

Le *Zilebesiran* : Une révolution dans le traitement de HTA avec une dose sous cutanée efficace 24 semaines !



L'avis d'une experte : Pr Gabrielle Sarlon
Chef de Service de Médecine Vasculaire et Hypertension
Artérielle – Hôpital de la Timone : Marseille

"Pour améliorer l'observance et limiter la prise journalière de comprimés, plusieurs pistes ont été explorées ces dernières années dans différentes maladies notamment dans l'HTA : la dénervation rénale, ou les petits ARN interférents (siRNA) à très longue demi-vie."

Un nouveau siRNA thérapeutique, le *zilebesiran*, administré par voie sous-cutanée, a fait l'objet d'un essai de phase 1 et une publication récente dans le NEJM (DOI: 10.1056/NEJMoa2208391). Il s'agit d'un ARN double brins. L'un des brins est couplé à un sucre, la N-acétylgalactosamine (GalNAc) qui protège ces siARN très fragiles et qui se lie avec une très forte affinité au niveau hépatique. Le deuxième brin va se fixer sur une zone particulière de l'ARN pour empêcher la synthèse du peptide précurseur de l'angiotensine, l'angiotensinogène. S'en suit une suppression de la production d'angiotensine I et II puis une baisse de la pression artérielle durable.

Desai et coll. ont mené un essai de phase 1 chez des patients ≤ 65 ans avec HTA traitée ou non. 107 patients ont été inclus et randomisés avec soit du *zilebesiran* par voie sous cutanée (7 doses ont été testées de 10 à 800 mg) soit du placebo. En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. 5 patients avec le *zilebesiran* ont eu des réactions transitoires modérées au site d'injection. En termes d'efficacité, des doses ≥ 200 mg de *zilebesiran* ont permis une réduction dose dépendante de la PAS et de la PAD monitorées par MAPA et ceux dès la 8ème semaine (- 16,8 mm Hg de PAS et - 9 mm Hg de PAD à la dose de 800mg) jusqu'à la 24ème semaine (- 22,5 mm Hg de PAS et - 10,8 mm Hg de PAD à la dose de 800mg). Un régime riche en sel semblait atténuer l'efficacité tensionnelle de la molécule, une prise de 300 mg d'*irbesartan* associée semblait augmenter l'effet de la molécule.

Si cela se confirme lors des essais de phase 2 et 3, l'effet continu du zilebesiran permettrait de réduire la prise orale de médicament et induirait moins de variabilité de la réponse tensionnelle.

Reste en suspens l'effet hypotenseur durable qui pose un problème de sécurité dans des circonstances d'hypovolémie et d'hypotension où il est nécessaire de rétablir rapidement la pression artérielle.

Des pistes sont en cours : fludrocortisone, régime riche en sel, et même la conception d'un antidote, le Reversir™ (Alnylam Pharmaceuticals), un oligonucléotide simple brin de haute affinité conjugué à de la GalNAc, complémentaire du brin de *zilebesiran*, et qui inhibe son effet au bout de 24 heures chez l'animal.

Il est évident que cette approche de traitement injectable de longue durée d'action bien toléré semble une piste majeure pour lutter contre l'inobservance dans les maladies chroniques telle l'HTA.

Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, Foster D, Huang SA, Rhyee S, Sweetser MT, Bakris GL. **Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension.** N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2208391. PMID: 37467498.

D'après un commentaire du blog MEDVASC de l'excellent Jean-Pierre LAROCHE

