

BAXDROSTAT INHIBITEUR DE SYNTHÈSE D'ALDOSTÉRONE, UN NOUVEL ANTIHYPERTENSEUR À L'HORIZON ?

Revue sur l'étude HALO.

DJEMMAL B⁽¹⁾, DJERMANE D⁽²⁾.

1) Service de Cardiologie à l'EPH de Bordj Badji Mokhtar.

2) Service de Cardiologie A2, CHU de Mustapha Pacha, Alger.

E-mail : DJEMMAL B. : Djemmal B: bilal.djemmal@gmail.com ;

DJERMANE D. : dahliadjermane@gmail.com

RÉSUMÉ :

À la quête de recherche d'une nouvelle classe d'antihypertenseur, le Baxdrostat, un inhibiteur spécifique et direct de l'aldostérone synthétase, diminuant ainsi le titre d'aldostéronémie sans affecter la cortisolémie. HALO est une étude multicentrique interventionnelle étudiant la sécurité et efficacité d'usage de cette molécule à différent dosage. Un total de 248 patients traités pour hypertension artérielle non contrôlée étaient inclus. Baxdrostat est administré per os, à des dosages de 0.5, 1 et 2 mg puis comparé au placebo. La pression artérielle, aldostéronémie des 24 heures et aldostéronurie sont mesurées. Question de sécurité, l'usage de Baxdrostat n'a pas induit ni d'effet indésirable majeurs ni de décès. Mais, l'efficacité n'était pas au point vu que l'anti-aldostérone n'a pas réduit la pression artérielle de façon statistiquement significative avec les différents dosages (0.5mg: p=0.92, 1mg : p=0.65, 2mg : p=0.10). Biologiquement, Baxdrostat réduit efficacement l'aldostéronémie avec une augmentation de l'activité rénine plasmatique. Les investigateurs certifient que le nombre de patients inclus et quelques soucis d'adhérence observés certains centres ont contribué au résultat pauvre de l'étude.

Mots clés : Baxdrostat, HALO, Aldostérone, Hypertension.

ABSTRACT : BAXDROSTAT ALDOSTERONE SYNTHESIS INHIBITOR, A NEW ANTIHYPERTENSIVE DRUG ON THE HORIZON ?

As a part of research for a new class of antihypertension medication, Baxdrostat is a direct specific inhibitor of aldosterone synthase which means it lowers blood aldosterone without affecting cortisol levels. HALO is a multicentric interventional trial, it studies the safety and efficacy of this molecule with different dosages. A total of 248 medically treated patients with uncontrolled arterial hypertension were enrolled. Baxdrostat is administered orally at dosage of 0.5, 1 and 2 mg compared to placebo. Patients' blood pressure, 24 hours blood and urine levels of aldosterone were measured. In matter of safety, no major side effects and no deaths related to Baxdrostat were recorded. Meanwhile, efficacy was not on point; as, Baxdrostat did not lower blood pressure at a statistically significant level and that with all given dosages (0.5mg: p=0.92, 1mg : p=0.65, 2mg : p=0.10). Biologically, Baxdrostat lowers effectively the levels of aldosterone concomitant with a rise in plasma renin activity. Investigators claim that the reason behind poor blood pressure control are the the small number of patients enrolled in the study and adherence issues observed at some centers.

Key words : HALO, Aldosterone, Hypertension.

INTRODUCTION

Le CIN-107 ou Baxdrostat est un inhibiteur direct et spécifique de l'Aldostérone synthétase (diminue le taux d'aldostéronémie sans diminuer la cortisolémie), l'étude HALO (en phase 2) vise à tester son innocuité, son efficacité à multiples dosages chez des patients ayant une hypertension non contrôlée.

MÉTHODE DE L'ÉTUDE

Une étude interventionnelle multicentrique (63 centres aux Etats-Unis), le recrutement commence le 16 Novembre 2021. HALO randomise 248 patients ayant une HTA non contrôlée (pression artérielle systolique (PAS) >140mmHg) sous traitement incluant un diurétique avec 04 bras à dose croissante de Baxdrostat (0.5/1/2 mg) et placebo. Le traitement est reçu par voie per os et suivi pendant 8 semaines. Puis arrêt du traitement antihypertenseur de fond reçu préalablement et continuer avec la dose maximale de Baxdrostat pendant 4 semaines.

L'objectif primaire est un changement significatif de la PAS moyenne de base en station assise à 12 semaines or les objectifs secondaires sont : un changement significatif pour la Pression Artérielle Diastolique (PAD) moyenne de base en station assise, variation de l'aldostéronémie et l'aldostéronurie des 24 heures de base, pourcentage des patients avec PAS <130mmHg en fin d'étude et un delta de réninémie et réninurie des 24 heures de base.

1. Les critères d'inclusion

Tout patient âgé de plus de 18 ans, avec une thérapie anti-hypertensive au temps de l'étude, avec une PAS>140 mmHg, sans problème d'observance. Si les inhibiteurs de co-transporteur Sodium Glucose 2 (SGLT2) sont pris, une stabilisation d'au moins de 8 semaines avant la randomisation est requise.

2. Les critères d'exclusion

HTA sévère >180mmHg, obésité morbide BMI>50kg/m², usage d'alpha ou bêtabloquants hors HTA (troubles du rythme, migraine... etc.), ne souhaitant/ne pouvant arrêter les antagonistes des récepteurs d'aldostérone ou épargneurs potassiques, insuffisance rénale sévère filtration glomérulaire (DGF) estimé <30ml/min/1.73m², insuffisance cardiaque New York Heart Association (NYHA) III/IV, antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Accident Ischémique Transitoire (AIT), encéphalopathie hypertensive, syndrome coronaire aigu, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou chirurgie cardiaque dans les 6 mois avant l'étude, fibrillation atriale permanente, diabète non contrôlé avec Hémoglobine Glyquée HbA1c >10%, Na<130mEq/L, K<3.5mEq/L ou >5mEq/L, GB >15.000/ml ou <1.000/ml, sérologie positive à HIV/HCV/HbS, consommation alcoolique excessive.

RÉSULTAT

L'étude s'annonce complète le 10 octobre 2022, le nombre de patients par bras Baxdrostat 0.5 mg (n = 63), 1 mg (n = 62), 2 mg (n = 60), or placebo (n = 64). L'âge moyen est de 60 ans (59 – 61 ans). Le pourcentage féminin 48% (40 – 55% aux différents bras), 73% de race caucasienne, BMI moyen 32Kg/m², PA assise moyenne 147/83mmHg, usage des Inhibiteurs des Enzymes de Conversion/ Antagoniste des Récepteurs d'Angiotensine IEC/ARA2 de base 42%. Les résultats sont présentés dans la Figure 1 et le Tableau I [1,2].

La molécule était bien tolérée globalement, 04 patients ont eu une hyperkaliémie à plus de 6.0 mEq/L liée à l'usage de Baxdrostat (disparus après fenêtre thérapeutique puis réintroduction), 5 patients ont eu un changement de dose et 2 ont arrêté la prise du traitement de l'étude.

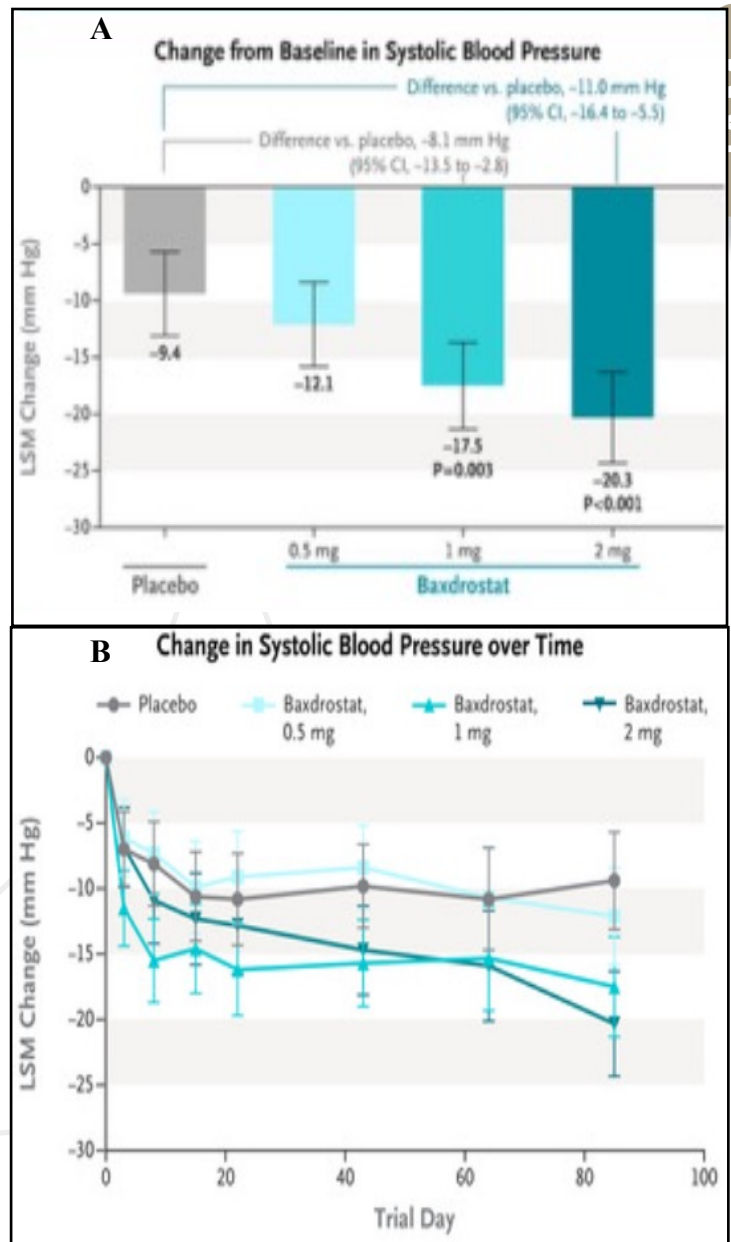


Figure 1. (A). Changement de la PAS de base.
(B). Changement de la PAS en fonction du temps [1].

A Nous avons noté qu'il y'a absence de décès ou d'effets indésirables sévères attribués au Baxdrostat. Ainsi que, pour l'incidence d'insuffisance corticotrope.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude en phase 2 ont conclu que Baxdrostat n'induit pas une diminution de la PAS ou PAD de façon significative comparé au placebo chez les patients avec HTA non contrôlée. Dans quelques centres, on note une adhérence modeste à la molécule de l'étude. Néanmoins, on constate un effet placebo plus large que celui anticipé. Baxdrostat diminue le taux d'aldostérone sans diminuer celui du cortisol. En essayant d'expliquer ces résultats, les investigateurs s'appuient sur le nombre modeste de patients inclus. Aussi, un problème d'adhérence a touché quelques sites surtout au bras 2 mg en analyse post-hoc avec mise en évidence de discordance entre prise et détection de la molécule dans le sérum [2,3].

Tableau 1. Résultat de l'étude HALO – Phase 2.

Objectif primaire	Baxdrostat 0.5mg	Baxdrostat 1mg	Baxdrostat 2mg	Placebo
Changement de la PAS moyenne assise (mmHg)	-17.0	-16.0	-19.8	-16.6 (p>0.05)
Changement de la PAS moyenne assise (mmHg) corrigée au placebo	-0.5 (p=0.83)	0.6 (p=0.79)	-3.2 (p=0.15)	
Objectifs secondaires				
Changement de la PAD moyenne assise (mmHg)	-5.8	-5.0	-5.4	-5.9 (p>0.05)
Patient avec PAS <130mmHg a8 semaines (%)	57.1 (p=0.92)	53.2 (p=0.65)	71.1 (p=0.10)	56.3 (p>0.05)
Hyperkaliémie (%)	0	1.6	5.0	1.6
Toutes les 3 dosages ont réduit l'aldostéronémie et ont augmenté l'activité rénine plasmatique de façon significative.				

CONCLUSION

Chez les patients hypertendus non équilibrés par un traitement médical, Baxdrostat réduit la PA de façon dose-dépendante. Malgré les résultats non significatifs en matière de réduction de la PA, cette molécule peut s'ajouter à l'armement d'antihypertenseur (la réduction de la PA dose 2mg est supérieure au placebo). En attendant la phase 3 annoncée par les investigateurs, l'idée d'un nouvel antihypertenseur insurge l'esprit de la communauté scientifique médicale mondiale depuis une décade.

DATE DE SOUMISSION : 28/05/23.

DATE D'ACCEPTATION : 27/05/2024.

DATE DE PUBLICATION : 05/11/2024.

RÉFÉRENCES

1. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405. doi:10.1056/NEJMoa2213169
2. A Study of CIN-107 in Patients With Uncontrolled Hypertension. Tabular View - ClinicalTrials.gov.
3. Bhatt DL, Halvorsen YD, Marshall W, et al. HALO: Results from a phase 3, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of Baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension. Presented at: 72nd American College of Cardiology Scientific Sessions Together With World Congress of Cardiology; New Orleans, LA; March 4-6, 2023. Abstract 23-LBCT-20864.