

Perspectives nouvelles dans le traitement de l'hypertension artérielle

26th Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection - ESH 2016 (Paris) : 10-13 juin 2016.

Dans l'hypertension artérielle (HTA), la recherche thérapeutique doit tenir compte d'un tarissement réel du pipeline des pharmacothérapies. Les nouvelles molécules sont pourtant au rendez-vous, mais force est de reconnaître qu'il y a peu d'élues parmi les appelées et rares sont celles qui parviennent aux essais de phase III ou à l'enregistrement. L'espoir est d'aboutir à la découverte de médicaments efficaces non seulement dans l'HTA, mais aussi dans l'insuffisance cardiaque, l'HTA pulmonaire ou encore le « vieillissement » artériel. La plupart des nouvelles molécules ont pour cible le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Parmi celles-ci, il faut retenir les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre, métallo-protéase encore appelée néprilysine. L'inhibition de la néprilysine potentialise l'action des peptides natriurétiques endogènes, mais aussi celle de la bradykinine notamment chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, entraînant une vasodilatation accrue des artères. Le blocage de la néprilysine, associé à celui de l'enzyme de conversion de l'endothéline et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine la pourrait théoriquement aller au-delà d'un simple effet antihypertenseur, au travers de la protection des organes cibles via des effets antiprolifératif, antifibrotique et anti-inflammatoire.

L'association d'un IEC à un inhibiteur de la néprilysine apparaît logique, mais c'est au prix de l'émergence d'effets indésirables tels l'angioedème sous l'effet de la bradykinine, ce qui a mis un terme au développement de l'omapatrilat. La double inhibition reste cependant à l'ordre du jour avec l'apparition d'ENTRESTO (LCZ696), une nouvelle association fixe de sacubitril, premier représentant de la nouvelle classe des inhibiteurs de la néprilysine, et de valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en septembre 2015 et est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite

Ces associations d'antagonistes de plusieurs cibles pharmacologiques s'avèrent encourageantes, du fait de leur synergie d'action sur la pression artérielle, mais aussi d'une protection accrue des organes-cibles, grâce notamment à la mise en jeu accrue des peptides natriurétiques endogènes sous l'effet de l'inhibition de la néprilysine conduisant à un effet diurétique et vaso-dilatateur bénéfique en cas d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, l'essai contrôlé de phase III, dit Paradigm-HF évaluant l'efficacité et la tolérance du LCZ696 en comparaison à l'enalapril sur la morbidité et la mortalité des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique prouve clairement que l'insuffisance cardiaque est une autre indication potentielle de ces médicaments innovants.

En outre, une autre voie prometteuse se profile avec les inhibiteurs de l'aminopeptidase A agissant au niveau cérébral, l'APA est une enzyme du SRA impliquée dans la formation d'angiotensine III. La prodrogue QGC001 développée par Quantum Genomics est actuellement le chef de file de cette classe pharmacologique nouvelle en cours de développement, avec déjà trois études menées à terme : deux études de phase I ayant prouvé la bonne tolérance clinique et biologique du QGC001⁽¹⁾ et une étude de phase IIa visant à apporter la preuve du concept et démontrer

l'efficacité clinique du QGC001 dans l'hypertension artérielle. De plus, un essai de phase IIa, dit QUID-HF, est actuellement en cours pour tester l'efficacité et l'acceptabilité de ce médicament dans l'insuffisance cardiaque, preuve que le pipeline des antihypertenseurs a encore un bel avenir avec ces nouveaux axes.

Dr Philippe Tellier

(1) Lire l'article « L'inhibition du système rénine-angiotensine central : une nouvelle stratégie dans le traitement de l'HTA ».

Laurent S : New perspectives in the treatment of hypertension.