Cordiam
ESC CONGRESS 2026

AZD5462, premier agoniste oral de la relaxine dans l'insuffisance cardiaque chronique : résultats de l'essai de phase 2b LUMINARA

Dr. Caroline Chong-Nguyen
Département de cardiologie, Hôpital Bienne
Département d'angiologie, Inselspital, Berne

La relaxine, hormone peptidique aux propriétés vasodilatrices et antifibrotiques, suscite un intérêt croissant dans l'insuffisance cardiaque depuis une décennie. L'essai LUMINARA, présenté à l'ESC 2026 par le Dr James Januzzi et publié dans Circulation, évalue pour la première fois l'efficacité et la tolérance de l'AZD5462, agoniste oral unique du récepteur RXFP1, dans deux populations définies par la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Si les résultats mécanistiques sont encourageants, ils révèlent une relation dose-effet paradoxale qui soulève autant de questions qu'elle n'en résout.

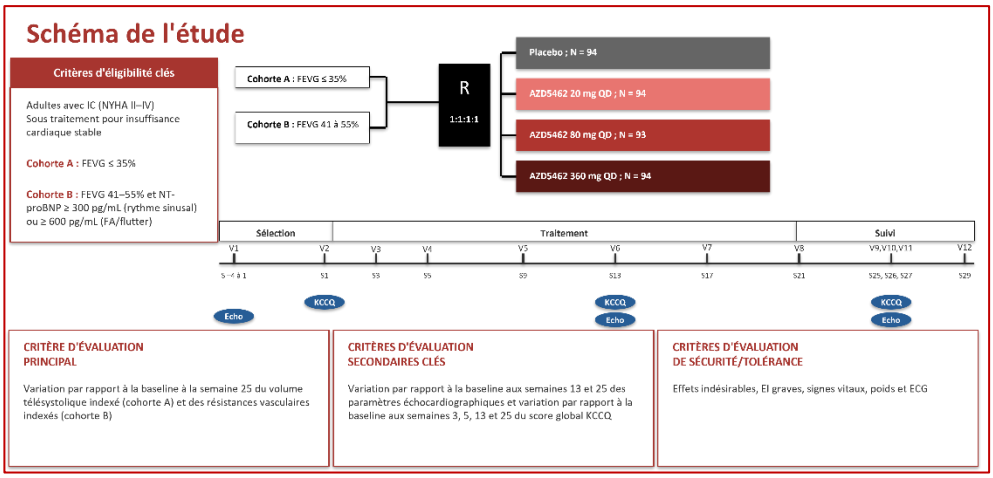
INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque demeure un défi thérapeutique majeur, en particulier pour les patients présentant une fraction d'éjection préservée ou modérément réduite, pour lesquels l'arsenal thérapeutique reste limité. La relaxine, hormone peptidique naturelle, agit via le récepteur RXFP1 (Relaxin Family Peptide Receptor 1) pour réduire les résistances vasculaires systémiques, diminuer la postcharge, améliorer la perfusion des organes et favoriser le remodelage cardiaque inverse. Administrée jusqu'ici uniquement par voie intraveineuse ou sous-cutanée, son utilisation clinique a été contrainte par une tolérance variable et des effets indésirables dose-dépendants, notamment une rétention hydrosodée. L'AZD5462 représente une avancée conceptuelle : premier agoniste oral du récepteur RXFP1 en développement clinique, il ouvre la perspective d'une administration chronique en ambulatoire, potentiellement mieux tolérée.

MÉTHODOLOGIE

L'essai LUMINARA est un essai de phase 2b, randomisé, contrôlé contre placebo, conduit dans 10 pays (États-Unis, Pologne, Japon, Bulgarie, Slovaquie, Tchéquie, Hongrie, Pays-Bas, Danemark, Inde) avec 375 participants. Deux cohortes parallèles ont été constituées selon la FEVG : la cohorte A (FEVG ≤ 35 %) et la cohorte B (FEVG entre 41 et 55%, avec NT-proBNP ≥ 300 pg/mL en rythme sinusal ou ≥ 600 pg/mL en fibrillation auriculaire). Au sein de chaque cohorte, les patients ont été randomisés 1:1:1:1 pour recevoir un placebo, 20 mg, 80 mg ou 360 mg d'AZD5462 une fois par jour pendant 25 semaines. L'endpoint primaire était la variation du volume télésystolique indexé du ventricule gauche (ESVI) de la baseline à la semaine 25 pour la cohorte A, et la variation des résistances vasculaires systémiques indexées (SVRI) pour la cohorte B. Les endpoints secondaires comprenaient les paramètres échocardiographiques (dont la FEVG), le NT-proBNP et la qualité de vie évaluée par le KCCQ.

FIGURE 1 : Design de l'étude



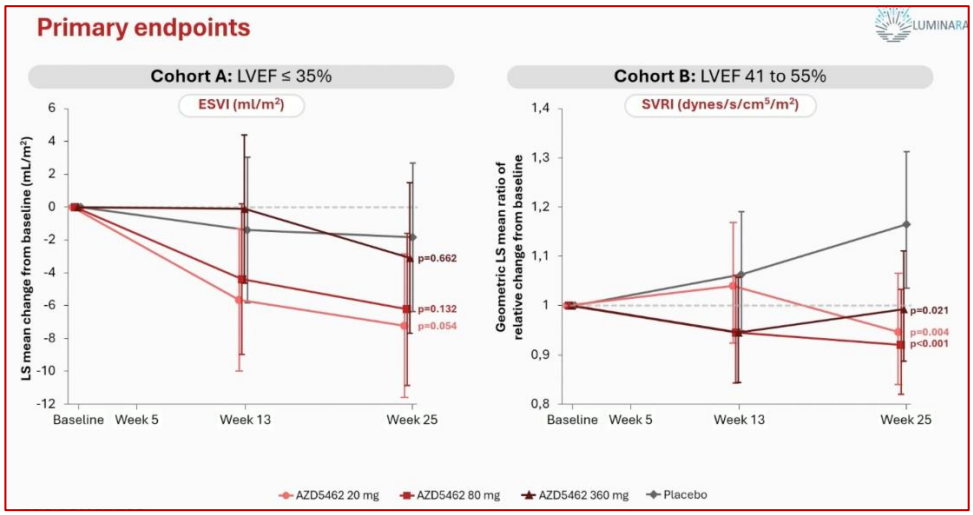
RÉSULTATS

La population incluse est représentative de l'insuffisance cardiaque chronique stable : âge moyen de 65 ans dans la cohorte A et 70 ans dans la cohorte B, à prédominance masculine (90 % et 68 % respectivement), sous traitement médical optimal (bêtabloquants >90%, antagonistes des minéralocorticoïdes > 64 %, iSGLT2 > 60 %). La majorité des patients était en classe NYHA II, avec un NT-proBNP médian d'environ 900 pg/mL dans les deux cohortes.

Endpoint primaire

Dans la cohorte A (FEVG ≤ 35 %), une tendance à la réduction de l'ESVI est observée à la semaine 25, atteignant la quasi-significativité pour la dose de 20 mg (p=0,054), tandis que les doses de 80 mg (p=0,132) et 360 mg (p=0,662) n'atteignent pas le seuil de significativité statistique. Dans la cohorte B (FEVG 41- 55 %), une réduction significative du SVRI est démontrée à toutes les doses actives à la semaine 25 (20 mg : p=0,021; 80 mg : p=0,004; 360 mg : p=0,001), confirmant l'engagement cible du médicament dans cette population.

FIGURE 2 : Endpoints primaires -- ESVI cohorte A et SVRI cohorte B



Relation dose-effet paradoxale

L'un des aspects les plus intrigants de ces résultats concerne la cohorte A : contre-intuitivement, la dose la plus faible génère le signal de remodelage le plus prononcé, tandis que la dose la plus élevée s'avère inefficace. L'augmentation dose-dépendante et significative de la rénine observée dans les deux cohortes ($p<0,001$) fournit une explication mécanistique plausible : aux doses élevées, l'effet vasodilatateur intense activerait de façon réflexe le système rénine-angiotensine-aldostérone, contrebalançant les bénéfices attendus sur le remodelage ventriculaire.

Endpoints secondaires

Une amélioration significative de la FEVG à la semaine 25 est observée pour la dose de 20 mg dans la cohorte A, renforçant le signal de remodelage inverse. Une tendance à la réduction du NT-proBNP est également notée dans la cohorte A. En revanche, la qualité de vie (KCCQ) et la fonction rénale (eGFR) apparaissent moins sensibles au traitement, suggérant que les bénéfices mécanistiques ne se traduisent pas encore pleinement sur le plan fonctionnel à ce stade.

Tolérance

Le profil de tolérance de l'AZD5462 est globalement favorable. Une hémodilution légère et dose-dépendante a été notée dans les deux cohortes, sans excès d'effets indésirables liés à la surcharge volémique. Une discrète réduction de la pression artérielle est observée sans déséquilibre dans les événements d'hypotension. Le taux d'effets indésirables graves est comparable entre le groupe AZD5462 et le placebo dans la cohorte A (18% vs 19%) et numériquement inférieur dans la cohorte B (5% vs 17 %).

CONCLUSION

L'essai LUMINARA constitue une preuve de concept mécanistique solide pour l'AZD5462 dans l'insuffisance cardiaque chronique. La confirmation de l'engagement cible (réduction significative du SVRI dans la cohorte B, tendance au remodelage inverse dans la cohorte A) et le profil de tolérance favorable justifient la poursuite du développement clinique. Cependant, la relation dose-effet paradoxale, les limites inhérentes aux endpoints mécanistiques et l'absence de données pour les patients avec FEVG entre 36 et 40 % invitent à la prudence. Des essais de phase 3 dotés d'un calcul de puissance sur des endpoints cliniques seront indispensables pour confirmer le bénéfice réel de cette nouvelle classe thérapeutique. En attendant, une question reste sans réponse : à quelle dose doit-on traiter pour maximiser le bénéfice clinique, et comment dompter l'activation réflexe du SRAA ?