

Les promesses d'un nouvel antihypertenseur à action centrale



Malgré une palette thérapeutique conséquente, l'hypertension artérielle (HTA), qui concerne au moins 15 millions de personnes en France, est une affection parfois très difficile à contrôler. D'où les espoirs qui peuvent naître à chaque arrivée d'un nouveau traitement. A cet égard, le QGC001* est une molécule antihypertensive qui pourrait inaugurer une nouvelle classe thérapeutique d'action centrale, les BAPAI, pour Brain Aminopeptidase A Inhibitors. Il s'agit, en effet, d'une molécule qui inhibe l'aminopeptidase A (APA) cérébrale, l'une des principales enzymes du système rénine-angiotensine (SRA) cérébral impliqué dans la formation de l'angiotensine III et dont on sait qu'elle est hyperactive chez les animaux hypertendus.

Après des premiers essais chez des rats normotendus et hypertendus, puis chez des volontaires sains normotendus, les résultats d'une étude pilote de phase IIa viennent d'être dévoilés lors du 27^e Congrès de la European Society of Hypertension. L'objectif était, à ce stade du développement, de vérifier que ce médicament agissait de la même façon chez l'être humain hypertendu que chez l'animal hypertendu (recherche de preuve de concept), d'identifier des éléments prédictifs d'une réponse antihypertensive et de préparer la mise en place des études suivantes. S'agissant d'une étude pilote, avec un faible effectif, le but n'était pas de démontrer de façon significative une différence d'effet par rapport à un placebo, ce que ne permettait pas la puissance de l'étude. Cet essai a été mené avec une méthodologie rigoureuse de façon randomisée, en double aveugle, contre placebo, selon un plan en crossover. Après 2 semaines d'arrêt de tout traitement anti-hypertenseur le cas échéant (washout) et traitement par placebo, 34 patients ayant une hypertension de stade I ou II ont été tirés au sort pour recevoir soit 250 mg de QGC001 2 fois par jour pendant 1 semaine puis 500 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines, ou bien le même protocole avec un placebo.

Plus la PA est élevée, plus l'efficacité est importante

L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence deux facteurs de réponse thérapeutique : le niveau initial de la pression artérielle (PA) ($p=0,01$), l'effet antihypertenseur le plus important étant observé chez les patients ayant les PA les plus élevées, et le fait d'être sous traitement par QGC001 ($p=0,06$). La PA systolique ambulatoire diurne et la PA systolique en consultation étaient en moyenne plus basses (respectivement de 2,7 mmHg et de 4,7 mmHg) dans le groupe produit actif par rapport au placebo. Autre information importante, aucune modification du taux des hormones plasmatiques (rénine active, aldostérone, cortisol, ACTH, copeptine, apeline) n'est survenue, ce qui confirme que le mode d'action de QGC001 n'est médié ni par la rénine, ni par l'aldostérone. Quant à la sécurité d'emploi, elle a été similaire à celle observée dans les études de phases I : aucun paramètre biochimique (taux de sodium, de potassium, de la créatinine) ni hématologique ne s'est modifié. Il y a eu 9 effets secondaires réversibles dans le groupe du traitement actif et 7 dans le groupe placebo.

En attendant NEW-HOPE

Après ces résultats prometteurs, la suite du développement du produit doit maintenant se poursuivre à l'automne 2017 avec une étude de phase II en ouvert sur une période de 8 semaines chez 250 patients. NEW-HOPE (Novel Evaluation With QGC001 in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins) est un essai qui va recruter aux Etats-Unis des sujets hypertendus et en surpoids avec au moins 50 % de patients afro-américains ou hispaniques. Ces patients souffrent généralement d'une HTA plus difficile à contrôler, mais dont le mécanisme physiopathologique est proche de celui des modèles animaux où le QGC001 s'est montré particulièrement efficace (HTA dépendante au sel, rénine basse, vasopressine élevée).

Dr Louise Guisgand

Références

Azizi M et coll. A multicenter, randomized, double-blind, two-period, placebo controlled, forced-titration proof of concept crossover study to compare QGC001, a brain aminopeptidase A inhibitor, with placebo in patients with grade I or II essential hypertension. 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 16-19 juin 2017, Milan (Italie).

*Le QGC001 est un produit de la compagnie biopharmaceutique Quantum Genomics qui est l'aboutissement de plus de 20 années de recherches menées dans les laboratoires du Collège de France, de l'Inserm, du CNRS et de l'université-Paris-Descartes.

Copyright © <http://www.jim.fr>