



Information presse

Un nouveau traitement de l'hypertension artérielle qui agit sur le cerveau

Une enzyme, appelée aminopeptidase A (APA), constitue une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de certaines formes d'hypertension artérielle. C'est ce que viennent de montrer Catherine Llorens-Cortes, directrice de l'Unité Inserm 691 « Neuropeptides centraux et régulation hydrique et cardiovasculaire », et son équipe, en collaboration avec l'équipe de Bernard Roques, au sein de l'Unité Inserm 640 « Pharmacologie clinique et génétique ». L'APA, est une enzyme capable de produire dans le cerveau l'angiotensine III, l'un des peptides clés du système rénine-angiotensine* cérébral, dont le rôle consiste à réguler de façon tonique la pression artérielle chez l'animal hypertendu. Les chercheurs montrent que le blocage de l'APA dans le cerveau normalise la pression artérielle dans différents modèles expérimentaux d'hypertension artérielle. Le détail de leurs travaux est publié dans la revue *Hypertension* datée de mai 2008.

Dans la population mondiale, un adulte de moins de 60 ans sur cinq est hypertendu. L'importance de cette maladie a justifié le développement de nombreuses familles thérapeutiques, au cours de ces dernières années. Cependant, l'hypertension artérielle reste difficile à contrôler. Un seul traitement n'est pas suffisant dans plus de la moitié des cas. Certains patients hypertendus d'origine africaine, ou diabétiques, ou atteints d'insuffisance rénale répondent moins bien à ces traitements. Environ 15% des patients hypertendus sont résistants au moins à trois médicaments antihypertenseurs.

Actuellement, les traitements de l'hypertension agissent sur les vaisseaux, le cœur ou favorisent l'élimination de l'excès d'eau et de sel par l'urine. Aucun de ces traitements n'a donc une action ciblée sur le cerveau.

C'est dans ce contexte que les équipes de Catherine Llorens-Cortes et Bernard Roques ont tenté de mettre au point un nouvel antihypertenseur. Leur objectif était d'atteindre une cible dans le cerveau jusqu'à présent non identifiée, l'APA, qui aurait un mode d'action différent de ceux utilisés jusqu'alors. Pour cela, les deux équipes de l'Inserm ont développé des inhibiteurs de l'APA puissants et sélectifs, inexistants jusqu'à ce jour, (deux brevets Inserm licence exclusive Quantum Genomics), capables de passer les barrières intestinale, hépatique et hémato-encéphalique après administration par voie orale. Les chercheurs viennent d'obtenir une telle molécule, le RB150. Ils montrent que le RB150, après administration par voie orale chez le rat hypertendu, pénètre dans le cerveau, inhibe l'activité de l'APA cérébrale, bloque la formation de l'angiotensine III et normalise la pression artérielle pendant plusieurs heures. Le RB150 pourrait ainsi constituer un nouvel antihypertenseur à action centrale, actif par voie orale.

* Le **système rénine-angiotensine** (SRA) consiste en une cascade enzymatique aboutissant à la formation d'angiotensines, de puissantes molécules vasoconstrictrices. Le SRA apparaît comme un système circulant mais aussi tissulaire, notamment dans le cerveau. Il joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle

De plus, les premiers résultats sur le développement préclinique du RB150 montrent que ce composé est très bien toléré après administration orale et intraveineuse chez le rat. Il ne présente pas de risque de toxicité cardiaque et hépatique, de génotoxicité ni d'interactions médicamenteuses.

Les travaux des équipes de Catherine Llorens-Cortes et Bernard Roques se poursuivent maintenant en collaboration avec la Société Quantum Genomics et le CIC de l'HEGP dirigé par M. Azizi, afin de finaliser l'aspect préclinique et d'effectuer le développement clinique du RB150 développé par Quantum Genomics sous le nom QGC 001.

Pour en savoir plus

➤ **Source**

“Orally active aminopeptidase A inhibitors reduce blood pressure: a new strategy for treating hypertension”.

Bodineau L, Frugiere A, Marc Y, Inguibert N, Fassot C, Balavoine F, Roques BP, Llorens-Cortes C

Hypertension, 2008 May;51(5):1318-25.

➤ **Contacts chercheurs**

Catherine Llorens-Cortes

Directrice de l'unité Inserm 691 « Neuropeptides centraux et régulation hydrique et cardiovasculaire », Paris

Tel : 01 44 27 16 63

c.llorens-cortes@college-de-france.fr

Bernard Roques

Unité Inserm 640 « pharmacologie chimique et génétique »

Tel : 01 43 25 50 45

roques@pharmacie.univ-paris5.fr