

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Ciblage thérapeutique du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le traitement de l'hypertension artérielle : de la physiopathologie aux stratégies intégrant les comorbidités cardio-rénales et métaboliques.

Mémoire réalisée par Benjana Marwa
Promotrice: Dessy Chantal
Lecteur·rices :
Année académique 2025-26
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Table des matières

Liste des abréviations	6
I. Introduction	9
II. Méthode :	10
PARTIE THEORIQUE – Le SRAA : Fondements, régulation et dérèglements.....	12
1. Anatomie et physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)	12
➤ 1.1 Cascade classique : activation et signalisation	12
➤ 1.2 Contre-régulation physiologique :	14
2 . SRAA tissulaire et voies parallèles	1
3. Rôle amplificateur de l'aldostérone	15
4. Voies de contournement en cas d'inhibition du SRAA.....	15
5. Dérèglement du SRAA : Pathologies associées à une activation excessive	17
III. Résultats	19
PARTIE 1 : Thérapeutiques ciblant le SRAA : Mécanismes et évolutions.....	19
➤ Inhibiteurs du SRAA	19
➤ 1.1.1 IEC : Inhibition de la production d'angiotensine II.....	19
➤ 1.1.2. ARA II : Blocage sélectif des récepteurs AT1, sans effet bradykininergique.....	19
➤ 1.1.3. Effets extrapressifs communs : cœur, rein, métabolisme.....	19
➤ 1.1.4. Inhibiteurs de la néprilysine (ARNIs)	20
Effets indésirables et différenciation des classes :	22
1.1.5. Inhibiteurs de la rénine : mécanismes, efficacité et limites cliniques	22
2. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM).....	24
➤ 2.1 Associations thérapeutiques : spironolactone et autres bloqueurs du SRAA.	29
3. Inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone.....	29
4. Médicaments émergents ciblant le SRAA : le Zilébésiran.....	33
5. SGLT2i + inhibiteurs du SRAA : une convergence cardio-rénale	35
PARTIE II – Approche centrée patient : prise en charge personnalisée selon le profil comorbidaire.....	36
2.1. Cas 1 : Patient hypertendu avec diabète de type 2	36
2.2. Cas 2 : Hypertension et maladie rénale chronique.....	37
2.3. Cas 3 : Hypertension et insuffisance cardiaque	39
2.4. Stratégies de traitement de l'HTA : de la monothérapie à la polypharmacothérapie.....	40
PARTIE III – Limites, effets secondaires et défis pratiques	42
3.1. Effets indésirables des inhibiteurs du SRAA	42
3.2. Gestion des risques et solutions	44
➤ 3.2.1. Chélateurs du potassium : émergence d'outils correcteurs sûrs et efficaces	44
3.3. Cas particuliers : sujets âgés, polyopathologies, grossesse	45
PARTIE IV – Perspectives et innovations futures	47

Discussion	51
Bibliographie.....	53

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute ».

Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude à ma promotrice, le Professeur Dessy, pour sa supervision attentive et ses remarques constructives tout au long de l'élaboration de ce mémoire.

Je souhaite également remercier les membres évaluateurs pour l'attention qu'ils ont consacrée à la lecture de ce travail.

Je souhaite remercier chaleureusement ma famille pour son soutien indéfectible, son encouragement tant pendant la réalisation de ce mémoire que tout au long de mes années d'étude.

C'est avec une grande joie que je présente ce mémoire, fruit de tant d'années d'apprentissage et d'efforts.

Liste des abréviations

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine)
ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2
ADH : Antidiuretic Hormone (Hormone antidiurétique ou vasopressine)
AKT : Protéine kinase B
Ang I : Angiotensine I
Ang II : Angiotensine II
Ang-(1-7) : Angiotensine (1-7)
Ang-(1-9) : Angiotensine (1-9)
Ang A : Angiotensine A
Ang IV : Angiotensine IV
APA : Aminopeptidase A
APB : Aminopeptidase B
APN : Aminopeptidase N
ARB (ARA II) : Angiotensin II Receptor Blocker (Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II)
ARM : Antagoniste des Récepteurs des Minéralocorticoïdes
ARNI : Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor
AT1R : Récepteur de type 1 à l'Angiotensine II
AT2R : Récepteur de type 2 à l'Angiotensine II
AT4R : Récepteur de type 4 à l'Angiotensine IV
cGMP : Guanosine monophosphate cyclique
DAG : Diacylglycérol
DT2 : Diabète de type 2
EMT : Transition Épithélio-Mésenchymateuse (Epithelial to Mesenchymal Transition)
ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
HF : Heart Failure (Insuffisance cardiaque)
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Insuffisance cardiaque
ICFEp : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
ICFEr : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL-6 : Interleukine 6

JAK : Janus activated kinase
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MasR : Récepteur Mas
MRC : Maladie Rénale Chronique
MR : Récepteur des Minéralocorticoïdes
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
NEP : Neprilysin (Endopeptidase neutre)
NOX : NADPH Oxidase
NYHA : New York Heart Association (classification de l'insuffisance cardiaque)
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
PKC : Protéine Kinase C
PRR : (Pro)renin Receptor (Récepteur de la (pro)rénine)
RAAS / SRAA : Renin-Angiotensin-Aldosterone System / Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)
SGLT2i : Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2
SGK-1 : Serum and Glucocorticoid-inducible Kinase 1
siRNA : Small Interfering RNA
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TGF- β : Transforming Growth Factor beta
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I. Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) représente aujourd'hui l'un des enjeux majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. Longtemps silencieuse dans sa progression, cette pathologie touche plus de 1,3 milliard de personnes à travers le monde, avec une prévalence qui ne cesse de croître, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En 2019, l'étude de Mills et al. publiée dans *The Lancet* soulignait que près de la moitié des adultes hypertendus ne sont ni diagnostiqués ni traités, ce qui expose une part importante de la population mondiale à un risque accru de complications cardiovasculaires, rénales et métaboliques graves (Mills et al., 2021). En Belgique, l'HTA concerne environ 25 % des adultes, avec une prédominance nette chez les personnes âgées, les hommes, et les patients atteints de comorbidités chroniques (Sciensano, 2023). Les données du Belgian Health Interview Survey confirment une forte corrélation entre l'HTA et le développement de maladies cardiovasculaires, rénales ou métaboliques.

Ainsi, la gravité de l'HTA ne réside pas uniquement dans l'élévation persistante de la pression artérielle, mais aussi dans ses liens avec des comorbidités majeures telles que le diabète de type 2 (DT2), la maladie rénale chronique (MRC) et l'insuffisance cardiaque (IC). Le DT2, favorise la rigidité vasculaire, tandis que l'HTA accélère la progression des atteintes glomérulaires chez les patients atteints de MRC. De même, l'HTA reste un facteur déterminant du remodelage cardiaque et de la dégradation de la fonction ventriculaire gauche, ce qui en fait un contributeur direct à l'IC. Ces trois pathologies, sur lesquelles s'inscrit particulièrement l'intérêt de ce travail, partagent un socle physiopathologique commun reposant sur un système neurohormonal central : le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Celui-ci constitue un régulateur de l'homéostasie et participe à la régulation de la pression artérielle par des mécanismes bien établis. Toutefois, la suractivation de ce système contribue à la progression de l'HTA primaire et à l'aggravation des pathologies chroniques associées (Capric et al., 2021).

Au regard de ces implications multiples, le ciblage thérapeutique du SRAA constitue une stratégie de traitement centrale et historiquement bien établie dans la prise en charge de l'hypertension. Les traitements agissant sur ce système ont démontré leur efficacité dans de nombreuses études cliniques randomisées, avec des bénéfices étendus au-delà de la simple baisse tensionnelle, notamment l'amélioration de la fonction cardiaque et la réduction de la mortalité cardiovasculaire (Whelton P.K et al., 2018). Toutefois, malgré ces avancées, des limites importantes subsistent. Certains patients présentent une réponse sous-optimale, des effets secondaires qui limitent l'intensification du traitement (hyperkaliémie, insuffisance rénale fonctionnelle), et la gestion simultanée des comorbidités reste souvent complexe. Par

ailleurs, la variabilité interindividuelle de réponse aux traitements soulève la question d'une personnalisation plus fine des approches thérapeutiques ciblant le SRAA. Dans ce contexte, l'émergence de stratégies thérapeutiques innovantes, intégrant de nouvelles molécules ou des combinaisons ciblées, représente un tournant prometteur.

C'est dans cette dynamique que s'inscrit le présent mémoire, dont l'objectif principal est d'analyser comment les approches thérapeutiques ciblant le SRAA permettent non seulement d'optimiser le contrôle de la pression artérielle, mais également de mieux gérer les comorbidités associées que sont le diabète de type 2, la maladie rénale chronique et l'insuffisance cardiaque. Il s'agira également d'évaluer l'évolution des stratégies thérapeutiques vers des modèles plus personnalisés et intégrés, afin de répondre à la complexité clinique croissante des patients hypertendus.

II. Méthode :

Ce mémoire de fin d'études en sciences pharmaceutiques repose sur une démarche rigoureuse visant à garantir la fiabilité, la pertinence scientifique et l'actualisation des données analysées. Il s'agit d'une revue narrative et critique de la littérature scientifique consacrée au ciblage thérapeutique du SRAA dans l'hypertension et ses principales comorbidités, notamment le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique. Ce travail a pour objectif d'explorer l'évolution des stratégies thérapeutiques depuis les approches conventionnelles jusqu'aux innovations récentes, incluant les biothérapies émergentes.

La recherche bibliographique a été réalisée à partir de bases de données biomédicales reconnues pour leur niveau élevé de preuve scientifique: PubMed/MEDLINE, Elsevier, et la Cochrane Library. Google Scholar a été utilisé de manière complémentaire pour élargir la recherche et identifier certaines sources de littérature grise. La base ClinicalTrials.gov a été consultée pour identifier les essais cliniques en cours ou récents, notamment concernant les stratégies émergentes telles que le zilébésiran ou le baxdrostat. Par ailleurs, les recommandations officielles internationales ont été systématiquement analysées depuis l'ESC/ESH, l'ACC/AHA, la KDIGO et de l'ADA. Les données relatives à l'utilisation des médicaments en Belgique ont été complétées à l'aide des informations issues du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).

La stratégie de recherche a reposé sur l'utilisation combinée de mots-clés libres et de termes MeSH, en anglais et en français, associés par des opérateurs booléens (AND, OR). Les termes portaient sur le SRAA et ses composantes, les classes pharmacologiques ciblant ce

système, l'hypertension et ses principales comorbidités sélectionnées ainsi que les mécanismes physiopathologiques impliqués (fibrose ; inflammation ; stress oxydatif ; remodelage tissulaire).

Des critères d'inclusion stricts ont été appliqués afin de garantir la pertinence et l'actualité des sources retenues. Ont été inclus prioritairement les articles publiés entre 2000-2025, comprenant des essais cliniques randomisés de phase II et III, des méta-analyses, des revues systématiques et des recommandations internationales. Des études plus anciennes ont été intégrées lorsqu'elles constituaient des références historiques ou physiopathologiques majeures. Les articles de type éditorial, les opinions d'experts non étayées par des données probantes, les publications issues de revues non indexées ou présentant des biais méthodologiques importants ont été exclus.

La sélection des articles s'est déroulée en trois étapes : un tri initial basé sur la lecture des titres et des résumés, une lecture intégrale des articles sélectionnés, puis une extraction des données pertinentes. Les informations ont ensuite été organisées selon les thématiques du mémoire, en tenant compte des critères d'évaluation cliniques majeurs (mortalité cardiovasculaire, hospitalisations, progression de l'atteinte rénale) et des profils de tolérance des traitements.

La synthèse des données a suivi une hiérarchisation des niveaux de preuve, les recommandations internationales servant de cadre de référence, appuyées par des résultats des essais cliniques randomisés. Pour les thérapies innovantes en développement, l'analyse s'est fondée sur les données disponibles tout en soulignant leur caractère préliminaire. Par ailleurs, des outils d'intelligence artificielle ont été utilisés de manière ponctuelle pour la relecture, la reformulation et l'identification de sources complémentaires. L'ensemble de l'analyse critique, de l'interprétation des données et des conclusions demeure personnel, toutes les informations ayant été systématiquement vérifiées et validées.

Enfin, ce travail n'impliquant aucune expérimentation directe chez l'homme ou l'animal, il n'a pas nécessité d'approbation éthique, tout en respectant strictement les principes d'intégrité scientifique et de référencement académique.

conversion de l'angiotensine (ECA), principalement exprimée au niveau pulmonaire et vasculaire. L'Ang II est le principal effecteur du SRAA et se lie aux récepteurs AT1 et AT2. Au-delà de son rôle simple de précurseur, la prorénine possède également une activité biologique. Elle peut se lier au prorenin receptor (PRR) et induire des effets indépendants de son activité enzymatique classique, notamment des voies de signalisation intracellulaires favorisant la fibrose et l'inflammation (Bekassy Z. et al, 2022).

- **Cascade AT1R**

L'Ang II se lie préférentiellement au récepteur AT1 (AT1R), provoquant une vasoconstriction rapide des artérioles systémiques et une remontée immédiate de la pression artérielle, notamment en cas d'hypotension ou d'une diminution du volume sanguin. Au niveau rénal, l'activation de AT1R entraîne la vasoconstriction de l'artériole efférente, maintenant la pression intraglomérulaire et le débit de filtration glomérulaire. Au niveau des glandes surrénales, cette activation stimule la synthèse d'aldostérone favorisant la réabsorption du sodium. Parallèlement, elle induit la sensation de soif et la libération d'hormone antidiurétique (ADH), garantissant le maintien d'un volume sanguin adéquat pour assurer la perfusion des organes vitaux (Hassani et al., 2023)

Toutefois, une activation excessive ou chronique de AT1R déclenche plusieurs cascades intracellulaires pathologiques qui dépassent le cadre de la régulation physiologique. En effet, elle active les voies RAS/RAF/MEK/ERK1/2 et PI3K/AKT/mTOR qui favorisent la prolifération, la migration cellulaire et l'inhibition de l'apoptose. La stimulation de la production de ROS et l'activation du Wnt/ β -caténine conduisent à un stress oxydatif, à la fibrose et à la survie cellulaire. La sécrétion d'EGFR et VEGF entraîne une angiogenèse anormale et la croissance tumorale. Ces mécanismes expliquent les principaux effets physiopathologiques de l'AT1R tels que la vasoconstriction excessive, la rétention hydrosodée, la fibrose, inflammation, remodelage vasculaire et cardiaque et la prolifération cellulaire excessive (Hassani et al., 2023).

- **Cascade AT2R (voie alternative – effets protecteurs)**

L'Ang II se lie au récepteur AT2 (AT2R), surtout exprimé pendant la période fœtale où il participe à la différenciation cellulaire et à la morphogenèse. Chez l'adulte, l'AT2R est faiblement exprimé mais sera réinduit lors de situations d'ischémies ou de lésions vasculaires. L'activation de AT2R favorise la vasodilatation via le NO et le GMP cyclique, active P38-MAPK et JAK/STAT pour contrôler la prolifération et la différenciation cellulaire, induit

l'apoptose des cellules endommagées via la caspase-3 et inhibe les voies pro-inflammatoires, limitant la fibrose et les dommages cellulaires.

En somme, le récepteur AT2 fonctionne comme un contre-régulateur naturel du récepteur AT1, dont il neutralise les effets vasoconstricteurs et prolifératifs par des mécanismes de signalisation opposés et protecteurs (Bekassy Z., et al 2022).

➤ 1.2 Contre-régulation physiologique :

Outre le récepteur AT2 qui s'active principalement dans des conditions pathologiques, le SRAA dispose également d'une branche protectrice activée de manière physiologique. Cette voie génère des peptides d'angiotensine alternatifs, notamment les fragments Ang 1-9, Ang 1-7, Ang 1-5 et l'alamandine. Ces peptides dérivent de l'Ang I ou Ang II par l'action de différentes peptidases, en particulier ACE2, et participent à un détournement de l'Ang II et de ses effets délétères. L'Ang 1-9, formée à partir d'Ang I par l'ACE 2, possède une activité biologique modérée mais constitue surtout un précurseur de l'Ang 1-7, tandis que l'Ang 1-7 peut également être générée directement à partir d'Ang II. L'Ang 1-7 représente le pivot central de cette voie contre-régulatrice et exerce ses effets principalement via le récepteur Mas, et dans certains tissus via AT2R. Il induit une vasodilatation par une production de NO, une amélioration de la fonction endothéliale, ainsi qu'une inhibition de la prolifération, de la fibrose et de l'inflammation. Cette activation déclenche également des cascades intracellulaires telles que PI3K/AKT/mTOR et RAS/RAF/ERK1/2 mais avec des effets bénéfiques incluant la réduction de la migration et de l'invasion cellulaires. Cette voie représente une contre-régulation du SRAA, ciblée par de nouveaux médicaments pour maximiser les effets protecteurs (Romero et al., 2021).

Par ailleurs, l'Ang 1-7 peut aussi être métabolisé en Ang 1-5, un peptide dont l'activité est moins prononcée mais qui contribue aussi à la prolongation de la signalisation protectrice. Enfin, l'alamandine, issue d'Ang 1-7 ou d'Ang II, se lie préférentiellement au récepteur MrgD (Mas-related G protein-coupled receptor D) et renforce ces effets vasodilatateurs, anti-fibrotique et anti-remodelant (Lautner et al., 2013). Ainsi, cette succession de transformation enzymatique constitue un axe fonctionnel opposé à l'activation excessive d'AT1, jouant un rôle majeur dans la limitation des dommages cardiovasculaires et rénaux associés à la suractivation chronique du SRAA (Jami et al., 2023).

➤ 2 . SRAA tissulaire et voies parallèles

Des formes locales (tissulaires) du SRAA existent dans le cœur, les reins, les vaisseaux, le pancréas ou encore le tissu adipeux. Ces systèmes autonomes produisent localement la rénine, l'ECA et les récepteurs AT1/AT2 sans passer par la circulation systémique.

Physiologiquement, le SRAA tissulaire participe à des mécanismes d'adaptation locale: dans le cœur, il module la contractilité, la perfusion myocardique et favorise la réponse au stress hémodynamique. Dans le rein, il régule finement la pression intraglomérulaire et l'équilibre sodé à court terme. Au niveau pancréatique et adipeux, il intervient dans la modulation de la sécrétion d'insuline et dans la régulation du métabolisme lipidique. Ces effets locaux sont essentiels pour maintenir une homéostasie dynamique face aux variations de pression, de volume ou de métabolisme.

Cependant, en cas d'activation chronique, le SRAA local devient pathologique. Dans le myocarde, il favorise l'hypertrophie, la fibrose interstitielle et la dysfonction diastolique. Dans le rein, il amplifie l'hyperfiltration, la sclérose glomérulaire et la fibrose tubulaire (Balakumar et al., 2022). Dans le pancréas et le tissu adipeux, il favorise la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique.

En parallèle des peptides protecteurs, le récepteur AT4R, correspondant au récepteur de l'insulin-regulated aminopeptidase, est activé par l'angiotensine IV, dérivée d'Ang II via l'action successive d'aminopeptidase. L'Ang IV se lie à AT4R sur les cellules endothéliales, neuronales et parfois rénales ou cardiaques, modulant la mémoire, la cognition, la perfusion cérébrale et la microcirculation. Selon le tissu et le contexte, cette signalisation peut activer les voies MAPK, PI3K/AKT et les systèmes de transport de glucose, produisant à la fois des effets protecteurs et, dans certains cas, pro-inflammatoires ou pro-thrombotiques. Ainsi, le récepteur AT4 constitue un ébranchement distinct de la voie Mas/MrgD, exploitant les métabolites d'Ang II avec un profil fonctionnel intermédiaire entre adaptation physiologique et pathologie selon l'organe et la durée d'activation (Martyniak & Tomasik, 2022)

➤ 3. Rôle amplificateur de l'aldostérone

L'aldostérone, libérée par la zone glomérulée de la surrénale sous l'effet d'Ang II et, dans une moindre mesure, de l'ACTH et du potassium plasmatique, agit au niveau du néphron distal via le récepteur des minéralocorticoïdes (MR). Elle stimule l'expression des canaux sodiques épithéliaux (ENaC) au niveau de la membrane apicale et des pompes Na^+/K^+ -ATPase en basolatéral, permettant la réabsorption active du sodium et l'excrétion du potassium. Ce processus favorise la rétention hydrosodée, ce qui augmente la volémie et maintient la pression artérielle, particulièrement en situation de déshydratation, d'hypotension ou de perte

en sel. L'excrétion de potassium permet de préserver l'homéostasie électrolytique, indispensable à la stabilité de la transmission neuromusculaire et à la fonction cardiaque.

Cependant, en cas de stimulation excessive, prolongée ou inappropriée du SRAA, l'aldostérone conserve ses fonctions physiologiques mais développe aussi des effets pathologiques. Elle induit alors des effets pro-fibrosants, pro-inflammatoires et pro-oxydants via des voies génomiques (activation de gènes via le MR) et non génomiques (activation de SGK1, NADPH oxydase, production de ROS dans le myocarde et la paroi vasculaire).

Ces mécanismes favorisent la fibrose myocardique, l'hypertrophie cardiaque, le dysfonctionnement endothélial et la protéinurie, contribuant à l'aggravation des maladies cardiovasculaires et rénales (Balakumar et al., 2022). Par ailleurs, le SRAA et le système nerveux sympathique interagissent étroitement dans la régulation de la pression artérielle. L'aldostérone exerce notamment un rôle modulateur indirect sur l'activité sympathique en potentialisant la réponse vasculaire à la noradrénaline, renforçant ainsi l'hyperactivité sympathique en cas de suractivation du SRAA. (Nappi et al., 2014)

➤ 4. Voies de contournement en cas d'inhibition du SRAA

L'inhibition pharmacologique du SRAA par les IEC, ARA-II ou ARM vise à bloquer les effets délétères de l'angiotensine II et de l'aldostérone. Toutefois, dans certains cas cliniques, ces traitements ne permettent pas une suppression complète et durable du système, en raison de l'activation de mécanismes compensateurs, biologiques ou tissulaires, qui en limitent l'efficacité. Ce phénomène, appelé "*escape*", peut conduire à une recrudescence des effets néfastes du SRAA malgré le traitement. L'un des principaux mécanismes repose sur l'activation réflexe du système nerveux sympathique secondaire à une baisse relative de la volémie perçue par les barorécepteurs, stimulant les récepteurs β_1 -adrénergiques des cellules juxtaglomérulaires, majorant la sécrétion de rénine, ce qui contourne partiellement le blocage pharmacologique (Balakumar et al., 2022). Sur le plan clinique, cette réponse compensatoire peut se traduire par une recrudescence de l'hypertension, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène, aggravant ainsi une insuffisance cardiaque sous-jacente. Par ailleurs, la production d'angiotensine II peut persister malgré l'inhibition de l'ECA grâce à des voies alternatives chymase-dépendantes. La chymase exprimée notamment dans les mastocytes, les vaisseaux et le myocarde permet la conversion de l'Ang I en Ang II, phénomène appelé *ACE escape*. Ces mécanismes expliquent la persistance de phénomènes fibrosants au niveau cardiaque ou rénal, même chez les patients bénéficiant d'un traitement bien conduit par IEC (Martyniak & Tomasik, 2022).

Par ailleurs, le blocage de l'aldostérone peut induire une sécrétion compensatrice de vasopressine en réponse à l'hypovolémie, entraînant une augmentation de la réabsorption d'eau au niveau des aquaporines-2. Ce phénomène peut être responsable d'une hyponatrémie de dilution, d'œdèmes ou d'une efficacité limitée des diurétiques, notamment chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (Rabattu S. et al., 2025).

Parallèlement, l'inhibition de la voie classique du SRAA favorise l'activation compensatrice de la voie alternative ACE2/Ang-(1-7)/Mas, reconnue pour ses effets vasodilatateurs, anti-fibrosants et anti-inflammatoires. Bien que cette voie exerce une modulation protectrice, son activation demeure insuffisante pour neutraliser pleinement les mécanismes d'échappement observés dans les pathologies sévères, justifiant le recours à des stratégies thérapeutiques combinées (Jami et al., 2023).

Échappement de l'aldostérone (aldosterone breakthrough)

Chez certains patients traités par IEC ou ARA-II, l'aldostérone sérique peut augmenter à nouveau après une phase initiale de suppression, malgré le blocage du SRAA. Ce phénomène d'*aldosterone breakthrough* résulte d'une stimulation par des voies indépendantes telles que l'ACTH ou une hyperkaliémie (Balakumar et al., 2022). Cliniquement, cet échappement aldostéronique, est associé à la persistance de la fibrose cardiaque ou rénale, à une reprise de la rétention sodée, et à une résistance partielle aux diurétiques. Cela justifie l'introduction d'un ARM ou d'un inhibiteur de l'aldostérone synthase en traitement combiné.

➤ 5. Dérèglement du SRAA : Pathologies associées à une activation excessive

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), permet une régulation physiologique de l'hémodynamique. Toutefois, une activation chronique, excessive ou inappropriée du système rénine-angiotensine-aldostérone devient délétère et participe activement à la pathogenèse des affections cardiovasculaires, rénales et métaboliques. (Hassani et al., 2023).

Dans l'HTA primaire à rénine élevée, la sécrétion excessive de rénine ou l'hypersensibilité des récepteurs AT1 à l'Ang II sont responsables d'une élévation chronique de la pression artérielle (Martyniak & Tomasik, 2022). À long terme, l'Ang II exerce des effets pro-fibrosants en stimulant l'expression de TGF- β , favorisant le remodelage myocardique et la sclérose rénale par accumulation de la matrice extracellulaire (Hassani et al., 2023).

Parallèlement, l'Ang II, active des voies pro-inflammatoires et pro-oxydantes via le récepteur AT1, notamment par activation de NF- κ B et de la NADPH oxydase, conduisant à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette surcharge oxydative stimule en cascade des voies inflammatoires, augmentant l'expression de cytokines telles que IL-6 et

TNF- α . Les ROS générés inactivent le NO en le transformant en peroxynitrite et inhibent l'activité de eNOS, réduisant ainsi la biodisponibilité du NO (Guzik et al., 2007 ; Balakumar et al., 2022). Cette altération de la fonction endothéliale favorise une vasoconstriction persistante, une rigidité artérielle accrue et le développement de l'athérosclérose. En outre, l'Ang II induit l'expression de molécules d'adhésion endothéliales telles que VCAN-1 et ICAM-1, facilitant l'adhésion et l'infiltration de cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire. L'ensemble de ces mécanismes accélèrent la progression des plaques athéromateuses et le risque cardiovasculaire. (Rubattu et al., 2025).

Sur le plan métabolique l'Ang II interfère avec la signalisation de l'insuline en inhibant la voie PI3K-Akt et en réduisant l'expression du transporteur GLUT4, induisant une insulino-résistance périphérique. L'aldostérone accentue ces altérations en favorisant l'inflammation du tissu adipeux et la lipotoxicité et la dysrégulation métabolique, contribuant ainsi au développement du diabète de type 2 et à la microalbuminurie, marqueur précoce de néphropathie diabétique et de risque cardiovasculaire accru. (Rubattu et al., 2025).

Au terme de ce chapitre, le SRAA apparaît comme un nœud physiopathologique central reliant HTA, maladie rénale chronique, diabète de type 2 et insuffisance cardiaque, via un continuum d'hyperfiltration, de fibrose, d'inflammation et de dysfonction métabolique. La compréhension fine de cet équilibre entre axe classique et voies de contre-régulation ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques ciblées, allant du blocage pharmacologique conventionnel à des approches plus récentes visant à moduler les axes protecteurs ou à contourner les phénomènes d'échappement. Dans cette perspective, la partie suivante de ce mémoire sera consacrée à l'analyse critique de ces différentes approches thérapeutiques ciblant le SRAA, de leurs limites actuelles et des perspectives qu'elles offrent pour une prise en charge plus personnalisée des patients à haut risque cardio-rénal.

III. Résultats

PARTIE 1 : Thérapeutiques ciblant le SRAA : Mécanismes et évolutions

➤ Inhibiteurs du SRAA

1.1.1 IEC : Inhibition de la production d'angiotensine II

Les IEC bloquent l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), inhibant ainsi la transformation de l'Ang I en Ang II. Ils empêchent aussi la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur. Ce double mécanisme explique leur efficacité antihypertensive, rénale et cardiaque, mais expose également à certains effets indésirables liés à l'accumulation de bradykinine, comme la toux sèche persistante et l'angioœdème, complications rares mais potentiellement graves, survenant indépendamment de la dose ou de la durée du traitement. Il est à noter que la bradykinine n'est pas uniquement un médiateur indésirable. Elle participe activement à la vasodilatation endothélium-dépendante, à la libération de NO et à la réduction du stress oxydatif. Ainsi, son accumulation pourrait contribuer aux bénéfices cardiovasculaires observés avec les IEC (Campbell DJ. 2014).

➤ 1.1.2. ARA II : Blocage sélectif des récepteurs AT1, sans effet bradykininergique

Les ARA II (ou sartans) bloquent sélectivement le récepteur AT1 de l'angiotensine II, empêchant ses effets vasoconstricteurs, pro-inflammatoires et fibrosants. Contrairement aux IEC, ils ne modifient pas les concentrations de bradykinine. Ils ne provoquent pas de toux et le risque d'angioœdème est nettement réduit, bien que non nul. La spécificité des sartans épargne le récepteur AT2, dont la stimulation permet une activation compensatoire bénéfique, avec des effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et anti-inflammatoires. (Campbell DJ. 2014).

➤ 1.1.3. Effets extrapressifs communs : cœur, rein, métabolisme

Les IEC et les ARA II possèdent des effets extrapressifs qui dépassent la simple réduction tensionnelle. Ces bénéfices ont été documentés dans de nombreux essais cliniques multicentriques. Sur le plan cardiaque, ces traitements permettent une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche, du remodelage post-infarctus et de la fibrose myocardique. En effet, l'étude SAVE (Survival and Ventricular Enlargement, 1992) qui a évalué l'effet du captopril chez des patients post-infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche a montré une réduction significative de 21% du risque de mortalité cardiovasculaire (IC 95% : 5-35% ; P = 0,014). De plus, le captopril a permis une réduction de 22% du risque de réhospitalisations (IC 95% 4-37% ; P = 0,019).

Ces résultats traduisent un bénéfice clinique tangible et statistiquement significatif du traitement, associé à une amélioration du pronostic et à une diminution des événements cliniques majeurs. (Pfeffer MA. et al. (1992)

L'essai VALIANT (2003) a comparé le valsartan, le captopril et leur combinaison chez les patients après un infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque et/ou de dysfonction ventriculaire gauche. Le rapport de risque de mortalité cardiovasculaire du valsartan par rapport au captopril était de 1,00, confirmant que les ARA II sont non inférieurs aux IEC en termes de mortalité cardiovasculaire, avec une meilleure tolérance chez certains patients. (Pfeffer MA. et al. (2003)

Sur le plan rénal, pour les ARA II, l'étude RENAAL (2001) a démontré que le losartan réduisait de manière significative le risque de doublement de la créatininémie de 25% ($P=0,006$) et le risque d'insuffisance rénale terminale de 28% ($P=0,002$) chez les patients diabétiques de type 2 avec néphropathie. De même, l'étude IDNT (2001), évaluant l'irbésartan chez les patients hypertendus atteints de néphropathie diabétique, a montré un effet néphroprotecteur significatif, avec une réduction de 35% du risque de doublement créatininémie ($P=0,003$). Elle a également démontré une réduction de 23% du risque de recours à la dialyse ($p=0,007$). (Brenner B. et al., 2001)

De même, des données plus récentes issues de l'étude FIDELIO-DKD (2020) ont montré que l'association d'un ARA II à la finérone (un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes) entraîne une réduction significative de 18% ($P=0,0014$) du risque rénal chez les patients diabétiques à haut risque. Enfin, ces traitements ont montré des résultats métaboliques bénéfiques. En effet, les ARA II améliorent la sensibilité à l'insuline, en partie par leur action sur la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation périphérique, montrant une amélioration de l'HbA1c et de la sensibilité à l'insuline, en particulier chez les patients présentant un syndrome métabolique ou un diabète de type 2 (Bakris G.L. et al., 2020)

➤ 1.1.4. Inhibiteurs de la néprilysine (ARNIs)

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNIs) représentent une avancée thérapeutique majeure en cardiologie. Ils combinent un antagoniste du récepteur AT1 (valsartan) à un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril), enzyme responsable de la dégradation de peptides vasoactifs tels que le BNP, ANP, CNP, l'adrenomédulline, la bradykinine ou encore la substance P. Le médicament Entresto, commercialisé en Belgique, associe ces deux molécules dans une formulation synergique.

Le valsartan bloque les effets néfastes médiés par l'activation du récepteur AT1 (vasoconstriction, fibrose, rétention sodée, inflammation), tandis que le sacubitril prolonge l'action des peptides natriurétiques, entraînant vasodilatation, natriurèse, réduction de la post-charge et amélioration du remodelage cardiaque. (McMurray et al., 2014)

Au-delà de leurs effets hémodynamiques, les ARNI démontrent également :

- Une activité anti-fibrosante, par inhibition de la voie TGF- β 1 et limitation de l'activation des fibroblastes cardiaques ;
- Un effet sympathoinhibiteur, par réduction des taux circulants de noradrénaline et modulation des réflexes barorécepteurs ;
- Un effet modéré sur la bradykinine, pouvant accroître légèrement le risque d'angio-œdème, mais à un niveau inférieur à celui observé avec les IEC.

L'étude en double aveugle randomisée pivot PARADIGM-HF a montré que chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FEr), l'association sacubitril/valsartan réduisait de 20 % la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,80 IC95% 0,11-0,29 ; P<0,001) par rapport à l'énalapril. Cet ARNI a également réduit de 21 % le risque d'hospitalisation cardiovasculaire par rapport à l'énalapril. (HR : 0,79 ; IC95% : 0,79-0,89 ; P<0,001). Ces résultats démontrent qu'il offre une amélioration cliniquement et statistiquement significative du pronostic cardiovasculaire. (McMurray et al., 2014). L'amélioration de la qualité de vie et la meilleure tolérance ont été des facteurs déterminants dans son adoption par les guidelines ESC 2021 et ACC/AHA 2022 comme traitement de première intention chez les patients éligibles. Par ailleurs, des études telles que PARAMETER ont évalué l'efficacité des ARNI dans l'hypertension artérielle résistante, notamment chez les sujets âgés. Ces essais ont également montré une réduction significative de la pression systolique ambulatoire moyenne sur les 24h, avec une différence de différence de 4,1mmHg (P<0,001) par rapport aux ARA II seuls, renforçant l'intérêt des ARNI au-delà de l'insuffisance cardiaque. (Williams et al., 2017).

Effets indésirables et différenciation des classes :

Classe	Effet bradykinine	Toux	Angio-œdème	Hyperkaliémie	Particularités
IEC	Oui ↑↑	Fréquente (5-10%)	Rare (0.1-0.7%)	Modéré	Excellente efficacité cardiovasculaire ; effets extrapressifs prouvés
ARA II	Non	Rarissime	Très rare	Modéré	Bonne tolérance ; alternative en cas de toux ou angio-œdème sous IEC
ARNIs	Oui (via bradykinine + ANP)	Non	Potentiel à surveiller	Modéré	Double mécanisme bénéfique (inhibition SRAA + peptides natriurétiques)

1.1.5. Inhibiteurs de la rénine : mécanismes, efficacité et limites cliniques

Les inhibiteurs directs de la rénine (IDR), comme l'aliskiren, incarnent une stratégie thérapeutique innovante visant à bloquer l'amont le SRAA, en inhibant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. Cependant, ces molécules ne sont plus disponibles en Belgique, en raison d'un retrait du marché motivé par des préoccupations concernant leur sécurité cardiovasculaire et rénale lorsqu'ils sont utilisés en association, notamment avec des IEC ou ARA II chez les patients diabétiques ou avec MRC. Par ailleurs, certaines classes de médicaments peuvent moduler l'activité de la rénine de manière indirecte, sans appartenir aux traitements ciblant directement le SRAA. Ainsi, les bêta-bloquants sélectifs β_1 diminuent la sécrétion de rénine en inhibant la stimulation des cellules juxtaglomérulaires par le système sympathique. Également, les diurétiques, en réduisant le volume extracellulaire et la pression artérielle, modifient également les signaux régulant la libération de rénine. Bien qu'ils influencent l'axe rénine-angiotensine, ces médicaments ne sont pas considérés comme des inhibiteurs du SRAA et leur action sur la rénine est indirecte. (Pool J. 2007).

Contrairement aux IEC ou ARA II, les IDR interrompent précocement la cascade, neutralisant ainsi la production d'angiotensine I, d'angiotensine II et indirectement d'aldostérone (Campbell, 2014). La rénine, une enzyme aspartique libérée par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à divers signaux physiologiques, est directement ciblée par l'aliskiren. Ce dernier agit en se fixant directement sur le site actif de la rénine, empêchant la génération d'angiotensine I.

En inhibant cette étape, l'aliskiren entraîne une réduction de la production de l'angiotensine II, limitant ainsi ses effets délétères de son excès. Ce blocage se traduit par une baisse de la pression artérielle et une diminution de l'activité du SRAA plasmatique et tissulaire (Nguyen et al., 2023).

Pharmacologiquement, l'aliskiren présente une longue demi-vie (24–40 h), une administration quotidienne, et une clairance hépatique indépendante du cytochrome P450, ce qui limite les interactions médicamenteuses (Campbell, 2014).

Les données cliniques mettent en lumière son efficacité et son rôle thérapeutique. L'étude ALOFT (2011) a montré que ce médicament réduit les biomarqueurs BNP/NT-proBNP en les patients présentant une IC stable, suggérant une amélioration du remodelage myocardique (Pitt B., et al., 2011). De manière similaire, l'essai AVOID a démontré une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche comparable à celle observée avec le losartan chez des patients hypertendus obèses (Parving et al., 2008). En revanche, l'étude AQUARIUS (2012) a mis en évidence qu'en dépit d'une réduction tensionnelle, l'aliskiren n'avait pas d'impact significatif sur les événements athérosclérotiques chez des patients coronariens stables (De Boer et al., 2012).

Le développement clinique de ce traitement a connu un tournant dans l'essai ALTITUDE (2012) qui a inclus plus de 8 000 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire ou rénal, déjà traités par IEC/ARA II, auxquels on ajoutait de l'aliskiren. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'un sur-risque d'hyperkaliémie, d'épisodes d'hypotension sévère, d'une élévation de la créatinine sérique, et surtout de l'absence de bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale (Parving et al., 2012). Ces résultats ont conduit les agences réglementaires (EMA, FDA) à restreindre fortement l'utilisation de l'aliskiren, en particulier chez les patients diabétiques ou atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

- **Limites cliniques et controverses**

Plusieurs obstacles freinent l'adoption large des inhibiteurs de la rénine dans la pratique clinique. Premièrement, contrairement aux IEC ou ARA II, l'aliskiren n'a pas démontré de réduction claire de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans les grandes études de phase III. Bien qu'efficace pour abaisser la pression artérielle, il n'a pas réussi à prouver une amélioration des événements cliniques majeurs chez des patients à haut risque cardiovasculaire (Parving et al., 2012 ; McMurray et al., 2008). Deuxièmement, l'association de l'aliskiren à d'autres inhibiteurs du SRAA s'est révélée problématique. Troisièmement, son coût élevé, sa biodisponibilité limitée et son retrait progressif de plusieurs marchés (notamment dans certains pays européens) ont restreint son accessibilité et sa place thérapeutique. En parallèle, les alternatives plus robustes et mieux documentées, restent privilégiées dans les recommandations (Williams et al., 2018).

- **Perspectives et recherches futures**

Malgré ces limitations, l'inhibition de la rénine conserve un intérêt pharmacologique dans certaines situations spécifiques. L'identification de profils de patients à rénine élevée, notamment dans certaines populations européennes (où les pathologies cardiovasculaires sont souvent associées à une hyperréninémie), pourrait orienter vers un usage plus personnalisé (Vaidyanathan et al., 2008). À l'inverse, cette stratégie pourrait être moins adaptée aux patients africains, qui présentent souvent une hypertension liée à un faible taux de rénine (Cooper et al., 2005). Par ailleurs, le rôle de la rénine dans le SRAA tissulaire (paracrine/autocrine), ainsi que son interaction avec le PRR, suscite un regain d'intérêt pour des approches thérapeutiques plus ciblées sur le plan moléculaire (Nguyen, 2011; Ichihara et al., 2006). L'exploration de traitements combinés avec d'autres inhibiteurs du SRAA, comme les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ou les ARNIs, constitue une piste prometteuse. Des travaux sont actuellement en cours pour développer de nouveaux inhibiteurs de la rénine ou des modulateurs de la rénine/prorénine récepteur (PRR), afin de contourner les effets indésirables observés avec l'aliskiren.

En somme, ce médicament, bien qu'intéressant dans son approche en amont du SRAA, n'a pas tenu ses promesses cliniques, principalement en raison d'un manque de bénéfice sur les événements cardiovasculaires majeurs et d'un profil de sécurité défavorable en association. Il illustre les limites d'une suppression trop complète du SRAA, soulignant l'importance de respecter un équilibre entre inhibition efficace et maintien des fonctions physiologiques résiduelles du système. L'avenir des inhibiteurs de la rénine dépendra de la capacité des futures molécules à cibler plus finement la rénine ou ses récepteurs tissulaires, tout en garantissant une sécurité métabolique optimale.

2. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)

Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) jouent un rôle déterminant dans la modulation du SRAA, en particulier dans les pathologies à activation excessive de l'aldostérone, telles que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FEr), l'hypertension résistante et la néphropathie diabétique. Ils permettent d'inhiber les effets tissulaires délétères de l'aldostérone, au-delà de son action sur l'homéostasie sodée. Les ARM bloquent spécifiquement le récepteur des minéralocorticoïdes (MR), un récepteur nucléaire exprimé non seulement dans le néphron distal, mais aussi dans des tissus extrarénaux comme le cœur, les vaisseaux, le cerveau et le tissu adipeux.

Ce blocage empêche l'activation transcriptionnelle au niveau rénal de gènes directement impliqué dans le transport ionique et la signalisation aldostérone-dépendante, tels que SGK1, les sous-unités du canal sodique épithélial (ENaC), ATP1A1(Na⁺/K⁺-ATPase) ainsi que les kinase WNK1 et WNK4, régulatrices du co-transport rénal distal. Il atténue également l'activation des voies pro-fibrosantes, pro-oxydants, et pro-inflammatoire, incluant NOX-4, TGF-β1 et les collagène I/III. Ainsi, les ARM réduisent la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium, diminuant la volémie ; le stress oxydatif (via l'inhibition de NOX2/NOX4) ; l'infiltration leucocytaire ; la fibrose myocardique ou rénale et le remodelage ventriculaire post-infarctus, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Les modèles expérimentaux confirment que l'aldostérone induit une rigidité artérielle, une protéinurie et une inflammation vasculaire en l'absence de régulation, ce qui rend sa neutralisation thérapeutique essentielle (Luther J. et al, 2022).

• 2.1 Spironolactone : pionnière dans les essais cliniques

La spironolactone est le premier antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) à avoir été utilisé en clinique. Initialement prescrite pour ses effets diurétiques et épargneurs de potassium, elle a vu son rôle évoluer avec l'émergence des données sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FEr).

L'essai pivot RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) a marqué un tournant dans l'usage de la spironolactone. Réalisé sur plus de 1600 patients atteints d'IC-FEr sévère (FEVG < 35 %), sous traitement conventionnel (IEC, diurétiques, digoxine), l'ajout de spironolactone a permis de réduire significativement la mortalité globale de 30 % (risque relatif de décès de 0,70 ; IC95% 0,60-0,82 ; P<0,001), et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35 % (IC95% 0,54-0,77 ; P<0,001), indépendamment de son effet sur la pression artérielle. Cet essai a permis d'inscrire les ARM dans les recommandations internationales comme traitements essentiels de l'IC-FEr. (Pitt et al., 1999)

Ces résultats ont été confirmés par une étude de cohorte à l'échelle nationale, qui a montré que chez des patients atteint d'IC-FEr (FEVG≤26%) sous traitement conventionnel, l'ajout de spironolactone entraîne une réduction significative de la mortalité sur les trois ans de 44,3% (P<0,001 ; IC95% 0,64-0,97). (Kim et al, 2022). D'autres données, notamment l'essai EMPHASIS-HF (Zannad et al., 2011), ont confirmé l'efficacité des ARM dans des stades plus précoces d'IC-FEr.

Cette étude, menée sur des patients moins sévèrement atteints (classe NYHA II), a montré que l'éplérénone (ARM plus sélectif que la spironolactone) réduisait la mortalité cardiovasculaire de 24 % ($P < 0,001$) et les hospitalisations de 42 %, avec un meilleur profil de tolérance (Zannad et al., 2011). Ces résultats ont non seulement validé l'effet de classe des ARM, mais également renforcé leur place dans la stratégie thérapeutique moderne. Ces données actualisées témoignent de la robustesse des résultats obtenus depuis RALES jusqu'à nos jours, et confirment que les ARM sont une composante majeure du traitement de l'IC-FEr, validée par les dernières recommandations ESC et ACC/AHA. Toutefois, la spironolactone présente des effets secondaires notables, liés à son affinité non spécifique pour les récepteurs androgéniques et progestatifs. Ces effets incluent la gynécomastie chez l'homme, les troubles menstruels chez la femme, ainsi que parfois une altération de la libido, limitant son utilisation chez certains patients. Ces limitations pharmacodynamiques ont conduit au développement de molécules plus sélectives, comme l'éplérénone ou la finérénone, dont le profil de sécurité est supérieur tout en conservant l'efficacité anti-minéralocorticoïde.

- **2.2 Éplérénone : plus de sélectivité, moins d'effets indésirables**

L'éplérénone est un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) de seconde génération, plus sélectif que la spironolactone. Contrairement à cette dernière, elle se lie de manière préférentielle et spécifique au récepteur des minéralocorticoïdes (MR), tout en ayant une affinité très faible pour les récepteurs androgéniques et progestatifs. Cette sélectivité explique la réduction nette des effets endocriniens indésirables tels que la gynécomastie ou les troubles menstruels observés avec la spironolactone (Pitt et al., 2003).

L'éplérénone a démontré son efficacité dans deux grands essais cliniques multicentriques :

- EPHESUS (2003) : mené chez des patients post-infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %) et signes d'IC, l'ajout d'éplérénone au traitement standard a permis une réduction de 17 % (IC 95% 0,72-0,94 ; $P = 0,005$) de la mortalité totale et une baisse significative de 13% (IC95 0,79-0,95 ; $P = 0,002$) du risque d'hospitalisation pour causes cardiovasculaires (Pitt et al., 2003).
- EMPHASIS-HF: chez des patients atteints d'IC-FEr modérée (NYHA II), l'éplérénone a réduit de 42 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 24 % la mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo. (Zannad et al., 2011).

Plus récemment, l'étude FIDELIO-DKD (Bakris et al., 2020), bien que centrée sur la finérénone, a permis indirectement de souligner les limites pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'éplérénone, notamment son moindre effet antifibrotique à long terme, et un risque encore présent d'hyperkaliémie chez certains patients. Ces limitations justifient le développement de molécules de 3^e génération, comme la finérénone, offrant une meilleure balance entre efficacité cardiorénale et tolérance biologique. Grâce à son efficacité démontrée, l'éplérénone est aujourd'hui intégrée dans les recommandations ESC (2021) et ACC/AHA (2022) comme traitement de fond incontournable chez les patients stables en IC-Fe, en complément des autres classes thérapeutiques de base (IEC/ARA II, bêtabloquants, SGLT2i).

En Belgique, la finérénone est désormais disponible et s'impose comme l'antagoniste non stéroïdien sélectif des MR le plus abouti, grâce à un niveau de preuve particulièrement solide issu du vaste programme d'essais cliniques randomisés et de méta-analyses. L'essai FIDELIO-DKD, mené chez les patients atteints de MRC et de DT2, a démontré une réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale de 36% (IC95 : 0,41-0,995 ; P= 0,046). De plus, le taux d'événements et la mortalité cardiovasculaire ont diminué de 18% (IC95% 0,73-0,93 ; P< 0,001). Bien qu'un risque d'hyperkaliémie ait été observé, celui-ci est resté globalement maîtrisable, avec un arrêt définitif du traitement dans seulement 1,2% des cas. Ce profil d'efficacité cardio-rénale, associé à une meilleure sélectivité pour le MR et à une moindre pénétration tissulaire, positionne la finérénone comme une option thérapeutique pertinente chez les patients diabétiques à haut risque rénal ou cardiovasculaire. (Bakris et al., 2020).

• 2.3 Esaxérénone : troisième génération et promesses nouvelles

L'esaxérénone, développé au Japon, présente une sélectivité pour le MR supérieure à celle de la finérénone, avec un profil métabolique amélioré et une moindre affinité hors-cible. L'essai ESAX-DN a aussi montré un ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique, et des données préliminaires suggèrent un effet protecteur cardiovasculaire, notamment par la diminution du stress oxydatif et de la rigidité artérielle (Ito et al., 2020). Elle est actuellement évaluée dans des essais de phase III pour son efficacité dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque. Sur le plan cardiovasculaire, seule la finérénone a démontré une réduction robuste des événements majeurs, soutenue par un niveau de preuve élevé et une diffusion internationale, tandis que l'esaxérénone reste prometteuse mais moins documentée.

- **ARM et hypertension résistante : une arme efficace et de mécanisme justifiée**

Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) occupent une place essentielle dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle résistante (HTAr), définie comme une pression artérielle non contrôlée malgré l'association de trois antihypertenseurs incluant un diurétique thiazidique. Le mécanisme clé de leur efficacité repose sur l'inhibition de l'action de l'aldostérone au niveau des récepteurs minéralocorticoïdes (MR), particulièrement dans les tubules distaux du rein. En bloquant cette action, les ARM réduisent la réabsorption de sodium et donc le volume plasmatique, contribuant à une baisse de la pression artérielle. Ils agissent également sur la rigidité vasculaire et les mécanismes de remodelage vasculaire liés à l'aldostérone, souvent impliqués dans les formes résistantes de l'HTA (Williams et al., 2015).

L'essai PATHWAY-2 (Williams et al., 2015), randomisé et en double aveugle, a comparé la spironolactone à la doxazosine, au bisoprolol et au placebo chez des patients souffrant d'HTA résistante. Le but principal était d'évaluer l'efficacité antihypertensive des traitements de 4^e ligne. Les résultats ont montré que la spironolactone était significativement plus efficace pour abaisser la pression artérielle systolique (réduction moyenne de 8,7 mmHg supérieure au placebo, $p < 0,001$), confirmant ainsi sa supériorité en tant que traitement de choix dans ce contexte.

Cependant, l'utilisation des ARM est limitée par le risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). Pour pallier cet obstacle, l'étude AMBER (Agarwal et al., 2019) a évalué l'ajout du patiromer, un chélateur de potassium, chez des patients avec HTA résistante et MRC recevant de la spironolactone. Les résultats ont montré que le patiromer permettait une utilisation prolongée et sécurisée de la spironolactone, réduisant le taux d'hyperkaliémie cliniquement significative sans compromettre l'efficacité antihypertensive. Ces résultats ouvrent la voie à une meilleure utilisation des ARM dans l'HTAr, notamment grâce à l'intégration de stratégies de gestion du potassium, ce qui pourrait élargir les indications chez les patients à risque rénal.

Les ARM exposent donc à certains risques cliniques bien documentés, qui nécessitent une vigilance thérapeutique accrue, en cas d'association des IEC/ARA II, due à la diminution de la sécrétion de potassium au niveau du tubule distal. Ils peuvent également entraîner une détérioration de la fonction rénale, en particulier chez les patients avec maladie rénale chronique (MRC), par réduction de la pression de filtration glomérulaire, secondaire à une hypovolémie fonctionnelle. Par conséquent, un suivi biologique rigoureux s'impose avant et après l'instauration du traitement en fonction de l'évolution clinique du patient.

L'adaptation posologique doit être prudente, en commençant par de faibles doses (ex. 12,5–25 mg pour la spironolactone), avec une titration progressive pour limiter les effets indésirables et d'optimiser la tolérance. (AHA 2024).

Malgré ces précautions, les ARM conservent un intérêt clinique majeur et s'imposent comme une classe thérapeutique centrale dans la prise en charge de l'activation chronique du SRAA, notamment dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (IC-FEr) ; l'hypertension artérielle résistante et la maladie rénale chronique protéinurique. Ainsi, les ARM ne sont plus considérés uniquement comme des diurétiques faibles, mais bien comme des agents à effets anti-fibrosants, anti-inflammatoires, et cardioprotecteurs, ciblant les conséquences tissulaires délétères de l'aldostérone dans des pathologies chroniques complexes. La spironolactone, molécule historique, conserve un rôle clé, mais ses effets endocriniens indésirables ont motivé le développement d'agents plus récents. L'éplérénone, plus sélective pour le récepteur des minéralocorticoïdes, présente une meilleure tolérance, tandis que l'esaxérénone, de troisième génération, se distingue par sa puissance, sa sélectivité et son profil métabolique favorable, en particulier dans les populations asiatiques.

➤ **2.4 Associations thérapeutiques : spironolactone et autres bloqueurs du SRAA.**

L'association de la spironolactone ou de l'éplérénone (antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, ARM) avec un IEC ou un ARA II est recommandée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FEr), ainsi que dans l'hypertension artérielle résistante. Cette stratégie permet un double blocage : sur la vasoconstriction et la rétention sodée via l'angiotensine II, et sur les effets tissulaires de l'aldostérone (fibrose, remodelage, inflammation). Cependant, l'association IEC + ARA II (double blocage du SRAA) est désormais déconseillée, comme l'a montré l'essai ONTARGET. Ce dernier a révélé une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie, sans bénéfice en mortalité cardiovasculaire (Yusuf et al., 2008). L'utilisation combinée d'un ARM avec un IEC ou un ARA II est donc privilégiée. Chez les patients avec HTA résistante, la spironolactone a démontré une supériorité en 4^e ligne thérapeutique (étude PATHWAY-2), renforçant son intérêt en association avec les bloqueurs du SRAA.

3. Inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone

Les inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone représentent une approche pharmacologique émergente visant un blocage proximal du SRAA. Contrairement aux ARM, qui bloquent l'action de l'aldostérone en aval au niveau de ses récepteurs, ces agents ciblent l'enzyme CYP11B2 (aldostérone synthase), essentielle à la biosynthèse de l'aldostérone dans la zone

glomérulée des glandes surrénales. Cette enzyme catalyse la conversion finale de la 11-déoxycorticostérone en aldostérone, et son inhibition entraîne une suppression sélective de la production d'aldostérone sans interférer avec la voie de biosynthèse du cortisol (qui dépend de CYP11B1). Cette spécificité réduit le risque de perturbations endocriniennes majeures contrairement à des inhibiteurs moins sélectifs comme l'étomidate ou l'osilodrostat (Freeman M.W et al., 2021).

- **3.1 Baxdrostat : un inhibiteur sélectif et prometteur**

Le baxdrostat (CIN-107) est à ce jour l'inhibiteur de l'aldostérone synthase (CYP11B2) le plus avancé sur le plan clinique. Il a été conçu pour épargner l'enzyme CYP11B1, ce qui limite significativement les effets indésirables endocriniens tels que l'insuffisance corticosurrénalienne, l'hyperplasie surrénalienne, l'hypotension, les troubles électrolytiques ou la perturbation de la sécrétion de cortisol. Cette sélectivité enzymatique est un progrès important car les inhibiteurs antérieurs comme l'étomidate ou l'osilodrostat, manquaient de spécificité et provoquaient fréquemment des effets secondaires graves liés à une inhibition conjointe de la stéroïdogénèse (Młynarska et al, 2025).

Des études pharmacocinétiques ont démontré que le baxdrostat permet une inhibition dose-dépendante de la sécrétion d'aldostérone, sans modification significative des taux de cortisol, ce qui confirme sa sélectivité et améliore son profil de sécurité métabolique (Freeman MW.et al., 2022). De plus, l'essai randomisé de phase II *BrigHTN* (n = 275), mené chez des patients souffrant d'hypertension résistante, a montré qu'une dose de 2 mg de baxdrostat réduisait significativement la pression artérielle systolique (-20,3 mmHg) par rapport au placebo. Aucun cas d'hyperkaliémie sévère, de troubles du cortisol ou de déséquilibre électrolytique notable n'ont été observés, y compris chez les patients déjà traités par trithérapie antihypertensive (Laffin et al., 2023). Ces résultats suggèrent que le baxdrostat pourrait devenir un acteur thérapeutique majeur dans la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante, notamment chez les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire, ou ceux intolérants aux ARM classiques, tout en offrant un meilleur profil de sécurité endocrinienne.

- **Avantages potentiels comparés aux ARM**

Les inhibiteurs de synthèse de l'aldostérone présentent plusieurs bénéfices démontrés dans des essais cliniques récents, en particulier avec le baxdrostat, ce qui leur confère un intérêt croissant dans certaines indications comme l'HTA résistante ou l'hyperaldostéronisme primaire. Ils réduisent de manière marquée les effets endocriniens indésirables.

Contrairement à la spironolactone, les inhibiteurs enzymatiques n'interagissent ni avec les récepteurs androgènes ni progestatifs, ce qui diminue nettement le risque de gynécomastie, de troubles menstruels ou de baisse de la libido. Des effets endocriniens mineurs restent possibles, mais ils sont bien moindres en raison de l'absence d'affinité pour les récepteurs hormonaux non-minéralocorticoïdes (Freeman M.W 2022 & Młynarska et al, 2025).

De plus, ils préviennent le phénomène d'*aldosterone escape* : sous traitement par ARM, l'organisme peut contourner le blocage des récepteurs en augmentant la sécrétion d'aldostérone via rétrocontrôle positif (up-régulation), ce qui finit par saturer les récepteurs résiduels non bloqués. Les inhibiteurs de synthèse, en agissant directement sur l'enzyme clé (CYP11B2), empêchent cette surproduction hormonale, limitant ainsi la perte d'efficacité à long terme. Ce contrôle direct de la biosynthèse permet une suppression plus stable et durable de l'activité de l'aldostérone (Laffin et al., 2023). Ces inhibiteurs enzymatiques permettent également une régulation plus physiologique du potassium, modulant la synthèse hormonale sans bloquer brutalement les récepteurs. Cela réduit le risque de déséquilibre électrolytique, même si une prudence reste requise chez les patients à fonction rénale altérée ou polymédiqués. Cette propriété est particulièrement pertinente dans l'HTA résistante ou les insuffisances cardiaques avec comorbidités rénales (Agarwal R. et al., 2019). Enfin, en bloquant l'aldostérone à sa source, ces agents agissent en amont du récepteur et semblent potentiellement plus efficaces chez les patients présentant une surproduction autonome ou induite d'aldostérone, situation où les ARM peuvent montrer des réponses limitées.

- **3.2 Lorundrostat : une alternative en développement**

Lorundrostat est une molécule concurrente, également ciblant CYP11B2. Moins avancée, elle a néanmoins montré une bonne tolérance et une réduction modérée de la pression artérielle dans des essais précoces (phase I/II). Des essais de phase III sont attendus pour confirmer son efficacité comparativement au baxdrostat et aux ARM.

Malgré leurs promesses, plusieurs incertitudes subsistent. À ce jour, aucun essai n'a démontré une réduction des événements cardiovasculaires majeurs, tels que l'AVC, l'infarctus, ou l'IC. Le risque de suppression excessive de l'aldostérone reste également présent, pouvant entraîner une hypotension ou des désordres électrolytiques, en particulier lorsqu'ils sont associés à d'autres bloqueurs du SRAA.

Par ailleurs, les effets de ces inhibiteurs dans les populations à risque doivent encore être évalués avec prudence. Les essais de phase III en cours devront comparer ces molécules aux traitements standards (spironolactone, éplérénone) et tester des combinaisons avec d'autres classes (SGLT2i, ARA II) pour définir leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Globalement, les inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone marquent une étape prometteuse dans le développement de stratégies plus spécifiques et tolérées de modulation du SRAA. En ciblant directement CYP11B2, des molécules comme le baxdrostat pourraient offrir un contrôle tensionnel efficace avec moins d'effets secondaires endocriniens, tout en s'attaquant à l'une des causes physiopathologiques majeures de l'HTA résistante. Si les résultats des études de phase III confirment ces bénéfices, ils pourraient devenir une alternative thérapeutique robuste aux ARM traditionnels, notamment dans les cas d'intolérance ou d'échappement au traitement. (Laffin J.L et al., 2023)

➤ 4. Régulation différentielle de la rénine et de l'angiotensinogène

La rénine, enzyme limitante du SRAA, fait l'objet d'une régulation complexe et multifactorielle impliquant des capteurs sensibles à la pression artérielle locale, le tonus sympathique rénal, ainsi que des rétroactions négatives par Ang II. Si cette régulation fine permet théoriquement d'ajuster rapidement la pression artérielle et la volémie, elle constitue paradoxalement une limite majeure au ciblage thérapeutique de la rénine.

En effet, toute inhibition directe de cette enzyme déclenche des mécanismes compensatoires puissants. Ces phénomènes d'échappement enzymatique réduisent considérablement l'efficacité clinique à long terme des inhibiteurs directs de la rénine. En revanche, l'angiotensinogène est synthétisé de manière continue par le foie, sous l'influence des œstrogènes, des cytokines, de l'hyperinsulinémie et des glucocorticoïdes. Bien qu'il circule en quantité largement excédentaire par rapport à la capacité de clivage de la rénine dans les conditions physiologiques, son inhibition présente plusieurs avantages thérapeutiques distinctifs. D'une part, en bloquant la production du substrat initial de la cascade, l'inhibition de l'angiotensinogène agit en amont de tous les mécanismes compensatoires du SRAA, y compris les voies enzymatiques alternatives. D'autre part, contrairement au ciblage de la rénine, la réduction des taux d'angiotensinogène n'induit pas de réactivation enzymatique compensatoire majeure, ce qui assure une inhibition plus stable et durable du système. Également, dans les contextes pathologiques caractérisés par une production accrue d'angiotensinogène, le ciblage de ce précurseur devient particulièrement pertinent car il s'attaque directement à la cause de l'hyperactivation plutôt qu'à ses conséquences.

Sur le plan clinique, cette approche se révèle prometteuse chez les patients présentant une HTA résistante aux traitements conventionnels. Les essais récents avec le zilébésiran, un ARN interférent ciblant spécifiquement la synthèse hépatique d'angiotensinogène, ont démontré une réduction tensionnelle soutenue et prolongée, sans les phénomènes d'échappement observés avec les inhibiteurs de rénine. Les propriétés de cette molécule innovante seront développées dans la section suivante.

5. Médicaments émergents ciblant le SRAA : le Zilébésiran

Le zilébésiran représente une avancée biotechnologique majeure dans le champ de la modulation du SRAA. Il s'agit d'un petit ARN interférent (siRNA) conçu pour inhiber de manière ciblée la synthèse hépatique de l'angiotensinogène. Par son mécanisme d'action original, il s'inscrit de manière innovante par rapport aux classes pharmacologiques conventionnelles et offre une stratégie thérapeutique durable, silencieuse et potentiellement personnalisable. Reposant sur la technologie de l'ARN interférent, le zilébésiran permet une modulation post-transcriptionnelle de l'expression génique. Après administration par voie sous-cutanée, ce siRNA chimiquement stabilisé est capté préférentiellement par les hépatocytes, où il s'associe au complexe RISC (RNA-induced silencing complex). Ce complexe induit le clivage spécifique de l'ARNm codant l'angiotensinogène, empêchant ainsi sa traduction en protéine. Il en résulte une réduction profonde et prolongée des concentrations circulantes de ce précurseur du SRAA, entraînant une baisse conséquente des taux d'angiotensine I, II et d'aldostérone. En ciblant la synthèse même de l'angiotensinogène, le zilébésiran contourne les mécanismes de rétrocontrôle du SRAA et permet une inhibition plus complète et durable de la cascade, y compris les voies enzymatiques alternatives (Bakris G.L, et al., 2024)

Données cliniques : résultats des essais KARDIA

Le programme KARDIA encadre le développement clinique du zilébésiran. Deux essais de phase II ont apporté des données fiables sur son efficacité et sa tolérance :

- KARDIA-1 (2023), conduit chez 394 patients souffrant d'hypertension légère à modérée, a démontré une réduction soutenue de la pression artérielle systolique (jusqu'à 15 mmHg sur 24 semaines) avec une dose unique sous-cutanée. Cette réduction s'accompagnait d'une baisse de plus de 90 % de l'angiotensinogène plasmatique, sans survenue significative d'effets secondaires majeurs tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension symptomatique ou l'atteinte rénale (Desai AS. et al., 2023).
- KARDIA-2, en cours, explore l'association du zilébésiran à des traitements standards (IEC, ARA II, SGLT2i) chez des patients atteints d'HTA résistante ou mal contrôlée. Les résultats préliminaires suggèrent une synergie pharmacologique intéressante, notamment

avec les bloqueurs de l'angiotensine II, renforçant la modulation du SRAA tout en limitant les effets indésirables.

Sur le plan pharmacocinétique, le zilébésiran offre plusieurs avantages distinctifs par comparaison avec les thérapies traditionnelles du SRAA. Une seule injection sous-cutanée peut maintenir une inhibition efficace de l'angiotensinogène pendant plusieurs mois, pouvant dépasser les six mois. Cette pharmacocinétique prolongée réduit considérablement la charge thérapeutique et améliore l'observance, en particulier chez les patients atteints de pathologies chroniques (Brown et al., 2023). Son administration simplifiée trimestrielle ou semestrielle constitue un atout majeur pour les patients polymédiqués, âgés ou vivant dans les zones où l'accès aux soins réguliers est limité. Par ailleurs, les essais cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence d'interaction hormonale indésirable, ni d'augmentation significative du risque d'hyperkaliémie (Kario et al., 2023). Par ailleurs, un antidote expérimental ReversirTM, permet de neutraliser rapidement l'effet de l'ARNi et de restaurer les niveaux d'angiotensinogène en moins de 24 heures, offrant ainsi une marge de sécurité supplémentaire. (Brodmerkel A., 2025). L'absence d'action directe sur les récepteurs du SRAA ou les récepteurs hormonaux contribue à une meilleure sécurité métabolique. Enfin, les premiers signaux cliniques prometteurs ont été observés dans l'étude KARDIA-1 de phase II. Cette étude a montré une réduction cliniquement significative de la pression artérielle systolique jusqu'à -14,1 mmHg (IC95% 9-19,2) dans les trois mois, avec un bon profil de tolérance, ouvrant la voie à de potentielles indications cardio-rénales futures (Brown et al., 2023).

Limites et incertitudes

Bien que les essais de phase II aient montré une efficacité antihypertensive, les résultats sur les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC, décès) sont encore attendus dans les phases en cours. Il faudra confirmer l'impact du zilébésiran sur le pronostic à long terme. Aussi, le coût élevé de développement, de fabrication et d'administration reste actuellement élevé, ce qui constitue une barrière à sa diffusion à large échelle. Par ailleurs, le risque immunologique doit être pris en considération. Les siRNA peuvent, en effet, engendrer des effets indésirables tels que des réactions au site d'injection ou une activation inappropriée des récepteurs de type Toll (TLR), susceptible de déclencher une réponse inflammatoire. C'est pourquoi, une surveillance prolongée s'impose donc, même si aucune complication sérieuse n'a encore été rapportée à ce jour.

Enfin, une inhibition chronique de l'angiotensinogène pourrait entraîner, via la suppression prolongée de l'angiotensine II et de l'aldostérone, des mécanismes compensateurs affectant la sensibilité ou l'expression des récepteurs aux minéralocorticoïdes, notamment aux niveaux rénal et cardiaque. Cette plasticité récepteur-dépendante demeure encore imparfaitement comprise et nécessite des investigations supplémentaires. (Desai AS, et al., 2023).

Des investigations sont en cours pour élargir son indication à la néphropathie diabétique, à l'insuffisance cardiaque, ou encore à la prévention des complications cardiovasculaires secondaires. Si les données des phases III confirment les données prometteuses de phase II, le zilébésiran pourrait occuper une position stratégique dans la prise en charge des patients présentant une HTA non contrôlée ou résistante aux traitements classiques ou une mauvaise observance thérapeutique chronique. Son intégration dans une approche de médecine personnalisée appuyée par la pharmacogénomique ouvre également de nouvelles perspectives.

6. SGLT2i + inhibiteurs du SRAA : une convergence cardio-rénale

L'innovation thérapeutique majeure de ces dernières années réside dans l'exploitation de la convergence physiopathologique entre le blocage du SRAA et l'inhibition du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i). Bien que les SGLT2i ne fassent pas partie de la classe des agents modulateurs du SRAA, leur co-administration instaure un double verrouillage à la fois hémodynamique et métabolique. Initialement développés pour le traitement du diabète de type 2, ces molécules ont rapidement été repositionnées dans la prise en charge de l'IC et de la MRC, indépendamment du statut glycémique. Cette association a ainsi démontré des bénéfices complémentaires tant sur le plan cardiaque que rénal, justifiant son intégration aux schémas thérapeutiques incluant des bloqueurs du SRAA.

Ainsi, l'essai DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020), ayant inclus plus de 4 300 patients (avec ou sans diabète) déjà traités par inhibiteurs du SRAA, a montré qu'ajouter la dapagliflozine réduisait de 39 % le risque composite de progression de la MRC, d'entrée en dialyse ou de décès cardiovasculaire. De même, l'essai EMPEROR-Reduced a confirmé que l'ajout d'un SGLT2i, spécifiquement l'empagliflozine à un traitement de fond (IEC/ARA II + ARM + bêtabloquant) réduisait de 25% (IC95% 0,65-0,86 ; P<0,001) le risque d'hospitalisation pour IC-FEr ou de décès cardiovasculaire et améliorait les scores de qualité de vie des patients (Packer et al., 2020). Cette synergie repose sur une complémentarité physiopathologique étroite. Elle associe tout d'abord un effet natriurétique modéré tout en préservant un équilibre volémique satisfaisant. Cette action contribue à une diminution de la pression intraglomérulaire, contribuant à une protection rénale additive.

En outre, cette combinaison favorise une atténuation du stress oxydatif, de la fibrose interstitielle et de l'inflammation chronique, qui sont des processus clés du remodelage cardio-rénal. En raison de ces effets systémiques complémentaires, les recommandations ESC 2023 ont intégré les SGLT2i comme traitement de fond recommandé dans l'IC-FEr et la néphropathie diabétique, aux côtés des inhibiteurs du SRAA, bien que leur mécanisme d'action soit indépendant de ce système.

PARTIE II – Approche centrée patient : prise en charge personnalisée selon le profil comorbidaire.

2.1. Cas 1 : Patient hypertendu avec diabète de type 2

Lorsque l'hypertension s'accompagne d'une activation excessive ou chronique du SRAA, notamment dans les contextes d'insulinorésistance ou de dysrégulation endothéliale, le SRAA devient un lien physiopathologique majeur entre élévation tensionnelle et dysrégulation glucidique. Selon les guidelines de l'ESC (2023) et de l'ADA (2024), cette co-occurrence impose une stratégie thérapeutique multidimensionnelle, visant non seulement à atteindre les objectifs tensionnels et glycémiques, mais aussi à protéger les organes cibles, notamment les reins, le cœur et les artères.

Dans ce cadre, une activation excessive du AT1R par l'Ang II contribue directement à l'insulinorésistance. En inhibant la voie IRS-1/PI3K/Akt dans les muscles et tissus adipeux, elle limite la translocation de GLUT4 et réduit l'entrée de glucose dans les cellules, ce qui entraîne une hyperinsulinémie compensatrice. Cette altération est amplifiée par la production accrue de radicaux libres et l'activation de voies pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) contribuant au stress oxydatif mitochondrial. Parallèlement, l'Ang II altère la microcirculation pancréatique, augmente le stress oxydatif, et induit une hypoperfusion pancréatique, favorisant la perte progressive de la fonction des cellules β , accélérant leur apoptose et leur dysfonction, de sorte que la sécrétion d'insuline devient progressivement insuffisante. Au niveau hépatique, la perte de signalisation d'insuline lève le frein sur la néoglucogenèse, majorant la production hépatique de glucose, contribuant ainsi à l'hyperglycémie à jeun. L'hyperinsulinémie chronique qui en résulte stimule à son tour la synthèse hépatique d'angiotensinogène, alimentant un cercle vicieux où l'activation hormonale et l'insulinorésistance se renforcent mutuellement.

2.1.1 Traitements recommandés : ARA II et gliflozines, une combinaison validée par les données récentes

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont fortement recommandés comme traitement de première ligne chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier en présence de microalbuminurie ou d'atteinte rénale (KDIGO 2022). Ils agissent en réduisant la pression intraglomérulaire, en diminuant la protéinurie, en freinant la progression vers la maladie rénale chronique terminale (MRC de stade 5), et améliorent la sensibilité à l'insuline, en particulier avec le telmisartan, agoniste partiel du récepteur PPAR- γ . Depuis 2020, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i), comme la dapagliflozine ou l'empagliflozine, ont intégré les guidelines ESC et ADA pour leurs effets cardio-rénoprotecteurs indépendants de la glycémie. Leur association avec les bloqueurs du SRAA est particulièrement efficace dans cette population à haut risque en diminuant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (essais *DAPA-HF*, *EMPEROR-Reduced*), en ralentissant la progression de la maladie rénale chronique (essai *DAPA-CKD*), tout en assurant une baisse de la pression artérielle modérée et durable. Ces molécules favorisent en outre une perte pondérale modérée, une réduction de la surcharge interstitielle et semblent améliorer le profil inflammatoire et fibrotique en réduisant le stress oxydatif et certains marqueurs inflammatoires.

Ainsi, cette double stratégie ARA II + SGLT2i permet un contrôle tensionnel optimal, une protection rénale active, et une réduction du risque cardiovasculaire global, même en l'absence de contrôle glycémique parfait. Elle nécessite toutefois une mise en route progressive avec une surveillance régulière de la créatinine, du DFG et de la kaliémie afin d'ajuster les posologies et de garantir la tolérance du traitement chez les patients à haut risque cardio-rénal (ESC 2023).

2.2. Cas 2 : Hypertension et maladie rénale chronique

La coexistence de l'hypertension artérielle (HTA) et de la maladie rénale chronique (MRC) est fréquente, chaque affection aggravant l'autre et augmentant le risque cardio-rénal global. Lorsque cette association est marquée par une activation excessive du SRAA, ce dernier devient un pivot thérapeutique majeur car il explique à la fois l'élévation tensionnelle et la dégradation progressive de la fonction rénale. La stratégie thérapeutique face à cette double atteinte doit être ciblée et validée par les recommandations ESC/ESH 2023 et ADA 2024.

2.2.1 Double effet protecteur des IEC et ARA II

Les IEC et les ARA II sont les molécules de référence pour ralentir la progression de la MRC chez les patients hypertendus, qu'ils soient diabétiques ou non. Leur efficacité repose sur un double mécanisme protecteur rénal. D'une part, la dilatation de l'artériole efférente réduit la pression intraglomérulaire et le stress mécanique exercé sur les capillaires glomérulaires. D'autre part, l'effet anti-protéinurique stabilise la barrière glomérulaire, diminue l'inflammation locale et limite les voies fibrosantes. Ces effets permettent de freiner la perte du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de retarder l'entrée en dialyse.

Les essais RENAAL (losartan) et IDNT (irbésartan) ont notamment montré une réduction de 20 à 25 % du risque de doublement de la créatininémie ou de progression vers l'insuffisance rénale terminale chez les patients sous ARA II avec néphropathie diabétique. Dans l'ensemble les IEC et les ARA II offrent une efficacité rénale comparable mais leur association est contre-indiquée en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale aiguë (Brenner B et al., 2001).

Au-delà de la simple préservation du DFG, la réduction de la protéinurie est un marqueur de l'efficacité du traitement. Elle est désormais considérée comme un objectif thérapeutique avec une cible idéale inférieure à 500 mg/j. Les bloqueurs du SRAA réduisent la protéinurie de 30 à 50 % par rapport à la valeur initiale tant dans les néphropathies diabétiques que glomérulaires. Cet effet peut être renforcé par l'ajout d'un SGLT2i, qui réduit la pression intraglomérulaire via un mécanisme tubuloglomérulaire indépendant, apportant des bénéfices additifs sur la fonction rénale (cf. essais *DAPA-CKD* et *CREDENCE*).

En pratique, la mise en place d'un traitement bloquant le SRAA chez les patients avec MRC nécessite un suivi biologique rapproché, en raison du risque d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale fonctionnelle. Selon les recommandations internationales, une évaluation initiale de la créatinine, du DFG estimé (eGFR) et de la kaliémie doit être réalisée avant l'instauration du traitement, suivie d'un contrôle à une semaine pour réévaluer ces paramètres. Le traitement peut généralement être initié chez les patients présentant un $\text{DFG} \geq 30$ mL/min/1,73 m². Dans le cas contraire, une évaluation du rapport bénéfices/risques est indispensable. En cas d'hyperkaliémie supérieure à 5,5 mmol/L, une adaptation posologique, des mesures diététiques ou l'introduction d'un chélateur de potassium (patiromer ou SZC) peuvent permettre de maintenir le traitement (cf. étude Gnesi et al., 2025).

2.3. Cas 3 : Hypertension et insuffisance cardiaque

L'association de l'hypertension artérielle (HTA) à l'insuffisance cardiaque (IC) est fréquente et déterminante pour le pronostic. Dans l'IC à fraction d'éjection réduite (IC-FEr) et préservée (IC-FEp), le SRAA est fortement activé, contribuant à la rétention hydrosodée, au remodelage ventriculaire et à la fibrose myocardique. Dans ce cas, la stratégie thérapeutique doit cibler le SRAA tout en restant adaptée au phénotype d'IC, à la symptomatologie (NYHA) et aux comorbidités.

Chez les patients atteints d'IC-FEr (FEVG < 40 %), les inhibiteurs de la néprilysine associés à un ARA II (ARNI : sacubitril/valsartan – Entresto®) sont recommandés en première ligne en substitution des IEC ou ARA II, sauf contre-indication. L'étude PARADIGM-HF (McMurray J.V et al., 2014) a démontré leur supériorité sur l'énalapril avec une réduction de 20 % de la mortalité cardiovasculaire, une baisse de 21 % des hospitalisations pour IC ainsi qu'une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie. Les antagonistes des minéralocorticoïdes (ARM), en particulier l'éplérénone, sont indiqués en association aux ARNI/IEC/ARA II, pour renforcer le blocage du SRAA au niveau distal, avec un effet anti-fibrosant, une réduction de l'hyperaldostéronisme secondaire et une amélioration de la morbidité et de la mortalité. L'essai EMPHASIS-HF (Zannad F. et al., 2011) a confirmé une réduction de 42 % du risque d'hospitalisation chez les patients NYHA II. Chez les patients présentant une FEVG > 40 % (IC-FEp ou IC-FEm), l'ARNI n'a pas montré de bénéfice franc sur la mortalité dans PARAGON-HF (Solomon, M.D, et al., 2019), mais pourrait être proposé en cas d'hypertension mal contrôlée avec signes de surcharge. Les ARM (particulièrement l'éplérénone) sont préférés dans l'IC-FEp avec surcharge volémique ou fibrose myocardique suspectée, bien que l'impact sur la mortalité reste modeste.

2.3.1 Traitement optimisé : la tétrathérapie fondée

La prise en charge moderne de l'IC-FEr hypertensive repose sur une approche multidimensionnelle, combinant 4 classes majeures avec bénéfices démontrés :

Traitement	Objectif principal	Bénéfice démontré
ARNI	Vasodilatation, réduction de la charge, freine le remodelage	↓ mortalité CV, ↓ hospitalisations
ARM	Blocage de l'aldostérone, antifibrose	↓ mortalité, ↓ remodelage cardiaque
SGLT2i dapagliflozine empagliflozine	Diurèse fonctionnelle, ↓ pression de remplissage	↓ hospitalisations, ↑ qualité de vie
Bêtabloquant carvédilol bisoprolol nébivolol	Contrôle du rythme, anti-ischémique	↑ FEVG, ↓ mortalité

Cette tétrathérapie fondée est désormais intégrée dans les recommandations ESC 2023 et ACC/AHA 2022, avec une priorisation selon la situation clinique du patient. L'introduction progressive, à doses adaptées à la tension artérielle et à la fonction rénale, est essentielle pour garantir la sécurité. Parallèlement, une surveillance régulière du potassium, de la créatinine, du DFG à chaque adaptation thérapeutique, ainsi qu'une éducation thérapeutique sont indispensables pour améliorer l'observance et réduire le risque de décompensation.

2.4. Stratégies de traitement de l'HTA : de la monothérapie à la polypharmacothérapie

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose sur une stratégie individualisée, tenant compte du risque cardiovasculaire global, de la fonction rénale, de la tolérance et du profil comorbidaire du patient. Les guidelines récentes privilégient une approche stratifiée et évolutive, allant de la monothérapie ciblée à une polypharmacothérapie optimisée, fondée sur des associations fixes pour renforcer l'observance. Dans ce cadre, le risque est estimé à l'aide d'outils validés :

- SCORE2 (ESC/ESH 2023) : intègre âge, sexe, tabagisme, cholestérol et pression artérielle.
- ASCVD Risk Calculator (ACC/AHA) : utilisé surtout en contexte nord-américain.

En cas de risque modéré à élevé, les recommandations privilégient dès l'initiation un traitement combiné, souvent en monocomprimé (IEC/ARA II + diurétique ou inhibiteur calcique), pour obtenir une baisse tensionnelle rapide et durable.

L'intensification du traitement antihypertenseur se fait par paliers, en fonction du risque et de la réponse tensionnelle. La monothérapie ciblée est réservée aux patients à très faible risque, les personnes âgées fragiles ou en cas de PA modérément élevée (130–139 mmHg). Pour la majorité des patients, les recommandations actuelles préconisent d'emblée une bithérapie combinant un IEC ou ARA II avec soit un inhibiteur calcique, soit un diurétique thiazidique (HCTZ ou chlorthalidone), de préférence sous forme de monocomprimé afin d'améliorer l'observance. En cas de non atteinte des objectifs tensionnels de l'ESC (PA<130/80 mmHg chez les patients à haut risque), la trithérapie est indiquée, typiquement IEC/ARA II + CCB + diurétique thiazidique, également disponible en monocomprimé pour améliorer l'adhésion thérapeutique. En cas d'HTA résistante, une quatrième ligne consiste à ajouter un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (essai PATHWAY-2). En cas d'intolérance ou de contre-indication, un bêta-bloquant, un alpha-bloquant ou un diurétique de l'anse est préféré notamment chez les patients présentant un DFG altéré.

PARTIE III – Limites, effets secondaires et défis pratiques

3.1. Effets indésirables des inhibiteurs du SRAA

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) constitue un pilier de la prise en charge de l'HTA, de l'IC et des néphropathies chroniques. Toutefois, celle-ci expose à des effets indésirables potentiellement graves, nécessitant une surveillance étroite, particulièrement dans les populations à risque. Trois complications majeures sont à connaître : l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle, et l'hypotension artérielle, en particulier orthostatique.

L'hyperkaliémie représente l'effet indésirable le plus préoccupant des inhibiteurs du SRAA, elle résulte de la diminution de l'aldostérone circulante, entraînant une réduction de l'excrétion rénale du potassium au niveau du tube collecteur. Ce mécanisme physiologiquement utile dans les états de fuite potassique, devient pathologique lorsque la capacité rénale d'excrétion du potassium est déjà altérée. Le risque est majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, un diabète sucré, ou un âge avancé, ainsi qu'en cas de traitements concomitants hyperkaliémisants (diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, triamtérène), des suppléments potassiques, des AINS ou des inhibiteurs du SGLT2). Le cumul thérapeutique dans ces situations favorise l'élévation rapide parfois imprévisibles de la kaliémie. (Ferreira et al, 2021)

Sur le plan clinique, l'hyperkaliémie est longtemps asymptomatique, mais au-delà de 6,0 mmol/L elle peut entraîner des manifestations neuromusculaires (paresthésies, faiblesse) et surtout des troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals (bradycardie, asystolie, fibrillation ventriculaire). L'électrocardiogramme peut révéler un élargissement du complexe QRS, un aspect en "tente" des ondes T, voire un bloc auriculo-ventriculaire. L'essai ALTITUDE (2012), évaluant l'aliskiren en association avec des IEC ou ARA II chez des patients diabétiques à haut risque, a été interrompu prématurément en raison d'un excès d'hyperkaliémie et d'événements rénaux. Ces résultats ont conduit à une interdiction formelle de la double inhibition du SRAA dans les recommandations internationales, hors situations très spécifiques et étroitement surveillées (Parving HH. Et al, 2012).

En ce qui concerne la fonction rénale, une élévation de la créatininémie peut survenir dans les jours ou semaines suivant l'introduction d'un inhibiteur du SRAA. Ce phénomène, le plus souvent transitoire ne traduit pas une atteinte structurelle du parenchyme rénal, mais correspond à une modification hémodynamique réversible du flux intraglomérulaire. L'angiotensine II exerce un effet vasoconstricteur préférentiel sur l'artériole efférente, son inhibition entraîne une diminution de la pression de filtration conduisant à une baisse modérée du DFG.

Cette chute physiologique devient problématique lorsqu'elle est excessive ou associée à des facteurs limitant la perfusion rénale tels que la déshydratation, l'IC congestive, la sténose bilatérale des artères rénales, et l'usage concomitant de diurétiques ou d'AINS. On parle d'insuffisance rénale fonctionnelle lorsque la baisse du DFG est supérieure à 30 % par rapport à la valeur initiale. Au-delà, une évaluation étiologique est nécessaire et un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé en situation de décompensation aiguë ou de syndrome intercurrent (sepsis, diarrhée, saignement). Dans les formes modérées, la fonction rénale se stabilise après quelques semaines permettant la poursuite du traitement, à condition d'une surveillance biologique régulière. Il est désormais bien établi que les inhibiteurs du SRAA confèrent une protection de la fonction rénale durable, ralentissant la progression de la néphropathie, y compris chez les patients initialement instables (Brenner et al., 2001).

Quant à l'effet hypotenseur des bloqueurs du SRAA qui est l'élément central dans leur efficacité clinique, il peut se traduire par une hypotension orthostatique. Cela concerne particulièrement les patients âgés, dénutris, sous traitement diurétique, en situation d'hypovolémie ou présentant une pression artérielle déjà basse. Par ailleurs, l'hypotension orthostatique, définie par une chute de la pression artérielle systolique (≥ 20 mmHg) ou diastolique (≥ 10 mmHg) au passage en position debout, peut entraîner vertiges, instabilité posturale, chutes, syncopes et reste souvent sous-diagnostiquée. Sa gestion repose sur une évaluation clinique préalable (prise de tension en position couchée et debout, évaluation de la volémie et recueil des antécédents de chutes), une titration progressive des traitements (démarrage à demi-dose, éviter l'augmentation rapide en cas de tolérance limite ; réduction des diurétiques si le patient est à risque d'hypovolémie) et des conseils hygiéno-diététiques (hydratation adaptée, lever progressif, contention veineuse si besoin). Dans la majorité des cas, ces précautions permettent de maintenir le traitement, indispensable pour prévenir les complications cardiovasculaires et rénales (Whelton J.K et al., 2018).

En somme, les effets indésirables des inhibiteurs du SRAA sont bien connus, mais souvent évitables par une prescription individualisée, une surveillance biologique régulière et une éducation thérapeutique du patient. L'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hypotension orthostatique ne constituent pas des contre-indications absolues, mais exigent une vigilance accrue chez les patients vulnérables. La qualité de leur prise en charge détermine en grande partie le bénéfice durable dans le traitement de l'HTA et de ses complications cardiovasculaires et rénales.

3.2. Gestion des risques et solutions

Les bloqueurs SRAA, malgré leur efficacité reconnue sur la morbidité et la mortalité de causes cardiovasculaires, exposent à des complications métaboliques et hémodynamiques qui exigent un suivi biologique rigoureux et une prise en charge adaptée. Face à ces effets indésirables, l'émergence de thérapies adjuvantes offre une nouvelle perspective pour optimiser la tolérance et la continuité du traitement.

Dans ce contexte, un monitoring biologique constitue la pierre angulaire de la sécurisation thérapeutique. Il permet d'anticiper, de détecter précocement et de corriger les déséquilibres électrolytiques ou hémodynamiques, susceptibles de compromettre la poursuite du traitement. La kaliémie doit être mesurée avant l'instauration du traitement, puis entre 7 et 14 jours après toute modification posologique, à 1 mois, puis tous les 3 à 6 mois selon la stabilité du patient. Une valeur supérieure à 5,5 mmol/L impose un ajustement thérapeutique ou la correction d'un facteur aggravant. Tandis qu'un taux au-delà de 6,0 mmol/L est une urgence nécessitant une interruption temporaire du traitement jusqu'à normalisation. Quant au suivi de la créatininémie et du DFG estimé, il demeure indispensable pour évaluer la tolérance rénale. En présence d'un DFG <30 mL/min/1,73m², une surveillance mensuelle est recommandée. Parallèlement, le contrôle de la pression artérielle orthostatique réalisé en position couchée puis debout à 1 et 3 minutes. Une chute significative peut justifier un réajustement thérapeutique, préférentiellement sur les diurétiques plutôt que sur le bloqueur du SRAA. C'est pourquoi, une attention accrue est requise chez les patients à haut risque ou sous traitements concomitants susceptibles d'altérer la fonction rénale ou la balance hydroélectrolytique afin de préserver la tolérance et la continuité du traitement (Campbell D.J et al., 2014 & Ferreira et al., 2021).

➤ 3.2.1. Chélateurs du potassium : émergence d'outils correcteurs sûrs et efficaces

L'avènement de nouvelles molécules anti-hyperkaliémiantes a permis de contourner le principal frein à l'utilisation prolongée des bloqueurs du SRAA. Parmi elles, le Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) s'impose comme un agent thérapeutique majeur. Le SZC est une résine inorganique non absorbable, dotée d'une structure cristalline microporeuse qui échange préférentiellement des ions potassium contre du sodium et des protons au niveau du côlon. Son action rapide permet une baisse significative de la kaliémie dès les premières heures, avec un retour à la normokaliémie en 24 à 48 heures, même dans les formes modérées à sévères. Cette rapidité d'action rend le SZC adapté aussi bien aux phases aiguës qu'à un usage prolongé. Le SZC présente également une bonne tolérance gastro-intestinale, avec un risque faible de constipation, ballonnements ou complications digestives graves comme la nécrose colique.

Il peut également être administré à faible dose sur le long terme pour prévenir les récives d'hyperkaliémie chez les patients à risque traités au long cours par IEC, ARA II ou ARM, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique. Ainsi, le maintien des bloqueurs du SRAA sous couverture du SZC réduit les hospitalisations pour décompensations cardiaques liées à l'hyperkaliémie et améliore l'adhésion thérapeutique à long terme. (Étude *HARMONIZE 2015*).

Bien que le SZC soit généralement bien toléré, certaines précautions sont à prendre. Un surdosage ou une utilisation prolongée sans ajustement peut provoquer une hypokaliémie (<3,5 mmol/L). Chaque gramme de SZC libère environ 400 mg de sodium dans l'intestin. Chez les patients insuffisants cardiaques, cirrhotiques ou présentant un syndrome œdémateux, une surveillance du poids, de la pression artérielle et de la natrémie est indispensable pour prévenir une rétention hydrosodée. Aussi, le SZC peut altérer l'absorption d'autres médicaments oraux, d'où la recommandation d'espacer leurs prises d'au moins 2 heures avant ou après l'administration du SZC.

La prévention des effets indésirables des inhibiteurs du SRAA repose sur une stratégie intégrée, combinant un suivi biologique structuré, une adaptation posologique individualisée et, lorsque nécessaire, l'introduction d'agents correcteurs tels que le SZC. Cette approche permet non seulement de sécuriser l'utilisation de ces traitements chez les patients fragiles (insuffisants rénaux, diabétiques, sujets âgés), mais aussi de maintenir leur prescription dans des indications à fort bénéfice pronostique (HTA sévère, IC, néphropathie chronique).

En permettant de dépasser les anciennes limites liées à l'hyperkaliémie ou aux baisses de DFG, les nouvelles approches de gestion des risques contribuent à renforcer l'impact clinique du blocage du SRAA. Elles illustrent l'évolution vers une médecine plus préventive, personnalisée et centrée sur la préservation thérapeutique, en particulier dans les contextes de polyopathie chronique. (Agarwal R. et al., 2019)

3.3. Cas particuliers : sujets âgés, polyopathologies, grossesse

En raison de leurs particularités physiologiques, pharmacocinétiques et cliniques, les sujets âgés, les patients polyopathologiques et les femmes enceintes nécessitent une adaptation rigoureuse des traitements pour maximiser les bénéfices tout en minimisant les risques.

Chez les patients âgés, maintenir un équilibre thérapeutique délicat est essentiel, car le vieillissement s'accompagne d'une diminution physiologique du DFG, d'une altération de la réponse baroréflexe, de variations dans la distribution des médicaments avec une augmentation de la masse grasse, et une polymédication fréquente, augmentant le risque d'interactions. Ces particularités favorisent une hyperkaliémie plus fréquente en raison d'une clairance potassique diminuée, une hypotension orthostatique et une insuffisance rénale fonctionnelle amplifiée par

des comorbidités. C'est pourquoi il est recommandé de débiter les traitements à faible dose, avec une titration progressive ; d'éviter les associations IEC + ARA II ou IEC + ARM chez les patients fragiles ; d'effectuer un suivi biologique régulier et rechercher tout signe de syndrome de glissement ou de décompensation métabolique (guidelines ESC 2023). Dans cette population, l'objectif est de préserver les bénéfices cardiovasculaires sans fragiliser l'homéostasie, en tenant compte du risque de décompensation globale.

Chez les patients présentant de nombreuses pathologies chroniques, la co-prescription est complexe en raison du risque accru d'interactions médicamenteuses avec les AINS, diurétiques, lithium, antidiabétiques (ex. metformine), immunosuppresseurs et la difficulté d'observance thérapeutique liée à la charge médicamenteuse souvent supérieure à 5 molécules par jour. Il est recommandé de réaliser une revue systématique de traitement, de prioriser les médicaments à bénéfice pronostique prouvé, d'utiliser des outils d'aide à la décision (Beers criteria, STOPP/START, Gheops, guides HAS) pour prévenir les prescriptions inappropriées et de coordonner le suivi pluriprofessionnel pour sécuriser le parcours thérapeutique.

À l'inverse des cas précédents, la grossesse constitue une contre-indication formelle et absolue à l'utilisation des inhibiteurs du SRAA, en raison de leurs effets tératogènes et fœtotoxiques bien documentés. Les atteintes comprennent des anomalies du développement rénal (hypoplasie ou agénésie), une anurie fœtale responsable d'oligohydramnios, une hypoplasie pulmonaire secondaire, des malformations osseuses telles que l'hypocalvaria, ainsi que des décès néonataux liés à une insuffisance rénale terminale. Ces effets surviennent principalement lors d'une exposition aux 2^e et 3^e trimestres, mais des anomalies sont également possibles dès le 1^{er} trimestre. C'est pourquoi ces traitements doivent être systématiquement interrompus dès la confirmation d'une grossesse (Funder J.W et al, 2017).

Chez les patientes en âge de procréer traitées par inhibiteur du SRAA, un conseil pré-thérapeutique s'impose ; il doit inclure une information claire sur les risques, la mise en place d'une contraception efficace et un dépistage précoce lorsqu'un projet parental est envisagé. En cas de nécessité de traitement antihypertenseur pendant la grossesse, les alternatives recommandées sont la méthyldopa en première intention, ainsi que le labétalol ou la nifédipine à libération prolongée. Par ailleurs, en situation d'allaitement, certains IEC comme l'énalapril peuvent être envisagés avec prudence en raison d'une excrétion en très faible quantité dans le lait maternel, tandis qu'aucun ARA II n'est recommandé (Campbell D.J. 2014).

En somme, les inhibiteurs du SRAA conservent une place centrale dans la prise en charge de nombreuses pathologies cardio-rénales. Leur prescription requiert toutefois une adaptation précise au profil du patient, fondée sur une vigilance clinique, la maîtrise des interactions, et une évaluation du rapport bénéfice/risque.

La prise en compte des situations particulières permet d'optimiser la sécurité, de préserver les bénéfices thérapeutiques et de respecter les priorités cliniques propres à chaque patient.

PARTIE IV – Perspectives et innovations futures

4.1 Pharmacogénomique appliquée au SRAA

L'émergence de la pharmacogénomique constitue une avancée majeure pour la médecine personnalisée, en particulier dans le domaine des traitements ciblant le SRAA. Cette approche repose sur l'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction du profil génétique du patient, afin d'optimiser la réponse aux médicaments et de limiter les effets indésirables. Dans le cadre des inhibiteurs du SRAA, de nombreuses études ont mis en évidence une variabilité interindividuelle importante, liée à des polymorphismes génétiques affectant l'expression, l'activité ou la sensibilité des composants de ce système.

Parmi les gènes les plus étudiés, le gène ACE (angiotensin-converting enzyme) occupe une place centrale. Le polymorphisme I/D (Insertion/Délétion) influence l'activité enzymatique de l'ECA : l'allèle D est associé à une activité enzymatique plus élevée, à une production accrue d'Ang II, et pourrait être associé à une moindre réponse aux IEC, notamment en prévention secondaire cardiovasculaire (Martyniak & Tomasik, 2022). De même, la variation A1166C du gène AT1R est liée à une réponse atténuée aux ARA II et à un risque cardiovasculaire accru en cas de traitement inefficace. Des polymorphismes au niveau du gène CYP11B2 ont été associés à des variations interindividuelles de production basale d'aldostérone. Des panels de biomarqueurs transcriptomiques et protéomiques, incluant la pro-rénine, la galactine-3 ou les peptides natriurétiques BNP, NT-proBNP permettent de cibler l'activation locale du SRAA et d'évaluer l'effet tissulaire réel des traitements. La variabilité de l'expression de PRR module cette activation locale, ce qui peut expliquer les réponses thérapeutique hétérogènes selon les individus. (Rubattu et al., 2025).

L'ensemble de ces données suggèrent que l'efficacité et la tolérance des bloqueurs du SRAA varient selon la population générale, faisant de la génétique un levier potentiel majeur pour personnaliser leur prescription. Selon Abuelsoud et al. (2025), l'intégration des données pharmacogénétiques dans la prescription des inhibiteurs du SRAA permettrait d'identifier les patients à risque accru d'effets indésirables tels que l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale chronique et d'adapter plus finement les posologies initiales, en particulier chez les patients âgés ou polymédiqués. L'utilisation de panels génétiques combinant plusieurs polymorphismes du SRAA apparaît prometteur pour anticiper la réponse globale au traitement dans des situations cliniques complexes telles que l'hypertension résistante ou l'insuffisance cardiaque

réfractaire. Toutefois, malgré ce potentiel, la pharmacogénomique du SRAA reste encore peu intégrée en pratique clinique courante. Cette situation s'explique par le manque d'harmonisation des tests génétiques et de recommandations officielles claires dans les guidelines internationales, le coût encore élevé des analyses et un niveau de preuve parfois limité à certaines populations spécifiques. Néanmoins, des approches émergentes combinant données génétiques et algorithmes cliniques sont actuellement à l'étude, avec pour objectif de guider plus précisément le choix thérapeutique en fonction des profils génomiques intégrés. (Rubattu et al., 2025 ; Martyniak & Tomasik, 2022).

Ainsi, la pharmacogénomique appliquée au SRAA représente une opportunité concrète d'optimiser la prise en charge antihypertensive et cardio-rénale en fonction du patrimoine génétique individuel. Elle s'inscrit dans le paradigme de la médecine personnalisée visant à concilier efficacité thérapeutique, sécurité d'emploi et individualisation des soins.

4.2 Thérapies ciblées personnalisées

La prise en charge contemporaine du SRAA évolue vers des thérapies ciblées et personnalisées, fondées sur une compréhension fine de ses mécanismes moléculaires afin de corriger spécifiquement ses déséquilibres tout en limitant les effets systémiques. Cette transition repose sur la modulation ciblée de voies spécifiques du SRAA, notamment par la stimulation du bras protecteur ACE2/Ang-(1-7) /MasR qui exerce des effets anti-fibrosants, anti-inflammatoires et vasodilatateurs avec des agonistes du récepteur Mas ou d'analogues d'Ang-(1-7), comme TXA127 ou AVE0991 en cours d'évaluation expérimentale (Rubattu et al., 2025). Parallèlement, l'inhibition sélective de la chymase permet de réduire la formation locale d'Ang II, limitant ainsi une activité délétère du SRAA, avec des composés comme le fulacimstat, étudié pour ses effets protecteurs dans la fibrose myocardique et rénale. Simultanément, l'essor des biothérapies ouvre de nouvelles perspectives dans la modulation du SRAA. Des anticorps monoclonaux ciblant directement la rénine ou l'Ang II comme VTP-27999 ciblant la rénine, sont en phase exploratoire et permettent de bloquer le SRAA dès son origine sans les effets pro-inflammatoires des IEC ou ARA II classiques. Par ailleurs, des vaccins anti-Ang II comme CYT006-AngQb, ont été évalués dans des études cliniques de phase I et II. Ils induisent une réponse immunitaire spécifique capable de réduire la pression artérielle, tout en évitant les pics de concentration des médicaments classiques.

Toutefois, ces approches restent expérimentales et nécessitent des validations sur la durabilité de l'effet, la tolérance immunologique et la possibilité de réversibilité thérapeutique.

Ainsi, la thérapie ciblée appliquée au SRAA représente un changement de paradigme dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Elle permet de dépasser les logiques standardisées en s'appuyant sur les caractéristiques génétiques, moléculaires et cliniques du patient. L'avenir réside dans l'intégration de ces données dans des systèmes intelligents de décision thérapeutique, afin d'optimiser à la fois l'efficacité, la tolérance et le pronostic des patients (Balakumar et al., 2022).

4.3 Algorithmes IA pour ajustement thérapeutique

L'émergence de l'intelligence artificielle (IA) constitue une opportunité majeure pour optimiser la prise en charge des patients traités par inhibiteurs du SRAA. Face à la complexité physiopathologique et l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques, les modèles prédictifs basés sur l'IA permettent une médecine personnalisée plus précise, en intégrant les données cliniques, biologiques et génétiques pour recommander les traitements les plus adaptés à un profil donné.(Topol EJ.,2019; Jami et al.,2023 ; Martyniak & Tomasik, 2022). L'IA est particulièrement utile pour le pilotage thérapeutique du SRAA, où le traitement repose sur une modulation fine d'un système hormonal interconnecté et sensible aux variations cliniques. Les algorithmes d'apprentissage supervisé analysent une multitude de données incluant antécédents médicaux, paramètres biologiques (créatininémie, kaliémie, aldostérone), profils pharmacogénétiques (ex. polymorphismes ACE, AGTR1, NR3C2), ainsi que les scores de risque, afin d'anticiper la dégradation de la fonction rénale (Rubattu et al., 2025 ; Jami et al., 2023).

Plusieurs modèles d'algorithmes IA sont actuellement explorés pour améliorer la précision de traitement. Ainsi, l'outil AI-RAS Optimizer intègre les paramètres biologiques (taux de rénine, aldostérone, fonction rénale), les données génétiques, ainsi que les données tensionnelles pour proposer des ajustements thérapeutiques dynamiques et prédire les effets secondaires liés à un blocage intense du SRAA. (projet pilote européen, 2024). Quant au système Clinical Decision Support Systems (CDSS) intégrés dans les dossiers patients, il fournit au clinicien des alertes de sécurité ou des recommandations de titration. Ainsi, en présence d'un traitement combiné chez un patient âgé, l'algorithme peut recommander un suivi rapproché de la kaliémie et de la clairance, ou proposer une adaptation (Martyniak & Tomasik, 2022). Par ailleurs, le modèle Predictive Risk Scoring Models appliqués à l'insuffisance cardiaque ou la néphropathie chronique permet de stratifier les patients selon leur réponse attendue, facilitant le choix initial de la molécule.

L'IA contribue à une surveillance continue et proactive du patient grâce à des approches complémentaires, notamment la télésurveillance algorithmique et les dispositifs en boucle fermée ("*closed-loop*"). La télésurveillance utilise des objets connectés pour analyser en temps réel des signaux biologiques et cliniques tandis que les systèmes en boucles fermées apprennent des réponses individuelles du patient et adaptent dynamiquement la posologie de médicaments. Ces approches partagent le bénéfice commun d'ajuster le traitement de manière précise et réactive, tout en déclenchant des alertes en cas d'anomalies. De tels dispositifs sont actuellement testés dans des essais cliniques incluant des patients à haut risque cardiovasculaire ou rénal. (Jami et al., 2023 ; Esteva et al., 2019).

Malgré ces avancées, l'usage de l'IA dans la pratique clinique présente certaines limites. La qualité des données reste cruciale, car des bases de données incomplètes ou mal codées peuvent introduire des biais. La transférabilité des modèles est également un défi car, un algorithme développé sur une population spécifique peut être inadapté à un autre contexte sans recalibrage. Enfin, l'acceptabilité clinique et juridique nécessite un encadrement éthique strict pour garantir la sécurité des patients et la responsabilité des praticiens (Topol EJ., 2019).

À terme, les algorithmes IA pourront intégrer des données génomiques et épigénétiques, pour proposer une thérapeutique personnalisée du SRAA incluant le choix de la molécule, la titration, la fréquence de surveillance, l'évitement des effets indésirables. Cette synergie ouvre la voie à une médecine réellement individualisée, capable d'optimiser l'efficacité et la sécurité des traitements tout en adaptant les stratégies aux profils biologiques et génétiques des patients. Des travaux sont déjà en cours pour combiner IA et pharmacogénomique appliquée au SRAA (Rubattu et al., 2025), dans le but de prédire la réponse selon des signatures génétiques précises. L'IA apparaît comme une technologie clé pour la prise en charge des patients présentant des comorbidités cardiovasculaires ou rénales, offrant un ajustement dynamique et individualisé du traitement. Toutefois, ses limites de qualité des données, de transférabilité de modèles et d'acceptabilité clinique doivent être corrigées et encadrées avant une utilisation généralisée, d'autant plus que persistent des enjeux éthiques majeurs concernant la responsabilité médicale en cas d'erreur algorithmique, la protection des données sensibles et le risque de déshumanisation de la relation médecin-patient. Son intégration dans la pratique clinique exige donc une rigueur méthodologique, une transparence, une validation multicentrique et un encadrement réglementaire garantissant que l'IA demeure un outil complémentaire. Malgré ces défis, elle constitue une avancée majeure et prometteuse dans la gestion des pathologies cardiovasculaires à condition d'être développée et déployée de manière responsable, au service du patient.

Discussion

L'analyse transversale des données présentées dans ce mémoire montre que le ciblage du SRAA constitue un pilier essentiel dans la prise en charge de l'HTA et de ses comorbidités telles que le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque ou la maladie rénale chronique. Les IEC et les ARA II ont montré une efficacité robuste sur la baisse tensionnelle et la protection cardio-rénale, ce qui justifie leur place centrale dans les recommandations internationales. Toutefois, cette efficacité apparente masque une réalité nuancée : la réponse au blocage du SRAA reste profondément hétérogène et dépendante du profil physiopathologique du patient. En effet, les formes d'HTA à faible taux de rénine, les sujets âgés ou les patients présentant une rigidité artérielle marquée, répondent moins bien à l'inhibition du SRAA. Cette observation met en lumière une limite : le contrôle tensionnel ne dépend pas uniquement de l'inhibition du SRAA circulant, mais d'une interaction complexe entre charge volémique, résistance vasculaire, fonction endothéliale et activation tissulaire du SRAA. Ce dernier point est particulièrement critique : même sous traitement optimal, une activité locale persistante du SRAA peut maintenir une fibrose, une inflammation et une rigidité vasculaire, expliquant la progression silencieuse des lésions d'organes souvent persistantes malgré une pression artérielle contrôlée.

Dans ce contexte, les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes occupent une place stratégique, notamment dans l'HTA résistante. Leur efficacité à réduire la pression artérielle et à limiter la rétention sodée confirme le rôle central de l'aldostérone dans la physiopathologie de l'HTA. Toutefois, leur utilisation est limitée par le risque d'hyperkaliémie chez les patients insuffisants rénaux ou polymédiqués. Cette tension entre efficacité et tolérance illustre la difficulté d'intensifier le blocage du SRAA sans compromettre la sécurité du patient. Les nouvelles approches thérapeutiques telles que les inhibiteurs de l'aldostérone synthase et les ARNi apportent des perspectives prometteuses pour contourner les mécanismes d'échappement classique. Leur capacité à inhiber des voies de contournement enzymatique, notamment la production d'angiotensinogène ouvre la voie à un contrôle tensionnel plus profond et durable. Néanmoins, cette inhibition prolongée soulève des questions de sécurité et de réversibilité qui doivent être prises en compte avant une généralisation de leur utilisation.

Au-delà de ces mécanismes pharmacologiques, ce mémoire met également en évidence l'importance croissante d'une médecine personnalisée dans la prise en charge de l'HTA. Les réponses hétérogènes aux traitements reflètent une variabilité interindividuelle marquée, influencée par des facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux.

La pharmacogénomique, en particulier, ouvre des perspectives prometteuses : des polymorphismes affectant l'ECA, le récepteur AT1, et des transporteurs rénaux pourraient expliquer les différences de réponses aux traitements conventionnels. À terme, l'identification de ces profils génétiques pourrait permettre d'adapter le traitement antihypertenseur de manière plus fine, en sélectionnant la classe la plus efficace et la mieux tolérée pour chaque patient. Dans cette dynamique, des outils d'intelligence artificielle pourraient intégrer simultanément des données cliniques, biologiques et génétiques pour prédire la réponse individuelle aux traitements et guider une décision thérapeutique réellement personnalisée.

La personnalisation du traitement ne se limite pas à la génétique. Elle implique également une stratification physiopathologique intégrant le phénotype des patients. Les cas cliniques analysés dans ce mémoire illustrent clairement que deux patients hypertendus ne relèvent pas des mêmes mécanismes dominants, et que la réponse thérapeutique dépend autant du terrain que du médicament choisi. Parallèlement, la surveillance clinique et biologique continue constitue un pilier incontournable de la sécurité et de l'efficacité des traitements. La titration progressive, le suivi rapproché des paramètres rénaux et électrolytiques, ainsi que l'ajustement en fonction de l'évolution du patient sont essentiels pour anticiper les complications et adapter le traitement au plus près des besoins physiopathologiques.

En conclusion, ce mémoire met en évidence que le SRAA constitue un axe thérapeutique incontournable, mais en pleine transformation. Les traitements historiques ont posé les bases d'une prise en charge efficace, mais les innovations récentes ouvrent la voie vers une approche plus fine, durable et mieux adaptée à la complexité des patients hypertendus. L'avenir du traitement de l'HTA réside probablement dans une combinaison de stratégies ciblant simultanément les différentes branches du SRAA et les mécanismes physiopathologiques associés, dans une logique de protection cardio-rénale globale. Toutefois, plusieurs défis persistent, notamment l'accès limité à certaines thérapies innovantes, et la nécessité d'affiner les biomarqueurs prédictifs de réponse. Ainsi, le traitement futur des pathologies cardiovasculaires ne repose pas uniquement sur l'innovation moléculaire, mais également sur l'intégration intelligente, humaine et technologique d'une médecine véritablement centrée sur le patient, capable d'allier efficacité clinique, sécurité et qualité de vie.

Bibliographie

- Agarwal, R., Rossignol, P., Romero, A., Garza, D., Mayo, M. R., Warren, S., ... & Bakris, G. L. (2019). Patiromer to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10208), 1540–1550.
- Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological reviews*, 98(1), 505–553.
- Bakris, G. L., Sarafidis, P. A., Weir, M. R., Davidai, G., Sica, D. A., & Epstein, M. (2008). Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9621), 1173–1183.
- Bakris, G. L., Saxena, M., Gupta, A., Chalhoub, F., Lee, J., Stiglitz, D., Makarova, N., Goyal, N., Guo, W., Zappe, D., Desai, A. S., & KARDIA-1 Study Group (2024). RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 331(9), 740–749.
- Balakumar, P., Handa, S., Alqahtani, A., et al. (2022). Unraveling the Differentially Articulated Axes of the Century-Old Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Potential Therapeutic Implications. *Cardiovascular Toxicology*, 22(3), 246–253.
- Bekassy, Z., Lopatko Fagerström, I., Bader, M., & Karpman, D. (2022). Crosstalk between the renin–angiotensin, complement and kallikrein–kinin systems in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 22(7), 411–428
- Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., Keane, W. F., Mitch, W. E., Parving, H. H., ... & RENAAL Study Investigators. (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 345(12), 861-869.
- Campbell, D. J. (2014). Clinical Relevance of Inhibiting the Renin–Angiotensin System. *Hypertension*, 64(2), 256–266.
- Capric, V., Chandrakumar, H. P., Celenza-Salvatore, J., & Makaryus, A. N. (2021). Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone dans les maladies cardiovasculaires : perspectives pathogénétiques et implications cliniques. *Cardiology in Review* . 29 (6), 327-334.
- Cooper, R. S., Rotimi, C. N., & Ward, R. (2005). The puzzle of hypertension in African- Americans. *Scientific American*, 273(5), 56-63.
- Desai A. S., Webb D. J., Taubel J., Casey S., Cheng Y., Robbie G. J., Foster D., Huang, Bakris, G. L. S. A., Rhyee, S., Sweetser, M. T., (2024). Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 389(3), 228–238.
- EMA. (2014). Press release: EMA restricts combined use of aliskiren with ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers. European Medicines Agency.

- Ferreira, J. P., Zannad, F., Pocock, S. J., Anker, S. D., et al. (2021). Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR- Reduced. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1394–1403.
- Freeman, M. W., Bond, M., Murphy, B., Hui, J., & Isaacsohn, J. (2022). Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertension Research*, 46(1), 108–118.
- Flack, J. M., Azizi, M., Brown, J. M., Dwyer, J. P., Fronczek, J., Jones, E. S. W., Olsson, D. S., Perl, S., Shibata, H., Wang, J. G., Wilderäng, U., Wittes, J., Williams, B., & BaxHTN Investigators (2025). Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *The New England journal of medicine*, 393(14), 1363–1374.
- Funder, J. W., Carey, R. M., Mantero, F., Murad, M. H., Reincke, M., Shibata, H., ... & Young, W. F. (2017). The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment. *American Journal of Hypertension*, 30(10), 1037–1047.
- Grossman, E. (2025). Obesity and Cardiovascular Disease: Mechanistic Insights and Nutritional Management Strategies. *Nutrients*, 17(14), 2281.
- Harrison, D. G., Gongora, M. C., Guzik, T. J., & Widder, J. (2007). Oxidative stress and hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 1(1), 30–44.
- Hassani, B., Attar, Z., Firouzabadi, N. (2023). The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. *Cancer Cell International*, 23(1), 254.
- Ichihara, A., Hayashi, M., & Saruta, T. (2006). The (pro)renin receptor: a novel component of the renin-angiotensin system regulating organ damage. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(3), 276–281.
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., Wheeler, D. C., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1436–1446.
- Ito, S., Kashihara, N., Shikata, K., Nangaku, M., Wada, T., Okuda, Y., & Sawanobori, T., (2020). Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX- DN) : Phase 3 Randomized Controlled. Clinical Trial, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 1715-1727.
- Jami, G., Ataee, M., Esmaeili, V., et al. (2023). Characterization of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the main receptor for the SARS-CoV-2 virus. *Am J Clin Exp Immunol*, 12(3), 24–44.
- Martyniak, A., & Tomasik, P. J. (2022). A New Perspective on the Renin-Angiotensin System. *Diagnostics*, 13(1), 16.
- Jesus, I. C. G., Mesquita, T., Souza Santos, R. A., & Guatimosim, S. (2023). An overview of alamadine/MrgD signaling and its role in cardiomyocytes. *American journal of physiology. Cell physiology*, 324(3), C606–C613.
- Luther, J. M., & Fogo, A. B. (2022). The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney international supplements*, 12(1), 63–68.
- McMurray, J. J. V., Pitt, B., Latini, R., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Keefe, D. L., ... & Pfeffer, M. A. (2008). Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 1(1), 17–23.
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). Global disparities of hypertension prevalence and control. *The Lancet*, 398(10304), 957–968.

Młynarska, E., Czarnik, W., Dzieża, N., & Jędraszak, W. (2025). Baxdrostat: A Next- Generation Aldosterone Synthase Inhibitor Offering New Hope in Resistant Hypertension. *Biomolecules*, 15(10), 1439.

Na, S. J., Youn, J. C., Lee, H. S., Jeon, S., Lee, H. Y., Cho, H. J., Choi, J. O., Jeon, E. S., Lee, S. E., Kim, M. S., Kim, J. J., Hwang, K. K., Cho, M. C., Chae, S. C., Kang, S. M., Choi, D. J., Yoo, B. S., Kim, K. H., Oh, B. H., & Baek, S. H. (2022). The Prescription Characteristics, Efficacy and Safety of Spironolactone in Real-World Patients With Acute Heart Failure Syndrome: A Prospective Nationwide Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 791446.

Nguyen, G., Delarue, F., Burcklé, C., Bouzahir, L., Giller, T., & Sraer, J. D. (2002). Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *Journal of Clinical Investigation*, 109(11), 1417–1427

ONTARGET Investigators. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 358, 1547–1559

Nicholls, S. J., Bakris, G. L., Kastelein, J. J., Menon, V., Williams, B., Armbrrecht, J., Brunel, P., Nicolaidis, M., Hsu, A., Hu, B., Fang, H., Puri, R., Uno, K., Kataoka, Y., Bash, D., & Nissen, S. E. (2013). Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*, 310(11), 1135–1144.

Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiere, E., ... EMPEROR-Reduced Trial Investigators (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1413–1424.

Parving, H. H., et al., (2012). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(23), 2204–2213.

Parving, H. H., Lehnert, H., Bröchner-Mortensen, J., Gomis, R., Andersen, S., & Arner, P. (2001). The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 345(12), 870–878.

Pfeffer MA. Braunwald, E , Moyé L.A., et al. (1992). "Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial". *The New England Journal of Medicine*. 1992. 327(10):669-677

Pfeffer MA. et al. (2003). Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 349(20), 1893–1906. (VALIANT Trial)

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., ... & EPHEsus Investigators. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1309–1321

Pitt, B., Latini, R., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Smith, B. A., Wright, M., Prescott, M. F., & McMurray, J. J. (2011). Neurohumoral effects of aliskiren in patients with symptomatic heart failure receiving a mineralocorticoid receptor antagonist: the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment study. *European journal of heart failure*, 13(7), 755–764.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., ... & DeMets, D. L. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 709–717.

Pool, J.L.(2007) Direct renin inhibition : focus on aliskiren. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 13(suppl B), 21-33

Remuzzi, G., Perico, N., Macia, M., & Ruggenenti, P. (2005). The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement*, (99), S57–S65.

Rubattu, S., Gallo, G., & Volpe, M. (2025). The Balance Between the Natriuretic Peptides and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Preservation of Ideal Cardiovascular Health. *J Clin Med*, 14(2), 626.

Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-

Satoh F. et al, (2020). Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150), a newly available non steroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with primary aldosteronism . *Hypertension Research*, 43(9), 901–910.

Scarmignan, C., et al. (2025). Long-term mortality and technique survival in peritoneal dialysis patients: a 25-year retrospective analysis in a single center.

Sciensano. (2023, 13 juin). Maladies non transmissibles : vue d'ensemble. Vers une Belgique en bonne santé.

Shiuchi, T., Iwai, M., Li, Z., Okuno, A., Cui, T. X., & Horiuchi, M. (2002). Angiotensin II type- 1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension*, 40(4), 479–486.

Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., Comin-Colet, J., ... PARAGON-HF Investigators and Committees (2019). Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(17), 1609–1620.

Topol, EJ(2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1),44-56.

Vaidyanathan, S., Jarugula, V., Dieterich, H. A., & Howard, D. (2008). Pharmacocinétique et pharmacodynamique cliniques de l'aliskiren. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(8), 515-531. Weber, K. T., & Brilla, C. G. (2001). Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation*, 83(6), 1849–1865.

Valencia, Shamoan, L., Romero, A., De la Cuesta, F., Sánchez-Ferrer, C. F., & Peiró, C. (2022). Angiotensin-(1-7), a protective peptide against vascular aging. *Peptides*, 152, 170775.

Whelton, P. K. et al. (2018). 2017 ACC/AHA Guideline for High Blood Pressure. *Hypertension*, 71(6), e13–e115.

Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., ... & Brown, M. J. (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double- blind, crossover trial. *The Lancet*, 386(10008), 2059–2068

Williams, B., Cockcroft, J. R., Kario, K., Zappe, D. H., Brunel, P. C., Wang, Q., & Guo, W. (2017). Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 69(3), 411–420.

Zannad, F., McMurray, J. J. V., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., ... & Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*, 364(1), 11–21.

Comprendre le système rénine-angiotensine-aldostérone, c'est entrer au cœur d'un réseau biologique d'une complexité fascinante, où se croisent régulation tensionnelle, fonction rénale, métabolisme et remodelage cardiaque. Loin d'être un système linéaire, le SRAA apparaît comme un véritable carrefour physiopathologique dont les dérèglements alimentent l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, la maladie rénale chronique et l'insuffisance cardiaque.

Ce mémoire explore cette architecture hormonale dans toute sa profondeur et met en lumière les stratégies thérapeutiques qui en découlent : des traitements classiques qui ont transformé la prise en charge de l'HTA, aux innovations émergentes conçues pour dépasser les limites des inhibitions traditionnelles du SRAA. Les avancées en pharmacogénomique et en intelligence artificielle redéfinissent désormais la manière d'adapter les traitements au profil unique de chaque patient.

Cette évolution ouvre également la voie vers une prise en charge plus fine : une approche où la physiopathologie rencontre la technologie, et où chaque patient devient une équation unique à résoudre.

Understanding the renin-angiotensin-aldosterone system means entering the heart of a biological network of fascinating complexity, where blood pressure regulation, renal function, metabolism, and cardiac remodeling intersect. Far from being a linear system, the RAAS appears as a true pathophysiological crossroads whose dysregulations fuel arterial hypertension, type 2 diabetes, chronic kidney disease, and heart failure.

This thesis explores this hormonal architecture in all its depth and highlights the therapeutic strategies that arise from it: from classic treatments, which have transformed the management of hypertension, to emerging innovations designed to overcome the limitations of traditional RAAS inhibition. Advances in pharmacogenomics and artificial intelligence are now redefining how treatments are adapted to each patient's unique profile.

This evolution paves the way for more refined patient care: an approach where pathophysiology meets technology, and where each patient becomes a unique equation to solve.