

## **L'inhibition du système rénine-angiotensine central : une nouvelle stratégie dans le traitement de l'HTA et de l'Insuffisance Cardiaque**

**26<sup>th</sup> Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection - ESH 2016 (Paris) : 10-13 juin 2016.**

L'hypertension artérielle (HTA) affecte près d'un tiers de la population mondiale. Son traitement reste problématique en termes d'efficacité et d'acceptabilité. Les monothérapies ne sont efficaces que chez un patient sur deux et, le plus souvent, deux ou trois antihypertenseurs vont s'avérer nécessaires pour contrôler les chiffres tensionnels. Cependant, environ 15% des patients hypertendus demeurent résistants à une trithérapie incluant un diurétique. En conséquence, le besoin d'antihypertenseurs nouveaux, à la fois plus efficaces et toujours mieux tolérés, reste réel. Le développement des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) cérébral présenté ici est le fruit de vingt années de recherche fondamentale et clinique.

### **SRA cérébral et HTA**

L'hyperactivité du SRA cérébral est impliquée dans le développement et la pérennité de l'HTA dans plusieurs modèles expérimentaux. Dans le SRA cérébral, l'angiotensine II (AngII) est convertie par une métalloprotéase membranaire, l'aminopeptidase A (APA) en angiotensine III (AngIII), elle-même dégradée par une autre métalloprotéase, l'aminopeptidase N (APN). L'AngII et l'AngIII ont la même affinité pour les récepteurs de l'AngII de type 1 ou 2. Ces deux peptides, injectés directement dans les ventricules cérébraux, augmentent de façon similaire la sécrétion de l'arginine-vasopressine (AVP) et la pression artérielle (PA). L'inhibition sélective de chacune des voies métaboliques de ces deux peptides, réalisée par des inhibiteurs spécifiques de l'APA et de l'APN, en l'occurrence EC33 pour l'APA et PC18 pour l'APN, a permis de montrer que la conversion dans le cerveau de l'AngIII cérébrale, et non l'AngII comme établi à la périphérie, serait l'un des principaux effecteurs du SRA cérébral dans le contrôle central de la pression artérielle et du métabolisme hydro-sodé.

Le SRA cérébral et plus particulièrement l'APA constitue à l'évidence une cible potentielle pour de nouveaux antihypertenseurs, justifiant la recherche et le développement d'inhibiteurs de l'APA cérébrale à la fois puissants et actifs par voie orale. Le RB150/QGC001, qui est le chef de file de cette nouvelle classe pharmacologique, est en fait une prodrogue, constituée de deux molécules d'EC33 unies par un pont disulfure.

### **Des modèles d'HTA aux premières études cliniques**

Chez le rat spontanément hypertendu et le rat DOCA-sel, le RB150/QGC001 administré per os franchit les barrières gastro-intestinale, hépatique et hémato-encéphalique pour atteindre le cerveau où il est scindé en deux molécules d'EC33 actives, qui vont inhiber l'activité de l'APA et la formation de l'AngIII. Dans ces modèles représentatifs, pour l'un de l'HTA humaine dite essentielle, pour l'autre de l'HTA dépendante de la prise de sel et résistante aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la PA est normalisée pendant plusieurs heures de manière dose-dépendante, sous l'effet de trois mécanismes principaux : 1) diminution de la libération d'AVP dans le courant sanguin avec en corollaire augmentation de la diurèse et réduction du volume sanguin ; 2) diminution du

tonus sympathique conduisant à une baisse des résistances vasculaires périphériques ; 3) une activation du baroréflexe.

Deux études cliniques de phase I ont confirmé que le RB150/QGC001 est cliniquement et biologiquement bien toléré chez des volontaires sains normotendus après une administration orale unique allant jusqu'à

2 000 mg et en chronique jusque 750mg deux fois par jour. Comme chez l'animal normotendu, ce médicament n'a exercé aucun effet sur la PA et la fréquence cardiaque, et l'activité du SRA systémique est restée stable. Une étude exploratoire de phase IIa chez des patients hypertendus vient d'être finalisée. Elle doit apporter la preuve du concept en évaluant la tolérance, l'efficacité clinique mais aussi en analysant les variations des biomarqueurs d'intérêt.

### **SRA cérébral et insuffisance cardiaque**

Le SRA cérébral semble impliqué dans la pathogénie de certaines formes d'insuffisance cardiaque, notamment celles résultant d'un infarctus entraînant l'activation de divers mécanismes neuro-humoraux qui contribuent au remodelage cardiaque et au dysfonctionnement ventriculaire gauche. Ceux-ci semblent activer les voies sympatho-excitatrices centrales au travers d'une neuromodulation reposant sur la libération de diverses substances endogènes par les neurones des noyaux supraoptiques et paraventriculaires. Ces voies centrales coordonneraient l'activation progressive des mécanismes périphériques, notamment le tonus sympathique, mais aussi le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) circulant, cardiaque et rénal. En effet, chez des rats ayant subi un infarctus, le blocage au niveau du cerveau des récepteurs de type 1 de l'angiotensine ou des récepteurs minéralocorticoïdes de l'aldostérone entraîne une diminution du tonus sympathique.

Ce même modèle animal d'insuffisance cardiaque post-infarctus a permis d'évaluer in vivo les effets hémodynamiques, cardiaques et neurohumoraux du RB150/QGC001 administré directement dans les ventricules cérébraux pendant plusieurs jours. Cette intervention pharmacologique prolongée bloque la formation d'AngIII, tout en diminuant l'hyperréactivité sympathique et l'activation du SRA périphérique. Parallèlement, elle améliore le dysfonctionnement ventriculaire gauche et le baroréflexe, sans diminuer la PA, contrairement à l'action d'un antagoniste des récepteurs de l'Ang II comme le losartan.

**Au sein du SRA central, l'AngIII pourrait constituer un peptide effecteur stratégique dans le modèle expérimental évoqué. A ce titre, il s'agirait d'une cible pharmacologique nouvelle pour les inhibiteurs de l'APA, avec en corollaire une cardioprotection optimale obtenue sans inhibition majeure du SRA périphérique. Cet effet pharmacologique central, à la fois original et spécifique, pourrait désactiver les nombreux mécanismes neurohumoraux et cytotoxiques qui contribuent au remodelage ventriculaire post-infarctus et à ses conséquences délétères. Un essai clinique de phase II est d'ores et déjà en cours pour évaluer le potentiel thérapeutique du RB150/QGC001 dans l'insuffisance cardiaque confirmée.**

Dr Philippe Tellier

Llorens-Cortes C : A new strategy for treating hypertension by inhibiting the brain renin-angiotensin system with orally active aminopeptidase A inhibitors.

Leenen FHH : Role of brain RAS in heart failure.