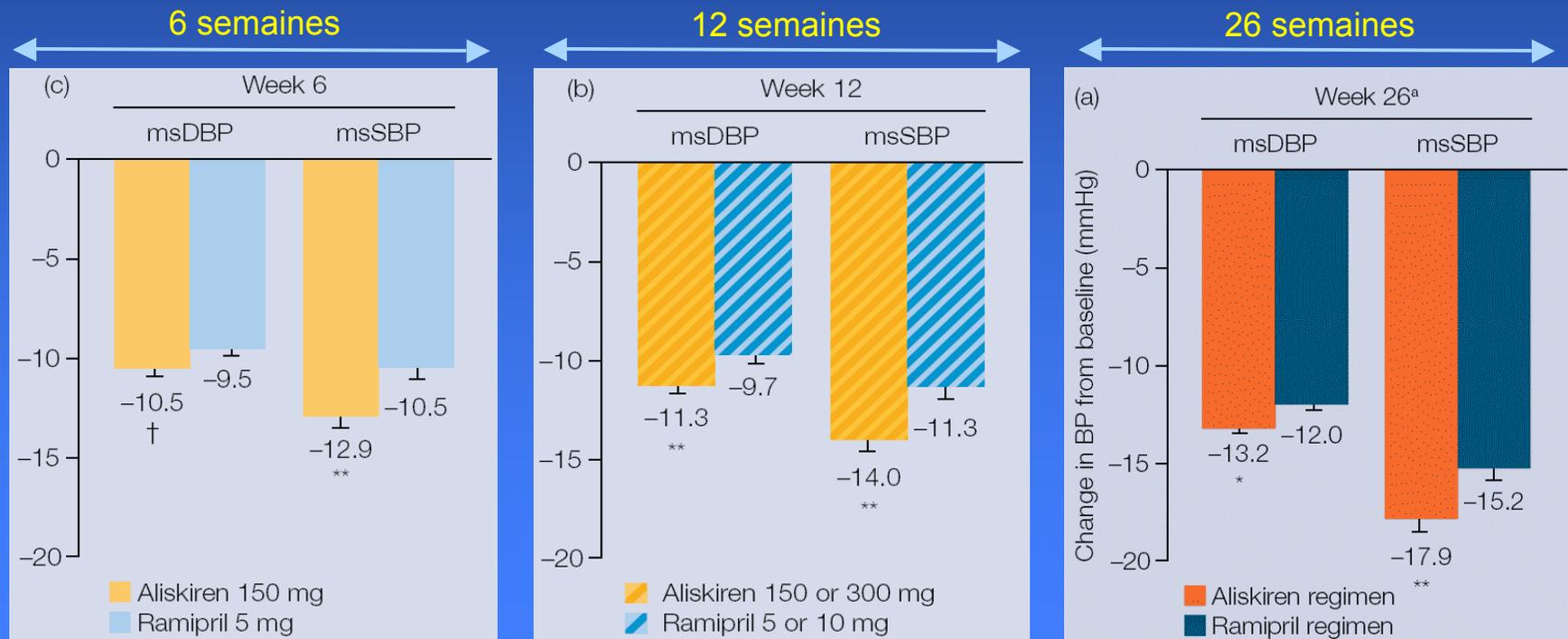


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en monothérapie - Population HTA légère à modérée

- *versus ramipril (IEC) (842 patients - 26 semaines)*

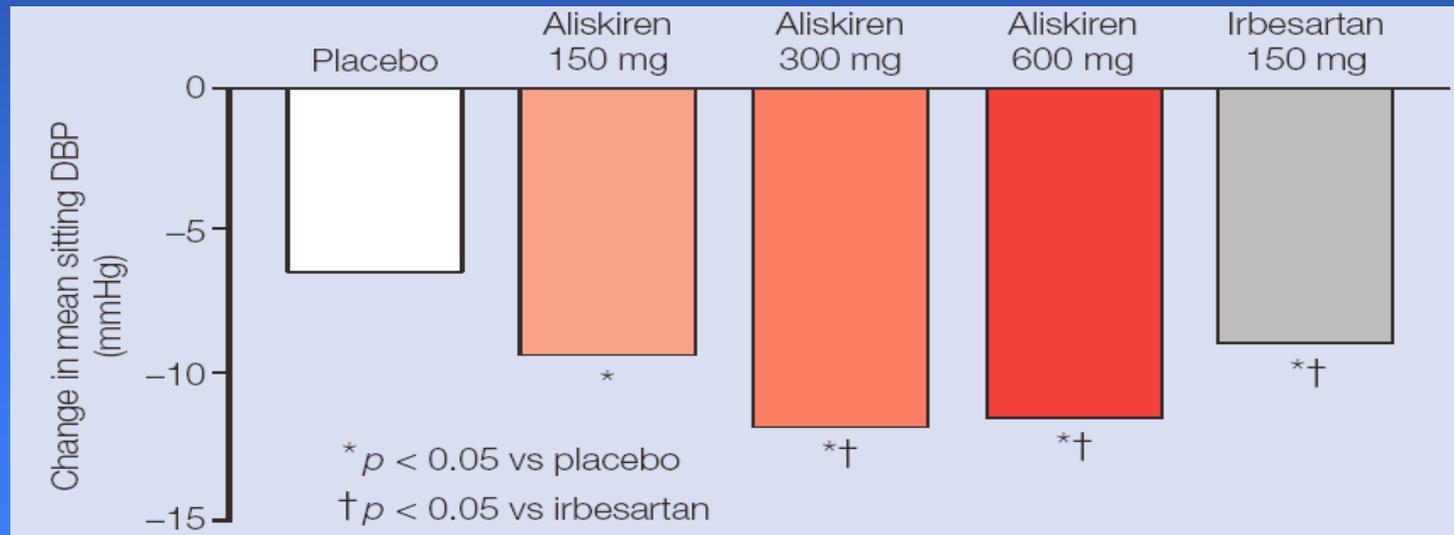


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en monothérapie - Population HTA légère à modérée

- *versus irbésartan (ARA-2) (652 patients - 8 semaines)*

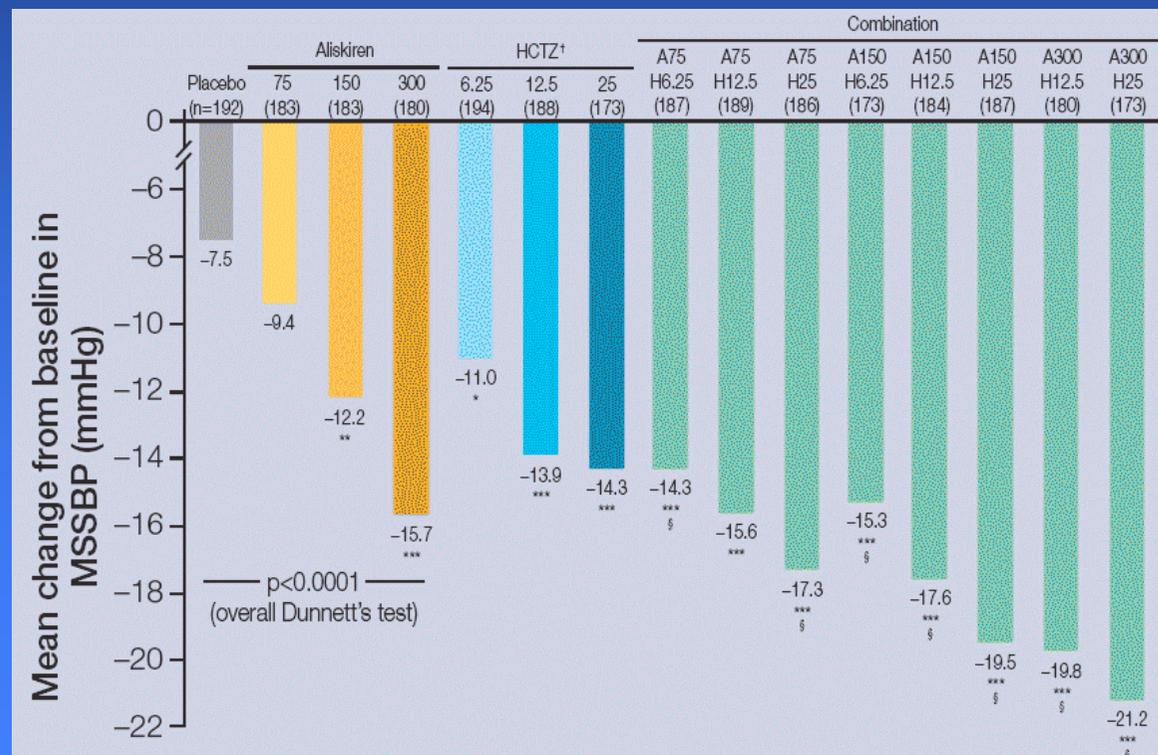


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en association - Population HTA légère à modérée

- avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) (2776 patients - 8 semaines)

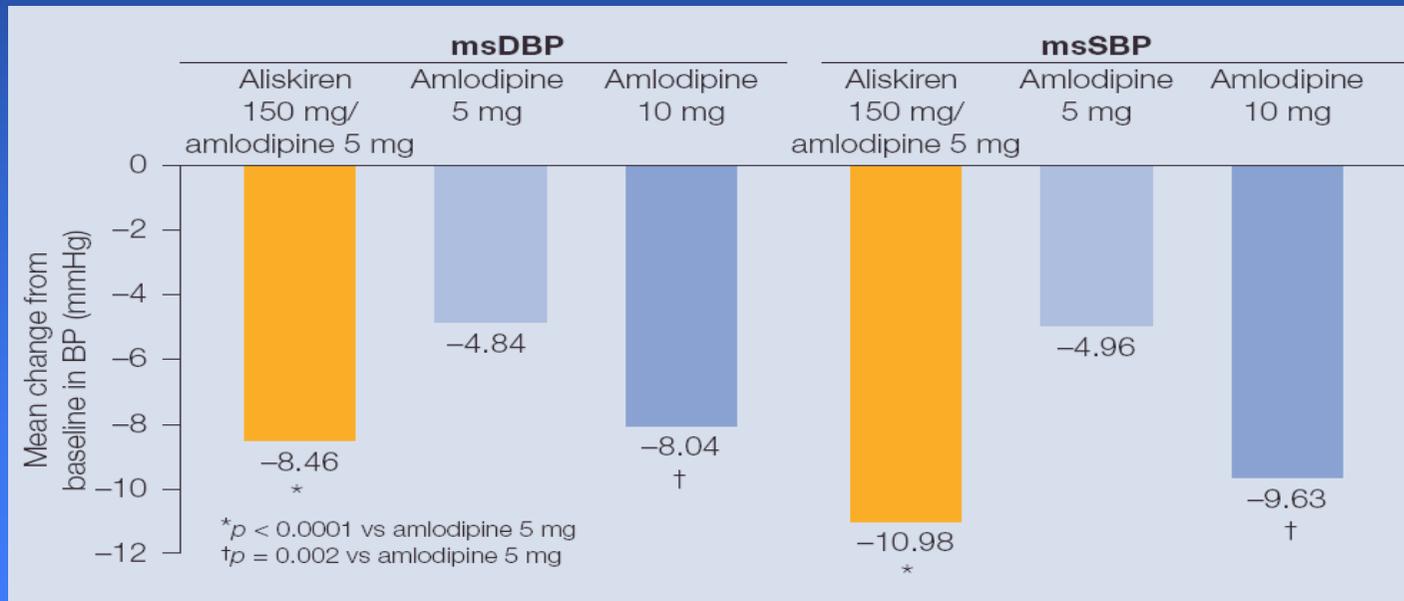


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en association - Population HTA légère à modérée

- avec l'amlodipine (inhibiteur calcique) (545 patients - 6 semaines)

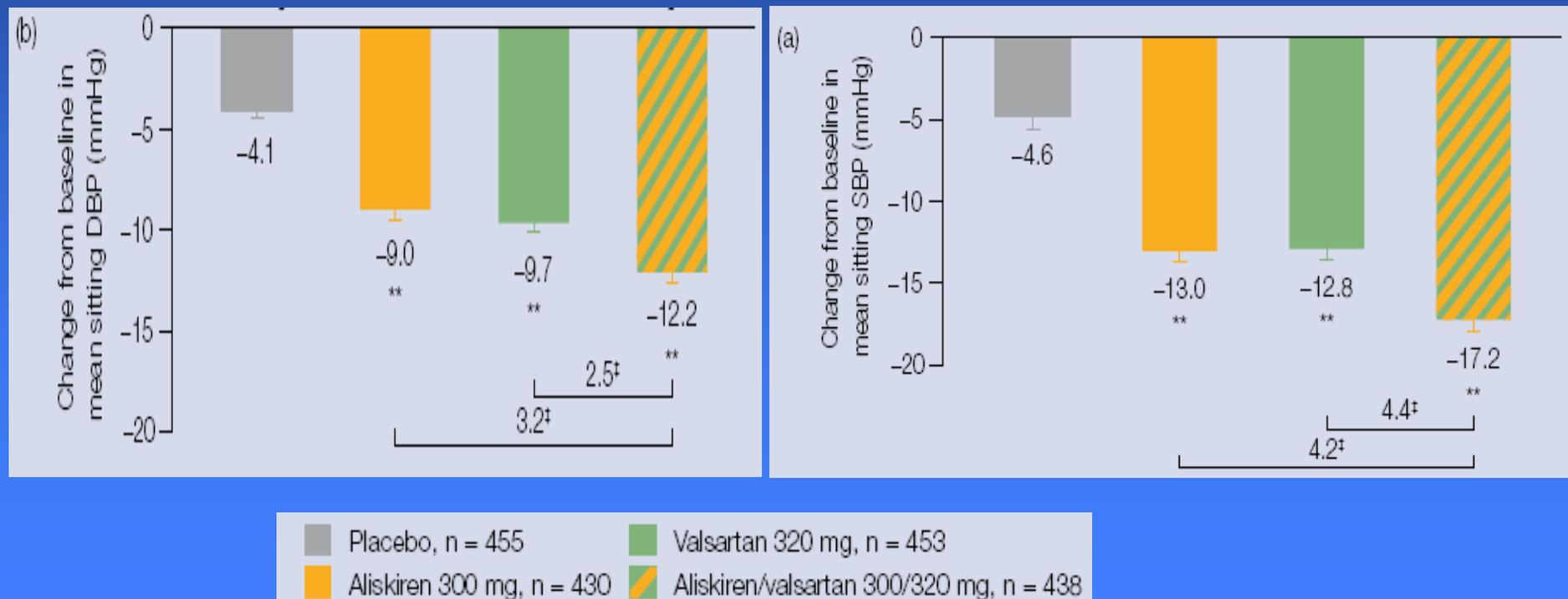


# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en association - Population HTA légère à modérée

- avec le valsartan (ARA-2) (1797 patients - 8 semaines)



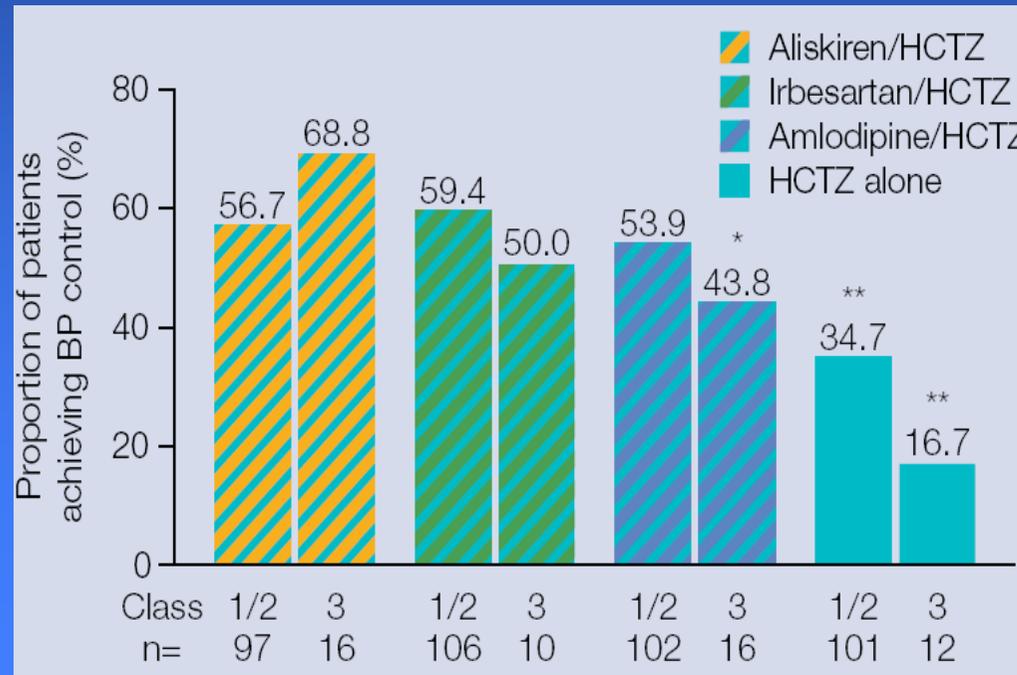
# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en association -

### Population de patients obèses (IMC $\geq 30$ ) et hypertendus

- avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) (460 patients - 12 semaines)



300/25 mg  
300/25 mg  
10/25 mg  
25 mg

Classe 1 : IMC 30-34,9  
Classe 2 : IMC 35-39,9  
Classe 3 : IMC  $\geq 40$

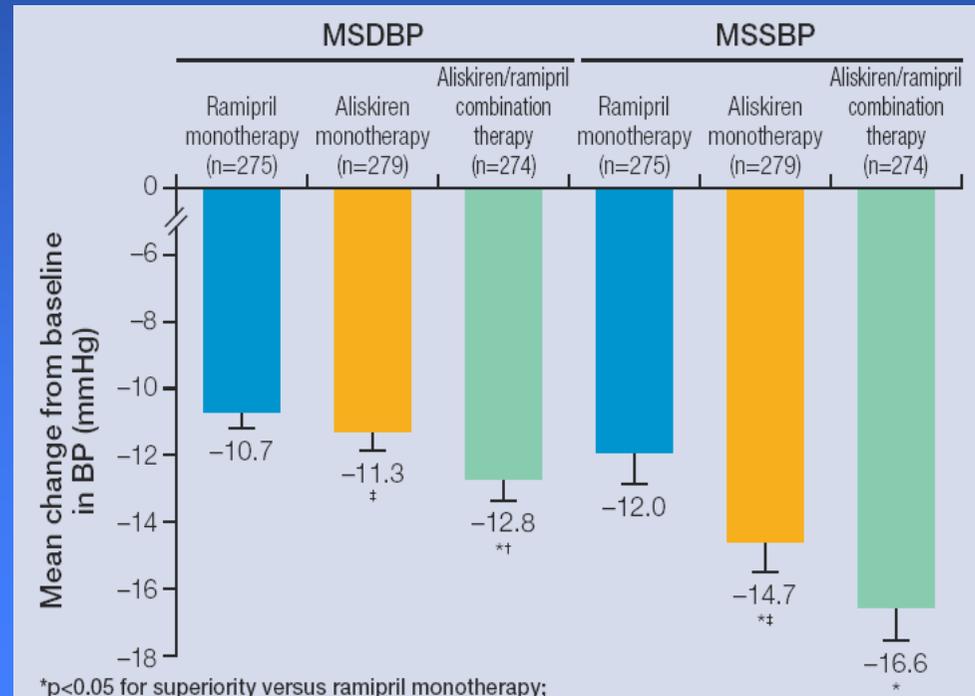
# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

## d. Résultats des études cliniques

### Aliskiren en association -

### Population de patients diabétiques (I et II) et hypertendus

- avec le ramipril (IEC) (828 patients - 8 semaines)



aliskiren (300 mg)  
ramipril (10 mg)  
aliskiren/ramipril (300/10 mg)

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

---

## d. Résultats des études cliniques

### *Effets sur les composants du SRA et l'Activité Rénine Plasmatique*

	Ang I	Ang II	Concentration de rénine	ARP	Bradykinine
IEC	↑	↓	↑	↑	↑
Sartans	↑	↑	↑	↑	—
Inhibiteurs de rénine	↓	↓	↑	↓	—

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

---

## e. Avantages potentiels par rapport aux IEC et aux Sartans

- Grande spécificité de la rénine pour son substrat
- Interférence avec l'étape initiale et limitante du SRA
- Suppression des inconvénients des IEC
  - Toux sèche (accumulation bradykinine, substance P)
  - Existence des voies alternatives de production de l'angiotensine II
  - Activité rénine plasmatique ↗
- Suppression des inconvénients des sartans
  - Activité rénine plasmatique ↗
- Suppression de l'activité rénine plasmatique même en présence d'une concentration en rénine plasmatique ↗

# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

---

## f. La spécialité RASILEZ®

- Traitement de l'HTA essentielle
- 150 mg ou 300 mg (1 prise par jour)
- Aucun ajustement de posologie nécessaire en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et chez les patients de plus de 65 ans
- Précautions :
  - patients recevant d'autres médicaments inhibant le SRA
  - patients ayant une fonction rénale altérée ou un diabète
  - risque d'hyperkaliémie (à surveiller)
- Effet indésirable le plus fréquent : diarrhée (2,4 % contre 1,2 % placebo)  
Incidence globale comparable à celle du placebo



# Aliskiren : Premier Inhibiteur de Rénine

---

## f. La spécialité RASILEZ®

- Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente avec les médicaments fréquemment utilisés pour traiter l'HTA ou le diabète
- Commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2007 (Tekturna®)
- AMM Union Européenne août 2007
- La combinaison TekturnaHCT® approuvée par la FDA en janvier 2008

