La **modification** du **système rénine-angiotensine**[1] est un des moyens pour **lutter contre** l'**hypertension artérielle** (HTA) et l'**insuffisance cardiaque**. Elle peut être obtenue par trois grandes classes thérapeutiques : les **inhibiteurs** de l'**enzyme** de **conversion** de l'**angiotensine** (IEC), les **antagonistes** des **récepteurs** de l'**angiotensine II** (ARA II ou sartans) et les **inhibiteurs directs** de la **rénine** (aliskirène). Les deux premières classes thérapeutiques sont principalement indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et dans l'insuffisance cardiaque, quand la troisième n'a d'indication retenue que dans l'hypertension artérielle essentielle.

A la suite de la publication récente de plusieurs études remettant en cause l'efficacité du "double blocage" du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II + aliskirène ou IEC + ARA II), l'ANSM souhaite rappeler, par ce point d'information, les règles de bon usage de ces médicaments.

Les associati ons « IEC ou ARA II + aliskirène » ou « IEC + ARA II » sont dangereuses

Pour rappel, l'ANSM a été amenée à actualiser en avril 2012 son point d'information initial sur aliskirène (décembre 2011). Cette actualisation était sous-tendue par les résultats de l'étude ALTITUDE[2] conduisant à l'arrêt de celle-ci et par la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de l'aliskirène qui en avait alors découlé. Au lendemain de cette réévaluation, l'EMA avait en effet été amenée à prendre des mesures sur ce médicament. Elle avait alors précisé que l'association, chez les patients diabétiques de type 2 ou insuffisants rénaux traités par aliskirène, avec un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou un Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) était désormais contre-indiquée et qu'elle était déconseillée chez les autres patients [3] .

Une méta-analyse récente remet d'ailleurs en cause de façon plus générale l'utilité du "double blocage" du système rénine-angiotensine reposant sur une association IEC + ARA II[4] . Cette étude a ainsi démontré que cette association n'apportait pas de bénéfice par rapport à la monothérapie sur la mortalité totale (15,3 % versus 15 %). L'analyse des résultats par sous-groupes a d'autre part montré que s'il n'y a pas de bénéfice dans l'insuffisance cardiaque, une surmortalité est à l'inverse observée dans le groupe de patients sans insuffisance cardiaque traités avec cette association.

Des risques de complications liés au double blocage s'ajoutent à cette absence de bénéfice :

- augmentation de 66 % du risque d'hypotension
- augmentation de 55 % du risque d'hyperkaliémie
- augmentation de 41 % du risque d'insuffisance rénale
- augmentation de 27 % du risque d'arrêt de traitement

Les données récentes de morbi-mortalité renforcent les recommandations en vigueur privilégiant les IEC en première intention par rapport aux ARA II dans le traitement de l'HTA essentielle

Les résultats d'une autre étude (méta-analyse) comparant les IEC aux ARA II dans l'HTA essentielle privilégient ainsi l'utilisation en première ligne des IEC dans cette indication[5] . Dans cette analyse qui a porté sur 20 études de morbi-mortalité comprenant au moins deux tiers de patients traités pour HTA sur un total de 158 998 patients, 71 401 ont reçu un IEC ou un ARA II (87 597 sujets constituant le groupe témoin). L'incidence des cas de décès dans le groupe bénéficiant d'un blocage du système rénine-angiotensine était de 20,9 pour 1000 patients-années contre 23,3 chez les témoins. La mortalité totale était réduite de 5 % par rapport au groupe témoin (p=0,032), mais cette diminution de mortalité était liée au bénéfice apporté par les IEC (baisse de la mortalité de 10 %, p=0,004) alors que le bénéfice sur la

mortalité des ARA II était inexistant.

Une autre méta-analyse comparant IEC et ARA II sur la mortalité totale chez des patients sans insuffisance cardiaque retrouve des données concordantes avec la précédente[6] .

Les résultats de ces études font donc état du bénéfice démontré des IEC sur la mortalité totale qui ne paraît pas pouvoir être extrapolée aux ARA II. Ils renforcent les recommandations préalables[7] qui préconisent dans l'HTA essentielle de prescrire plutôt un IEC qu'un ARA II en première intention et de réserver les ARA II aux patients ayant une toux sous IEC.

A côté de ces nouveaux résultats de méta-analyses récentes, il faut également préciser qu'une étude de pharmaco-épidémiologie sera prochainement lancée par l'ANSM pour étayer les données dans ce domaine.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agrées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Lire aussi

- Liste des bloqueurs du système rénine-angiotensine ayant une AMM en France (13/03/2013) (14 ko)
- Informations concernant l'arrêt de l'étude clinique ALTITUDE avec l'aliskiren (Rasilez®) - Point d'information actualisé le 13/04/2012

---

[1] Ensemble physiologique hypertenseur formé par la rénine et son dérivé l'angiotensine. L'effet hypertenseur est dû à la vasoconstriction

des artérioles et à la stimulation de la sécrétion d'aldostérone qui réduit l'élimination du sodium et de l'eau.

[2] Essai conduit dans 39 pays chez des patients diabétiques de type II présentant une altération de la fonction rénale et au moins un facteur de risque cardiovasculaire traités par aliskirène ou placebo. Ces patients recevaient également un IEC ou un ARA II. Une analyse intermédiaire avait montré une absence d'effet bénéfique d'aliskirène ainsi qu'un taux élevé d'événements cardiovasculaires et d'insuffisances rénales sévères parfois fatales. Ceci avait entraîné l'arrêt de l'étude et la réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.

[3] Voir le point d'information du 23/12/11 actualisé le 13 avril 2012 (rubrique « lire aussi »)

[4] Makani H et al., BMJ 2013

[5] Van Vark et al. Eur Heart J 2012 et Ruschittzka F et Taddei S, Eur Heart J 2012

[6] Savarese G et al. J Am Coll Cardiol 2013

[7] Recommandations de la HAS (Octobre 2008 mises à jour Septembre 2010): http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/fiche_iec_sartans_011008.pdf