

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 29 juin 2016
par

Jérôme Voisin

né le 7 mai 1990, à Limoges

Hypertension artérielle pulmonaire : approches pharmacologiques de traitement

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M. le Professeur François VINCENT

M^{me} le Docteur Christelle POUGET

M^{me} le Docteur Hélène PRINCIPAUD

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2016

par

Jérôme Voisin

né le 7 mai 1990, à Limoges

Hypertension artérielle pulmonaire : approches pharmacologiques de traitement

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M. le Professeur François VINCENT

M^{me} le Docteur Christelle POUGET

M^{me} le Docteur Hélène PRINCIPAUD

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---

FABRE Gabin	01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	---

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Nicolas Picard pour avoir accepté de diriger cette thèse et d'être président du jury ainsi que pour sa disponibilité et ses conseils.

Je souhaite également remercier Marie-Laure Laroche, Christelle Pouget et François Vincent d'avoir accepté de juger mon travail.

Je voudrais également remercier Hélène Principaud pour sa gentillesse, les conseils qu'elle a pu me donner à l'officine et son soutien. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie mes parents pour leur soutien tout au long de mes études ainsi que mon frère Michaël, mes sœurs Nadège, Isabelle et Sabine, ma belle-sœur Elodie, mes beaux-frères Serge, Sébastien et Nicolas, et tous les autres membres de ma famille qui ont su m'encourager à chaque étape de mes études : Gérard, Christiane, Angélique, Camille...

Je remercie également tous mes amis d'enfance (Nicolas, Pierre-Louis, Lisa), mes amis de fac (Delphine avec qui on s'est suivi depuis la 1^{ère} année, Sophie, Elodie, Vincent...), et mes amis de l'ASSJ Bad pour leur soutien depuis le début de mes études.

Enfin, je remercie toutes les personnes avec qui j'ai travaillé pour leurs conseils, leur aide et leur soutien au cours de cette année.

DROITS D'AUTEURS



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	14
Introduction	17
1. Généralités.....	18
1.1. Définitions.....	18
1.2. Classification	20
1.2.1.1. Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire.....	22
1.2.1.2. Groupe 1' : maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire	24
1.2.1.3. Groupe 1'' : hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.....	24
1.2.1.4. Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche	24
1.2.1.5. Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou hypoxémie.....	25
1.2.1.6. Groupe 4 : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	25
1.2.1.7. Groupe 5 : hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains.....	25
1.3. Diagnostic.....	25
1.4. Physiopathologie.....	28
1.4.1. Aspect cellulaire	31
1.4.1.1. Cellules endothéliales	31
1.4.1.2. Cellules musculaires lisses	32
1.4.1.3. Fibroblastes.....	32
1.4.1.4. Cellules inflammatoires	33
1.4.1.5. Plaquettes et thrombose	33
1.4.2. Aspect moléculaire.....	35
1.4.2.1. Monoxyde d'azote (NO).....	35
1.4.2.2. Endothéline-1 (ET-1)	36
1.4.2.3. Prostacycline (PGI2)	37
1.4.2.4. Sérotonine (5-HT).....	37
1.4.2.5. Canaux potassiques.....	38
1.4.2.6. Vasoactive Intestinal Peptide.....	38
1.4.2.7. Les facteurs de croissance	39
1.5. Génétique.....	40
2. Stratégies thérapeutiques actuelles	43
2.1. Mesures générales	44
2.1.1. Activité physique et réadaptation à l'effort	44
2.1.2. Anesthésies	44
2.1.3. Prévention des infections	44
2.1.4. Altitude et hypoxie.....	44
2.2. Grossesse et HTAP	45

2.3. Approches pharmacologiques	48
2.3.1. Traitements conventionnels	48
2.3.1.1. Anticoagulants oraux	48
2.3.1.2. Diurétiques.....	49
2.3.1.3. Digitaliques.....	49
2.3.1.4. Oxygénothérapie.....	49
2.3.2. Traitements spécifiques.....	50
2.3.2.1. Les inhibiteurs des canaux calciques	53
2.3.2.2. Les dérivés de la prostacycline	60
2.3.2.3. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline	71
2.3.2.4. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE5)	84
2.3.2.5. Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble	90
2.3.3. Traitements combinés	94
2.3.4. Traitements chirurgicaux	96
2.3.4.1. L'atrioseptostomie	96
2.3.4.2. La transplantation	96
2.4. Accompagnement des patients	97
3. Nouvelles approches de traitement	98
3.1. Le selexipag	98
3.2. Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	99
3.3. Les antagonistes des récepteurs de la sérotonine	99
3.4. Les inhibiteurs de tyrosine kinase.....	100
3.5. Le vasoactif intestinal peptide.....	101
3.6. Les inhibiteurs des Rho-Kinases.....	101
3.7. Les progéniteurs des cellules endothéliales	104
Conclusion.....	105
Références bibliographiques.....	106

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma du remodelage vasculaire dans l'HTAP	29
Figure 2 : Structure d'une artère	30
Figure 3 : Vue d'ensemble de la cascade de la coagulation dans une artère pulmonaire	34
Figure 4 : Voie du monoxyde d'azote	35
Figure 5 : Voie de l'endothéline au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules endothéliales vasculaires	36
Figure 6 : Représentation schématique de la transduction des signaux BMP par les Smads .	41
Figure 7 : Algorithme de traitement de l'HTAP (groupe 1)	43
Figure 8 : Surveillance et suivi des antagonistes des récepteurs de l'endothéline.....	83
Figure 9 : Voies de signalisation sur lesquelles agissent les principaux traitements spécifiques de l'HTAP	95
Figure 10 : Voie des Rho-kinases	102

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de risque des HTAP.....	19
Tableau 2 : Classification des hypertensions pulmonaires, Nice 2013.....	20
Tableau 3 : Probabilité d'une hypertension artérielle pulmonaire après échocardiographie	26
Tableau 4 : Classification fonctionnelle de la dyspnée adaptée à l'HTAP selon la NYHA	27
Tableau 5 : Classes de recommandations	51
Tableau 6 : Niveaux de preuve	51
Tableau 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'HTAP en fonction de la classe fonctionnelle (NYHA) du patient	52
Tableau 8 : Comparaison des molécules utilisées pour le test de vasoréactivité.....	54
Tableau 9 : Données pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques utilisés dans l'HTAP	56
Tableau 10 : Interactions médicamenteuses communes aux inhibiteurs des canaux calciques	57
Tableau 11 : Interactions médicamenteuses de la nifédipine.....	57
Tableau 12 : Interactions médicamenteuses du diltiazem.....	58
Tableau 13 : Interactions médicamenteuses de l'amlodipine	59
Tableau 14 : Indications, voies d'administration, niveau de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) des dérivés de la prostacycline	61
Tableau 15 : Résultats d'une étude prospective montrant l'efficacité clinique de l'époprosténol.....	63
Tableau 16 : Taux de survie des patients traités par époprosténol par rapport aux patients traités conventionnellement	63
Tableau 17 : Résultats de l'étude AIR (iloprost <i>versus</i> placebo)	64
Tableau 18 : Interactions médicamenteuses des dérivés de la prostacycline.	67
Tableau 19 : Indications, voies d'administration, SMR et ASMR des antagonistes de l'endothéline	72
Tableau 20 : Résultats de l'étude BREATHE-1 concernant le test de marche de 6 minutes et l'amélioration de classe fonctionnelle après 16 semaines de traitement.....	74
Tableau 21 : Résultats des études ARIES 1 et 2 concernant l'amélioration au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement	76
Tableau 22 : Résultats de l'étude SERAPHIN	77
Tableau 23 : Propriétés pharmacocinétiques des antagonistes des récepteurs de l'endothéline	78
Tableau 24 : Interactions médicamenteuses du bosentan	79
Tableau 25 : Interactions médicamenteuses de l'ambrisentan	80
Tableau 26 : Interactions médicamenteuses du macitentan	80

Tableau 27 : Effets indésirables des antagonistes des récepteurs de l'endothéline	80
Tableau 28 : Indications, voies d'administration, SMR et ASMR des inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5	84
Tableau 29 : Propriétés pharmacocinétiques des IPDE5.....	87
Tableau 30 : Interactions médicamenteuses des IPDE5.....	87
Tableau 31 : Effets indésirables des IPDE5	88

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine

5-HTT : Transporteur de la sérotonine

AC : Adenylate cyclase

ALAT : Alanine aminotransférase

ALK1 : Activin-like receptor kinase-1

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

APEC : A prendre en compte

ASAT : Aspartate aminotransférase

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AssDec : Association déconseillée

AVK : Anti-vitamine K

BMP : Bone morphogenic protein

BMPR2 : Bone morphogenic protein receptor type 2

BNP : Brain natriuretic peptide

CAV-1 : Caveolin

CI : Contre-indication

Cmax : Concentration maximale

COX : Cyclooxygenase

CYP : Cytochrome

EC : Endothelial Cell

EGF : Epidermal growth factor

ENG : Endogline

ERS : European respiratory society

ESC : European society of cardiology

ET-1 : Endothéline

Fb : Fibroblaste

FGF-2 : Fibroblast growth factor

GCs : Guanylate cyclase soluble

GMPc : Guanosine monophosphate

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GTP : Guanosine triphosphate

HArPE : Hypertension artérielle pulmonaire et éducation

HAS : Haute autorité de santé

HCP : Hémangiomatose capillaire pulmonaire

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

ICC : Inhibiteurs des canaux calciques

IPDE5 : Inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5

IV : Intra-veineux

Kv : Canaux potassiques

mmHg : Millimètre de mercure

mPAP : Pression artérielle pulmonaire moyenne

MPI : Maladie pulmonaire interstitielle

NO : Monoxyde d'azote

NOS : NO synthase

NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NYHA : New York heart association

PAF : Platelet activating factor

PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor type 1

PDE-5 : Phosphodiesterase de type 5

PDGF : Platelet-derived growth factor

PE : Précaution d'emploi

PGI2 : Prostacycline

RVP : Résistances vasculaires pulmonaires

SC : Sous-cutané

SMC : Smooth muscle cell

SMR : Service médical rendu

TGF- β : Transforming growth factor

Tn-C : Tenascine-C

tPA : Tissue plasminogen activator

UGT : Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferases

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIP : Vasoactive intestinal peptide

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie orpheline et grave dont la prévalence est d'environ 15 cas par million. Elle peut être idiopathique, héritable, induite par une drogue ou une toxine ou encore associée à une maladie. Ainsi, une classification a été mise en place afin de mieux adapter la prise en charge de la maladie.

L'HTAP est caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires au niveau des petites artères pulmonaires. Cette augmentation des résistances vasculaires est liée à un remodelage de la paroi des vaisseaux, une vasoconstriction, des thromboses et une inflammation.

Les études de physiopathologie ont permis de mettre en évidence des systèmes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement de la maladie. Ces progrès ont permis de développer des traitements spécifiques permettant essentiellement d'améliorer la qualité de vie des patients.

Ainsi, la stratégie thérapeutique s'oriente tout d'abord vers des mesures générales concernant notamment la réhabilitation à l'effort puis vers des traitements symptomatiques et enfin vers des traitements plus spécifiques de la maladie. La prise en charge de la maladie se base sur un algorithme prenant en compte le degré de sévérité de la maladie.

A l'heure actuelle aucun traitement curatif n'existe, cependant les recherches permettent de découvrir de nouveaux traitements et de nouvelles cibles permettant d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'HTAP.

1. Généralités

1.1. Définitions

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence minimale en France est estimée à 15 cas par million de personnes adultes. Son incidence est estimée entre 2 et 5 cas par million d'habitant par an. Il s'agit d'une maladie grave qui est caractérisée par l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liées à la prolifération des cellules des parois des artérioles pulmonaires. L'aboutissement est une insuffisance cardiaque droite au pronostic sévère et défavorable : la survie médiane est de 2,8 ans.

L'HTAP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, une pression capillaire pulmonaire inférieure ou égale à 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 3 unités Wood au moment du cathétérisme cardiaque droit [1].

L'HTAP peut survenir de façon sporadique, on parle alors d'HTAP idiopathique, mais elle peut également être liée à des anomalies génétiques (HTAP familiale ou héritable), à la prise de certains médicaments tels que les anorexigènes (une personne sur 10 000 ayant pris des anorexigènes tels que la flénfuramine, l'isoméride, a un risque de développer une HTAP), ou associée à certaines pathologies comme l'infection par le VIH (environ 0,5% des personnes séropositives pour le VIH souffrent d'HTAP), l'hypertension portale, les connectivites et en particulier la sclérodermie (10% des patients atteints de sclérodermie développent une HTAP), les cardiopathies congénitales.

Les symptômes initiaux de l'HTAP tels qu'une dyspnée à l'effort, une lipothymie ou une asthénie peuvent être légers et donc peu spécifiques. Le diagnostic peut donc être tardif.

Les facteurs de risque principaux sont repris dans le tableau ci-après (**Tableau 1**):

Tableau 1 : Facteurs de risque des HTAP

	Certains	Probables	Possibles
Facteurs de risque iatrogène ou toxique	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexigènes (Aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine) - Huile de colza toxique 	<ul style="list-style-type: none"> - Amphétamines - L-tryptophane - Méthamphétamines 	<ul style="list-style-type: none"> - Cocaïne - Phénylpropanolamine - Millepertuis - Chimiothérapies - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Conditions démographiques	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe féminin - Grossesse 		<ul style="list-style-type: none"> - Obésité
Pathologies médicales	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle systémique - Infection par le VIH - Hypertension portale - Connectivite - Cardiopathie congénitale avec shunt 		<ul style="list-style-type: none"> - Pathologie thyroïdienne

1.2. Classification

La classification des hypertensions pulmonaires existe depuis 1973. Au fil des ans et des découvertes concernant la maladie elle a été remaniée plusieurs fois. La dernière classification date de 2013 (**Tableau 2**), elle reprend les 5 groupes créés lors du symposium d'Evian en 1998 mais le contenu de ces groupes a été modifié.

Le but de cette classification est de regrouper les hypertensions pulmonaires qui ont des caractéristiques communes. La classification des hypertensions pulmonaires permet d'adapter les traitements et la prise en charge des patients [1].

Tableau 2 : Classification des hypertensions pulmonaires, Nice 2013

Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
1.1 Idiopathique
1.2 Héritable
1.2.1 <i>BMPR2</i>
1.2.2 <i>ALK1, ENG, SMAD-9, CAV1, KCNK3</i>
1.2.3 Inconnue
1.3 Induite par une drogue ou toxine
1.4 Associée à :
1.4.1 Des maladies du tissu conjonctif ;
1.4.2 Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
1.4.3 Une hypertension portale ;
1.4.4 Une cardiopathie congénitale ;
1.4.5 Une schistosomiase
Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)
Groupe 1'' : Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Groupe 2 : Hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche

2.1 Dysfonction systolique du ventricule gauche

2.2 Dysfonction diastolique du ventricule gauche

2.3 Maladies valvulaires

2.4 Obstructions congénitales ou acquises au niveau du tract d'éjection ou de remplissage du ventricule gauche et cardiomyopathies congénitales

Groupe 3 : Hypertension pulmonaire (HTP) associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie

3.1 Broncho-pneumopathie chronique obstructive

3.2 Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

3.3 Autres maladies pulmonaires avec pattern restrictif et obstructif mixte

3.4 Troubles respiratoires du sommeil

3.5 Hypoventilation alvéolaire

3.6 Exposition chronique aux hautes altitudes

3.7 Anomalies du développement

Groupe 4 : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Groupe 5 : Hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains

5.1 Troubles hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie

5.2 Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose à cellules de Langerhans pulmonaire, lymphangioléiomyomatose

5.3 Troubles métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdie

5.4 Divers : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire

1.2.1.1. Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire

Le groupe 1 correspond aux Hypertensions Artérielles Pulmonaires. Les HTAP de ce groupe ont toutes en commun une atteinte des artérioles pulmonaires ayant un diamètre inférieur à 500µm. On retrouve une hypertrophie de la média, une prolifération de l'intima et un épaississement de l'adventice ainsi qu'une inflammation et des thromboses *in situ*, tout ceci participant à la formation de lésions plexiformes et au remodelage vasculaire.

➤ HTAP Idiopathique

Il s'agit d'une HTAP sans facteur de risque identifié ni contexte familial. Le diagnostic de ce type d'HTAP reste donc tardif [1].

➤ HTAP Héritable

Dans 75% des familles avec de multiples cas d'HTAP une mutation du gène *BMPR2* (*bone morphogenic protein receptor type 2*) est retrouvée. Ce gène fait partie de la superfamille du TGFβ.

Environ 5% des patients ont une mutation beaucoup plus rare concernant d'autres gènes de la superfamille du TGFβ tels que l'*activin-like receptor kinase-1* (*ALK1*), endogline (*ENG*) ou *SMAD-9*. Deux gènes associés à des HTAP héréditaires ont été découverts récemment : le gène *KCNK3* qui code des canaux potassiques et le gène *CAV-1* (*caveolin*) qui code une protéine de la membrane cavéolaire abondante dans les cellules endothéliales pulmonaires.

Dans environ 20% des formes familiales d'HTAP, aucune mutation de gène n'a été identifiée [1].

➤ HTAP induite par une drogue ou une toxine

L'apparition d'une épidémie d'HTAP dans les années 1960 a permis de mettre en évidence un lien entre la prise de médicaments anorexigènes et le développement d'une HTAP. Les médicaments en cause sont l'aminorex, la fenfluramine, la dexfenfluramine. De plus, le benfluorex (Mediator®) qui est un dérivé de la fenfluramine, a également été associé à des cas d'HTAP. Il existerait une interaction entre ces médicaments et la voie de la sérotonine. Il est possible ou probable que d'autres médicaments ou toxiques aient un lien avec

l'apparition d'une HTAP chez une personne mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de vérifier l'implication de ces produits dans l'apparition de l'HTAP [1].

➤ HTAP associée à des maladies du tissu conjonctif

La prévalence de l'HTAP chez des patients sclérodermiques est estimée entre 7 et 12%. Il est important de rechercher dans cette population une HTAP régulièrement. Leur pronostic est plus sombre que celui des autres sous-groupes. Un diagnostic précoce d'HTAP permettra une meilleure prise en charge de ces patients [2].

➤ HTAP associée à une infection par le VIH

Une des complications de l'infection par le VIH est le développement d'une HTAP. Cependant c'est une complication qui reste rare avec une prévalence de 0,5%. Les thérapies antirétrovirales et les traitements spécifiques de l'HTAP ont permis de diminuer le taux de mortalité des patients présentant ces 2 maladies (celui-ci était initialement de 50% à 1 an). Le taux de survie à 5 ans est maintenant de plus de 70%. Le pronostic de la maladie s'est donc amélioré et des normalisations hémodynamiques ont pu être constatées chez ces patients [1] [2].

➤ HTAP associée à une hypertension portale

Parmi les patients atteints d'hypertension portale, 2 à 6% développent une HTAP qui est alors appelée hypertension porto-pulmonaire. L'apparition d'une hypertension porto-pulmonaire est indépendante de la gravité de l'hypertension portale [2].

➤ HTAP associée à une cardiopathie congénitale

Environ 10% des patients adultes atteints d'une cardiopathie congénitale ont une HTAP associée. Cette association a un impact négatif sur la qualité de vie.

- HTAP associée à une schistosomiase

L'HTAP associée à une schistosomiase concerne un très grand nombre de patients. Il s'agit de la forme d'HTAP la plus courante au monde. En effet la schistosomiase touche 200 millions de personnes parmi lesquels 10% développent la forme hépatosplénique. Parmi ces patients, 5% vont développer une HTAP.

Les traitements spécifiques de l'HTAP semblent être bénéfiques aux patients atteints d'HTAP associée à une schistosomiase [1].

1.2.1.2. Groupe 1' : maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire

La maladie veino-occlusive pulmonaire et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire sont des pathologies rares et graves. Ce sont des maladies similaires à l'HTAP ce qui peut entraîner des erreurs de diagnostic. Elles sont caractérisées par une prolifération de l'intima au niveau des veines septales et une prolifération des capillaires pulmonaires [1].

1.2.1.3. Groupe 1'' : hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

L'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né est une forme d'hypertension pulmonaire grave avec une mortalité élevée [1].

1.2.1.4. Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche

Les patients présentent en général une dysfonction diastolique du ventricule gauche ce qui entraîne une augmentation des pressions au niveau de l'oreillette gauche et donc une augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Les traitements spécifiques de l'HTAP ne montrent pas de résultats concluants, le but pour ces patients est donc d'optimiser leur traitement cardiologique [1].

1.2.1.5. Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou hypoxémie

Les patients atteints d'une hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires ne répondent pas en général aux traitements spécifiques de l'HTAP. Cette forme d'hypertension pulmonaire est la conséquence d'une hypoxie alvéolaire due à une insuffisance d'apport en oxygène ou à une vasoconstriction hypoxique qui est la conséquence de maladies respiratoires chroniques obstructives [1].

1.2.1.6. Groupe 4 : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Il s'agit d'une forme d'hypertension pulmonaire qui est de plus en plus diagnostiquée et qui correspond à la persistance de caillots après une ou plusieurs embolies pulmonaires aiguës. Cette forme d'hypertension pulmonaire est curable par chirurgie dans certains cas. Pour les patients non opérables, les traitements spécifiques de l'HTAP ont montré des bénéfices, notamment le riociguat [1].

1.2.1.7. Groupe 5 : hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains

Ce groupe reprend toutes les formes d'HTP pour lesquelles les mécanismes sont incertains. Ces formes d'HTP sont liées à d'autres maladies mais les mécanismes de développement de l'HTP n'ont pas encore été établis. Elles font l'objet de recherches qui à terme permettront de les classer dans les autres groupes [1].

1.3. Diagnostic

Le diagnostic est effectué :

- Chez les patients présentant des signes cliniques évocateurs : fatigue, faiblesse, dyspnée, angor, syncope. La dyspnée d'effort est présente chez plus de 95% des patients.
- Chez les patients à risque (mutation du gène *BMPR2*, parents atteints d'HTAP, patients atteints de sclérodermie...)

On réalise une échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler. Il s'agit de l'examen de référence qui permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (**Tableau 3**). En effet l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire entraîne une fuite au niveau de la valve tricuspide. C'est la vitesse du flux de cette fuite qui sera mesurée. De plus l'échographie cardiaque peut permettre la découverte d'un épanchement péricardique qui est un élément de mauvais pronostic [3].

Tableau 3 : Probabilité d'une hypertension artérielle pulmonaire après échocardiographie

Vitesse du flux de régurgitation tricuspide (m/s)	Présence d'autres signes d'hypertension pulmonaire à l'échographie	Probabilité d'une hypertension pulmonaire
≤2,8 ou non mesurable	Non	Faible
≤2,8 ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2,9 – 3,4	Non	
2,9 – 3,4	Oui	Fort
> 3,4	Non requis	

Si l'on suspecte une HTAP à l'échographie cardiaque il sera réalisé un cathétérisme cardiaque afin de confirmer le diagnostic. C'est le seul examen qui permette d'affirmer un diagnostic d'HTAP.

Le diagnostic sera confirmé grâce à 3 paramètres :

- Une pression artérielle pulmonaire > 25 mmHg au repos ou > 30 mmHg à l'effort
- Une pression d'occlusion < 15 mmHg
- Des résistances artérielles pulmonaires > 3 unités de Wood [4].

Des examens complémentaires seront effectués afin de préciser le diagnostic, d'identifier des complications ou des maladies associées afin notamment de trouver le traitement le plus adapté [5].

L'évaluation de la gravité se base sur :

- l'importance de la dyspnée qui est évaluée grâce à la classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association) (**Tableau 4**)

Tableau 4 : Classification fonctionnelle de la dyspnée adaptée à l'HTAP selon la NYHA

Classe I
Patients atteints d'hypertension pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.
Classe II
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
Classe III
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques mêmes légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
Classe IV
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peuvent être présentes même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

- L'évaluation de la tolérance à l'effort. On réalise un test de marche de 6 minutes qui complète l'évaluation de la dyspnée. Durant ce test on mesure en continu l'oxymétrie et la fréquence cardiaque associés à l'évaluation par le patient d'un score de

dyspnée. Une désaturation de plus de 10% entraîne un risque de mortalité multiplié par 2,9 dans les 2 ans [5].

- Des données collectées lors du cathétérisme cardiaque.
- Des paramètres échocardiographiques permettant d'évaluer la fonction ventriculaire droite ainsi que de donner des indices pronostiques.
- Le dosage de certaines substances telles que le Brain Natriuretic Peptide (BNP), la troponine T... qui est corrélé à la sévérité de la maladie.

1.4. Physiopathologie

L'HTAP touche les petites artères pulmonaires et est caractérisée par une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires qui entraîne une surcharge du ventricule droit et à terme une défaillance cardiaque droite.

L'augmentation des résistances vasculaires est liée à plusieurs facteurs :

- Un remodelage de la paroi des vaisseaux pulmonaires
- Une vasoconstriction
- Des thromboses
- Une inflammation

Vascular remodeling

Intima : EC apoptosis, activation and/or proliferation

Media: SMC hyperplasia/hypertrophy

Adventitia: inflammatory cell recruitment, cell proliferation, and fibrosis

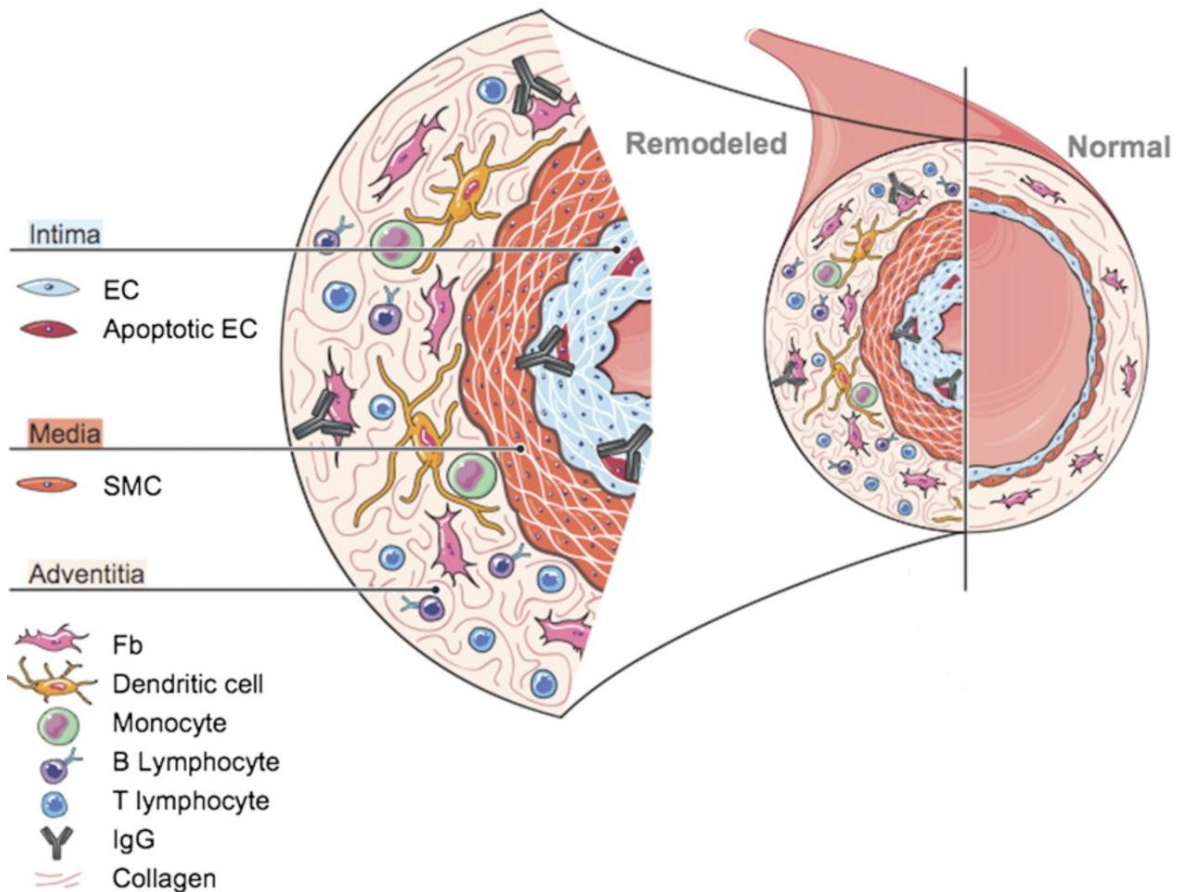


Figure 1 : Schéma du remodelage vasculaire dans l'HTAP

Source : Site de l'institut Cochin (inserm) [6]

Les artères sont constituées de 3 couches (**Figure 2**). La couche interne est l'intima qui est composée de l'endothélium qui est une couche monocellulaire, de la membrane basale et de la limitante élastique interne. L'endothélium, paroi interne de l'artère qui est en contact avec le sang, est une couche cellulaire lisse ce qui empêche les éléments du sang d'adhérer à sa surface. Il contrôle le passage du plasma et des cellules de l'espace vasculaire vers l'espace extravasculaire jouant un rôle de filtre. Il a un rôle de barrière mais a aussi un rôle dans l'homéostasie vasculaire, dans la régulation de l'hémostasie et dans le contrôle du tonus vasculaire. Il permet notamment de modifier et d'adapter plusieurs fonctions vasculaires suite à divers stimuli.

De plus il est responsable de la sécrétion :

- de substances vasoconstrictrices (endothéline (ET-1), thromboxane, sérotonine (5-HT), angiotensine 2) ;
- de substances vasodilatatrices (monoxyde d'azote (NO), prostacycline (PGI₂)) ;
- de facteurs de croissance (Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), 5-HT, et le Fibroblast Growth Factor (FGF-2)).

La couche intermédiaire est la média. Elle est composée d'une couche de cellules musculaires lisses et de la limitante élastique externe. Ces cellules musculaires permettent à l'artère de changer son calibre en se contractant et en se dilatant afin de modifier la pression sanguine.

Enfin, la couche externe est l'adventice qui est constituée de tissu conjonctif. Cette couche sert essentiellement à l'arrimage des artères aux tissus qu'elles traversent [7].

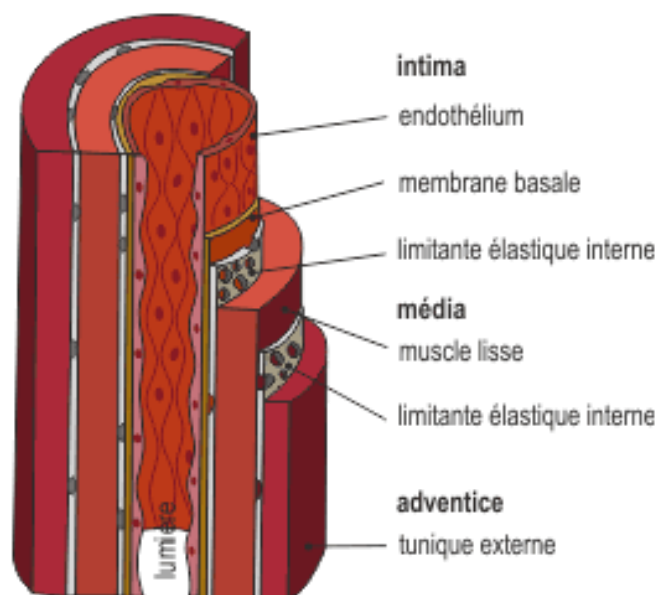


Figure 2 : Structure d'une artère

Source : site de la Fédération Française de Cardiologie [7]

1.4.1. Aspect cellulaire

Le remodelage est dû à la prolifération des cellules dans les différentes couches de la paroi des vaisseaux et à une inflammation. L'obstruction des artères pulmonaires est en grande partie responsable de la pathogénèse de l'HTAP. Les processus impliqués dans le remodelage sont compliqués à cause de la composition des différents compartiments de la paroi des vaisseaux, en effet ils sont composés de populations cellulaires hétérogènes [8].

Les différentes cellules impliquées sont :

- Les cellules endothéliales
- Les cellules musculaires lisses
- Les fibroblastes
- Les cellules inflammatoires
- Les plaquettes

1.4.1.1. Cellules endothéliales

Dans l'HTAP, l'endothélium vasculaire pulmonaire est altéré, il en découle différentes manifestations :

- transition d'un état quiescent (sans capacité d'adhésion) à un état activé et adhésif ;
- diminution de la production des médiateurs vasodilatateurs (NO et PGI₂) ;
- production excessive de médiateurs vasoconstricteurs tels que l'ET-1 ;
- remodelage important de la matrice extracellulaire ;
- augmentation de facteurs de croissance (PDGF, 5-HT, FGF-2).

La détérioration de l'endothélium des vaisseaux sanguins pulmonaires et le dysfonctionnement des cellules endothéliales jouent donc un rôle important dans la physiopathologie de l'HTAP. En effet, l'hypoxie chronique, l'inflammation, les infections virales, les contraintes de cisaillement dues à l'écoulement du sang, dans un contexte de susceptibilité génétique, peuvent amener les cellules endothéliales à produire plus de médiateurs vasoconstricteurs et moins de médiateurs vasodilatateurs et de substances antiprolifératives. Il en résulte une vasoconstriction ainsi que l'apoptose de cellules

endothéliales. Cela active alors leur prolifération. Il apparaît une résistance à l'apoptose et une hyperprolifération des cellules endothéliales [9] [10]. Cette différence anormale entre prolifération et apoptose des cellules endothéliales pourrait expliquer la formation de lésions plexiformes qui sont caractéristiques du remodelage vasculaire dans l'HTAP [11]. Par ailleurs, la dégradation des cellules endothéliales peut altérer la coagulation et la production de facteurs de croissance [10].

1.4.1.2. Cellules musculaires lisses

Une caractéristique commune à toutes les formes d'HTAP est la néomuscularisation des petites artères pulmonaires périphériques qui ne sont normalement pas musculaires. Les mécanismes responsables ne sont pas complètement élucidés, de nombreux facteurs sont impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lisses de ces petites artères pulmonaires [10].

Lors de la détérioration d'une artère, les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype contractile à un phénotype synthétique afin d'aider à la réparation des lésions. Cette transition est souvent réversible mais une dérégulation du processus peut contribuer au remodelage vasculaire.

La découverte des mécanismes impliqués dans la transition d'un phénotype vers un autre pourrait aider à contrôler ce phénomène. Par exemple, il a été montré que le PDGF-A et le PDGF-B ont un rôle dans le passage des cellules musculaires lisses vers un phénotype synthétique. De plus l'inhibition de ces facteurs permet une diminution de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses [9].

1.4.1.3. Fibroblastes

Dans certaines formes de la maladie, notamment la forme hypoxique, les fibroblastes de l'adventice semblent être les premiers à proliférer [10] ; ils ont tendance à proliférer plus facilement que les cellules musculaires lisses en réponse à une blessure. Il s'en suit une migration de ces fibroblastes à travers la média puis l'intima. Cela va entraîner un dépôt de protéines de matrice et favoriser la synthèse de molécules agissant sur les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales qui à leur tour vont aider au recrutement de leucocytes circulants et de cellules progénitrices contribuant au remodelage vasculaire [9].

1.4.1.4. Cellules inflammatoires

Il a été montré que certains mécanismes inflammatoires ont un rôle dans le remodelage vasculaire. En effet, chez les patients souffrant d'HTAP il a été retrouvé une accumulation de cellules inflammatoires telles que des macrophages, des cellules dendritiques, des lymphocytes T et B, des mastocytes ainsi que des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6, notamment au niveau des lésions plexiformes [12]. La libération, par ces cellules, de dérivés réactifs de l'oxygène, de facteurs de croissance, de cytokines et de facteurs angiogéniques participe au remodelage vasculaire dans certaines formes d'HTAP [13].

De plus certaines maladies inflammatoires semblent associées à une augmentation de l'incidence de certaines formes d'HTAP, plus particulièrement l'HTAP associée aux connectivites (sclérodermie, lupus érythémateux...) ou à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs améliorent les patients atteints d'HTAP associée à une connectivite avec une diminution de la pression artérielle pulmonaire [14].

Cependant il n'a pas été clairement déterminé si l'inflammation initie le remodelage vasculaire, participe à sa propagation ou est seulement une réponse au remodelage vasculaire déjà en place [12].

1.4.1.5. Plaquettes et thrombose

Les dysfonctions plaquettaires et les lésions thrombotiques sont des processus importants dans l'HTAP.

La thrombose au niveau des artères pulmonaires peut être causée ou aggravée par des anomalies de la cascade de la coagulation, des cellules endothéliales ou des plaquettes [10].

Le processus normal de coagulation est caractérisé par la formation de thrombine qui clive le fibrinogène afin d'obtenir de la fibrine qui permet alors la mise en place d'un caillot de fibrine (**Figure 3**). Le processus est régulé par la synthèse de thrombomoduline et de *tissue plasminogen activator* (tPA) par l'endothélium vasculaire. Le tPA permet l'activation de la plasmine qui inhibe à son tour la formation du caillot de fibrine. La thrombomoduline sert de récepteur à la thrombine ce qui permet son inactivation ainsi que la sécrétion par la thrombomoduline de protéine C qui permet la destruction du facteur V et donc empêche le processus de coagulation [15].

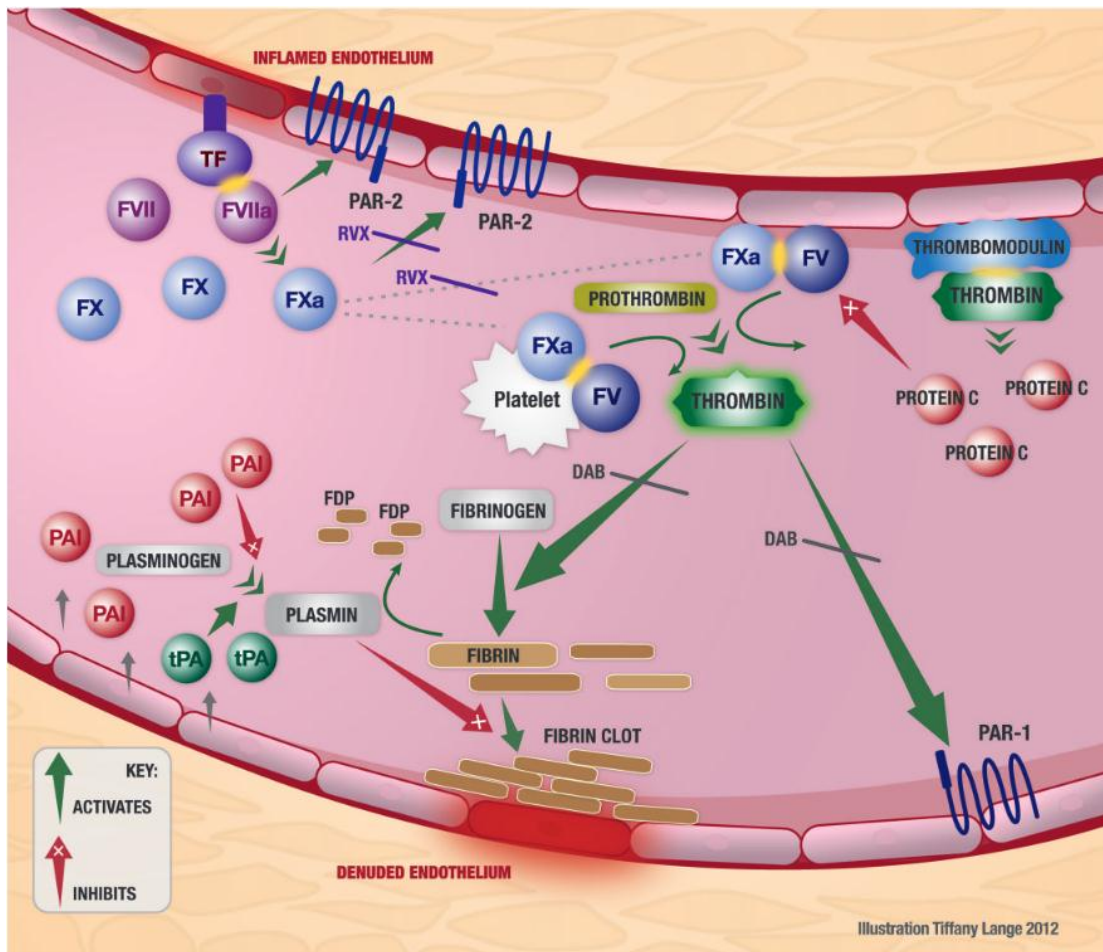


Figure 3 : Vue d'ensemble de la cascade de la coagulation dans une artère pulmonaire
 Source : Advances in pulmonary hypertension [15].

Dans l'HTAP on observe une diminution de la thrombomoduline ce qui entraine une augmentation de l'activité de la thrombine. On observe également une diminution de la sécrétion de tPA par les cellules endothéliales et donc une diminution de la plasmine ce qui conduit à une augmentation des caillots de fibrine [15].

Il a également été montré, chez les patients souffrant d'HTAP, une augmentation du *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) qui joue un rôle dans l'inhibition de la plasmine. Cette augmentation du PAI-1 se traduit donc par une expansion des caillots de fibrine.

De plus, on note une augmentation du facteur de Willebrand (proagrégant) et une diminution de PGI2 (antiagrégant). Ceci contribue à une activation et une agrégation excessives des plaquettes chez les patients atteints d'HTAP.

En plus de leur rôle au niveau de la coagulation, les plaquettes stockent et relâchent des molécules qui contribuent au remodelage vasculaire telles que le thromboxane A2, le *Platelet Activating Factor* (PAF), la 5-HT, le PDGF, le *Transforming Growth Factor* (TGF- β), le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

1.4.2. Aspect moléculaire

1.4.2.1. Monoxyde d'azote (NO)

Le NO joue un rôle dans le contrôle du tonus et de la trophicité des artères pulmonaires. Il possède des propriétés vasodilatatrices par le biais de la guanosine monophosphate (GMPc) et également des propriétés antiprolifératives. Il a également un rôle dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [16].

Les différentes contraintes créées par la circulation du sang dans les vaisseaux pulmonaires entraînent, au niveau de l'endothélium, l'activation de la NO synthase (NOS) qui transforme la L-arginine en L-citrulline et en NO. Le NO diffuse alors dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et active la guanylate cyclase qui convertit la guanosine triphosphate (GTP) en GMPc. Cela permet d'inhiber la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses [17].

Chez les patients souffrant d'HTAP, on observe une diminution de l'expression des NOS et donc une diminution du NO ce qui favorise alors la prolifération des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction (**Figure 4**) [18].

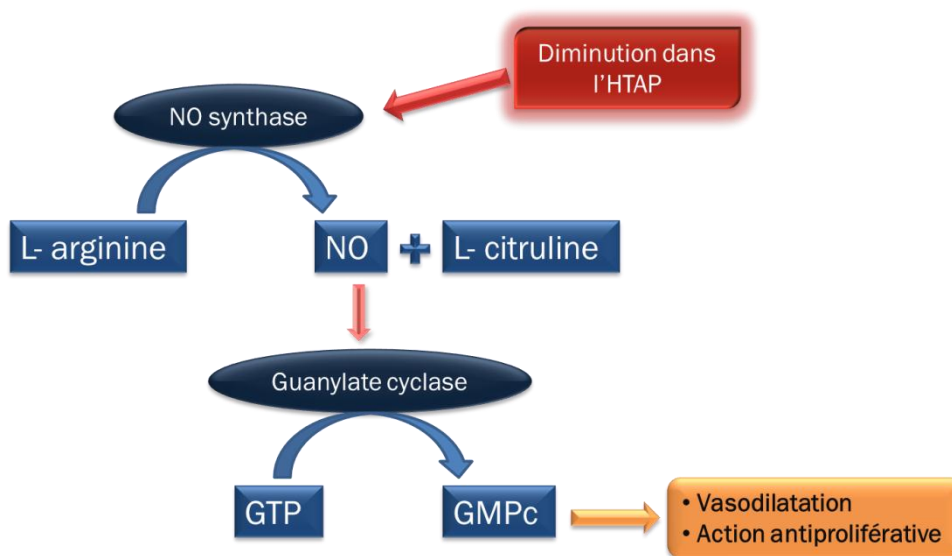


Figure 4 : Voie du monoxyde d'azote

1.4.2.2. Endothéline-1 (ET-1)

L'ET-1 est sécrétée essentiellement par les cellules endothéliales. Il s'agit d'une protéine aux propriétés vasoconstrictrices qui serait impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP. En effet, on retrouve des taux d'ET-1 plus élevés chez les patients atteints d'HTAP [13].

L'ET-1 agit par l'intermédiaire de 2 récepteurs : ET_A et ET_B. Ces 2 types de récepteurs sont retrouvés au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires et leur activation par l'ET-1 entraîne une prolifération de ces cellules et une vasoconstriction (**Figure 5**).

Des récepteurs ET_B sont aussi présents au niveau des cellules endothéliales ; la fixation de l'ET-1 à ce niveau entraîne la libération de NO et de PGI₂, responsables d'une action vasodilatatrice [9].

Celle-ci n'est cependant pas suffisante pour contrer la vasoconstriction induite par la fixation de l'ET-1 sur les récepteurs situés au niveau des cellules musculaires (**Figure 5**).

L'ET-1 contribuerait donc au remodelage vasculaire et à la composante vasoactive de la maladie.

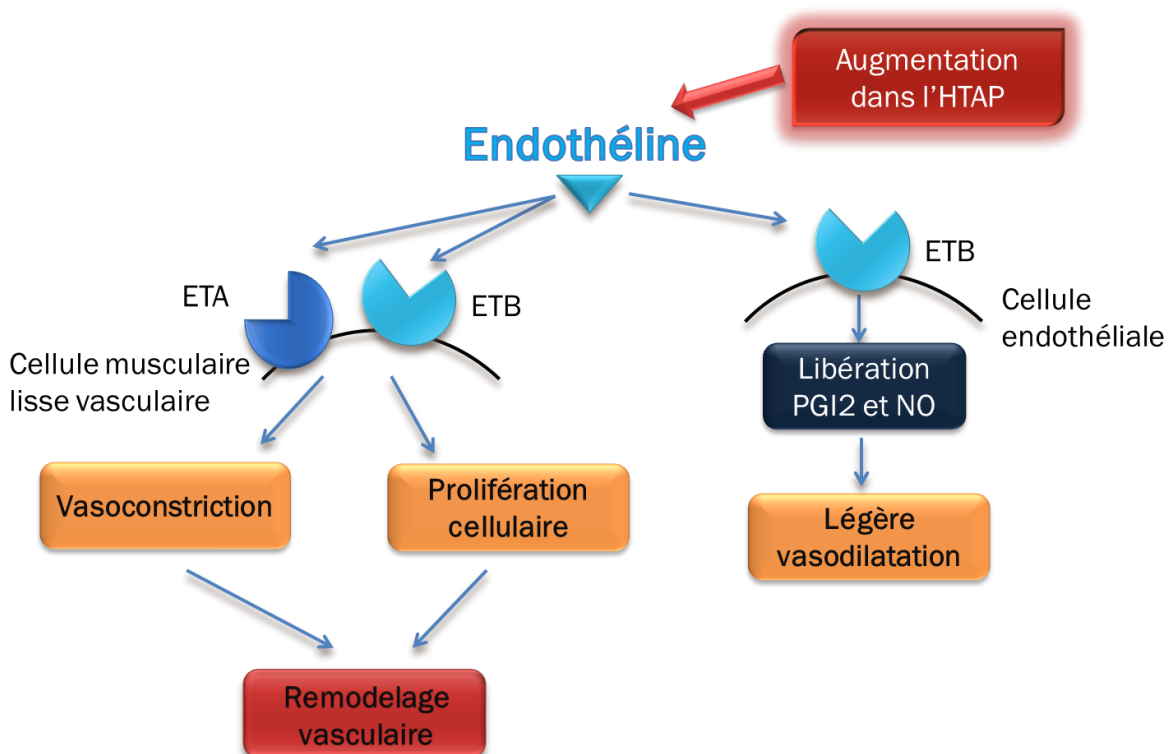


Figure 5 : Voie de l'endothéline au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules endothéliales vasculaires

1.4.2.3. Prostacycline (PGI2)

La PGI2 est un vasodilatateur synthétisé au niveau de l'endothélium. Elle se lie principalement au récepteur IP situé au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. Elle inhibe ainsi la prolifération des cellules musculaires lisses. Elle possède également des propriétés antimitogéniques et immunomodulatrices. De plus, elle inhibe l'agrégation plaquettaire [19].

Chez les patients atteints d'HTAP, une diminution de la synthèse de PGI2 et une diminution de la prostacycline synthétase (enzyme responsable de la formation de PGI2 à partir de prostaglandine H2) a été mise en évidence [10].

Il en résulte donc une diminution de l'effet vasodilatateur et de l'effet antiprolifératif ce qui contribue au remodelage vasculaire.

1.4.2.4. Sérotonine (5-HT)

Plusieurs constatations ont permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle la 5-HT serait impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP :

- Une relation a été établie entre la prise de médicaments anorexigènes (aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex) et le développement d'une HTAP. Les anorexigènes interagissent avec le transport de la 5-HT. Ils stimulent la libération de 5-HT des plaquettes et inhibent sa recapture. De plus l'aminorex inhiberait la monoamine oxydase responsable de la métabolisation de la 5-HT [20].
- Des rats présentant un déficit dans le stockage plaquettaire de la 5-HT développent spontanément une HTAP ;
- Des taux élevés de 5-HT ont été retrouvés chez des patients atteints d'HTAP, même après transplantation pulmonaire.

Des études réalisées sur les cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires ont montré que la 5-HT stimule fortement la croissance de ces cellules. Cette activité mitogénique nécessite son internalisation par le transporteur de la 5-HT (5-HTT). Cette activité est donc dépendante de son accumulation et de l'activité ou de l'expression du 5-HTT.

Une surexpression du 5-HTT pourrait donc être responsable d'un développement d'HTAP par son action sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. Mais le mécanisme à l'origine de cette surexpression reste peu connu. Des variations alléliques de la séquence promotrice du gène responsable de l'expression du 5-HTT déterminent des

vitesses de transcription plus ou moins élevées. Cependant ce polymorphisme ne peut pas expliquer à lui seul l'augmentation de l'expression du 5-HTT au cours de l'HTAP [21].

1.4.2.5. Canaux potassiques

Les canaux potassiques (Kv) permettent de réguler l'apoptose des cellules des artères pulmonaires. L'activation de ces canaux entraîne une diminution du potassium intracellulaire ce qui permet d'initier l'apoptose des cellules des artères pulmonaires.

Il a été montré, dans l'HTAP, une altération du fonctionnement et de l'expression des canaux potassiques. Cette altération peut être en partie responsable de la prolifération et du remodelage des cellules artérielles pulmonaires. En effet, la diminution de l'expression ou le blocage des canaux Kv entraîne une augmentation du calcium intracellulaire ce qui se traduit par une vasoconstriction et une prolifération [13].

De plus une forte concentration en potassium intercellulaire est nécessaire afin d'activer les caspases et donc d'initier l'apoptose [18].

1.4.2.6. Vasoactive Intestinal Peptide

Le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) est un neuropeptide qui agit comme vasodilatateur. Il inhibe par ailleurs la prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires et diminue l'agrégation plaquettaire.

Il agit par fixation sur deux récepteurs (VPAC-1 et VPAC-2) couplés à l'adénylate cyclase. La stimulation des récepteurs entraîne l'activation d'AMPc et GMPc.

Une augmentation de l'expression des récepteurs au VIP au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires a été montrée. Cette surexpression des récepteurs pourrait refléter la diminution de la concentration sanguine en VIP [22]. L'action vasodilatatrice du VIP est donc diminuée.

1.4.2.7. Les facteurs de croissance

➤ VEGF

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est un facteur de croissance impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales, la synthèse du NO et de la PGI₂, l'angiogénèse et le contrôle de la perméabilité vasculaire.

Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs : VEGFR-1 et VEGFR-2. Chez les patients souffrant d'HTAP, il a été montré une augmentation de l'expression de ces récepteurs (VEGFR-1 au niveau des cellules endothéliales et VEGFR-2 au niveau des lésions plexiformes) ainsi qu'une augmentation de l'expression du VEGF [13].

➤ PDGF

Le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) est un facteur de croissance sécrété par un certain nombre de types cellulaires tels que les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les macrophages. Il a la propriété d'induire la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses et des fibroblastes [23]. Il contribuerait à l'hyperplasie des cellules musculaires lisses dans le développement de l'hypertension pulmonaire.

Le PDGF ainsi que ses récepteurs sont surexprimés dans les poumons de patients atteints d'une forme sévère d'HTAP idiopathique [24].

➤ EGF

L'EGF (*Epidermal Growth Factor*) semble impliqué dans le remodelage vasculaire. En effet, ce facteur de croissance qui est induit par le stress oxydant ou par les médiateurs inflammatoires agit sur la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, par l'intermédiaire de la tenascine-C (Tn-C) qui est une molécule de la matrice extracellulaire. Son expression est augmentée dans les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires de patients atteints d'HTAP familiale ou liée à une cardiopathie congénitale [25].

1.5. Génétique

Environ 75% des patients atteints d'HTAP familiale (environ 6% des cas d'HTAP) présentent une mutation du gène du récepteur de la protéine morphogénétique osseuse (*BMPR2*). La protéine morphogénétique osseuse (*Bone Morphogenic Protein*: BMP) appartient à la superfamille du TGF β (*Transforming Growth Factor*) qui est un facteur de croissance et de différenciation cellulaire. Il est à noter que l'on retrouve une mutation de ce gène chez 25% des patients atteints d'HTAP non familiale (idiopathique, associée à la prise d'anorexigènes...).

Des mutations d'autres gènes codant pour des membres de la famille du TGF β ont été retrouvées. Il s'agit du gène *ALK1* et du gène endogline pour lesquels des mutations sont décrites chez des patients ayant une histoire familiale d'HTAP [26].

Les BMP permettent la liaison du récepteur de type I avec le récepteur de type II. Cette association entraîne la phosphorylation du récepteur de type I ce qui induit ensuite la phosphorylation de protéines cytoplasmiques, les Smads, responsables de la voie de signalisation de la superfamille du TGF β . Le complexe Smad-récepteur activé va se lier au Co-Smad (Smad 4) et passer au niveau du noyau pour déclencher la transcription (**Figure 6**) [5].

C'est une voie qui est régulée de plusieurs manières :

- Par la présence d'inhibiteurs endogènes de l'interaction BMP/récepteur
- Par la formation spécifique d'un complexe entre les récepteurs I et II.
- Par l'activation de Smads spécifiques appelées Inhibitory Smads
- Par l'expression cellulaire spécifique des facteurs de transcription.

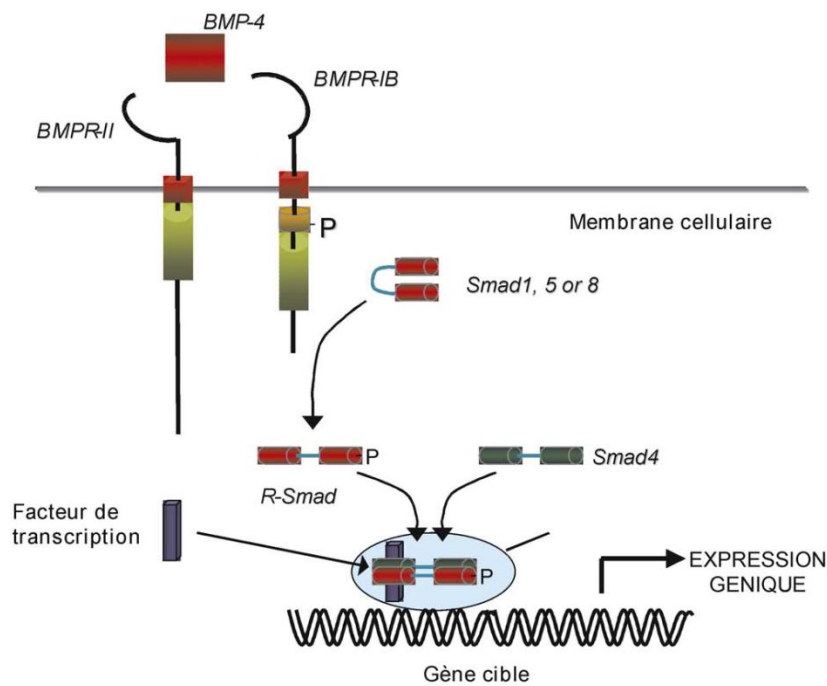


Figure 6 : Représentation schématique de la transduction des signaux BMP par les Smads
 Source : Physiopathologie du remaniement vasculaire pulmonaire au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire [27]

Ces multiples niveaux de régulations seraient responsables de la spécificité tissulaire des signaux BMP [27]. Ceci explique en partie pourquoi l'anomalie vasculaire est limitée aux poumons alors que le BMPRII est largement exprimé dans les tissus adultes normaux.

Ces mutations seraient responsables d'une diminution d'expression des récepteurs BMPRII et donc une diminution de l'effet anti-prolifératif et une diminution de l'apoptose des cellules endothéliales pulmonaires. Les membres de la superfamille du TGF β exercent sur les cellules vasculaires une inhibition de la croissance, la différenciation cellulaire et la stimulation de la synthèse du collagène.

De plus, un dysfonctionnement dans la voie de signalisation des BMP serait responsable d'un déséquilibre entre prolifération et apoptose au niveau des CML. Ce dysfonctionnement a été observé indépendamment d'une mutation du *BMPRII*, d'où l'hypothèse que ce défaut de fonctionnement de la voie de signalisation des BMP serait une caractéristique commune aux HTAP idiopathiques et familiales [27].

Des études récentes indiquent que la transduction des signaux effectuée par l'intermédiaire des Smads puisse se faire par l'intermédiaire des kinases MAP (ERK, JNK, p38MAPK) dans certains types cellulaires. L'activation anormale de cette voie alternative pourrait être décisive dans la pathogénèse de l'HTAP [28].

Cependant les mutations génétiques retrouvées chez les patients atteints d'HTAP ne sont pas suffisantes pour expliquer le développement de la maladie. L'expression de ces mutations serait donc dépendante de facteurs endogènes, environnementaux ou infectieux vers lesquels les recherches s'orientent [29].

2. Stratégies thérapeutiques actuelles

Les stratégies thérapeutiques mises en œuvre reposent dans un premier temps sur des mesures générales concernant l'activité physique et la réhabilitation à l'effort et un traitement symptomatique puis dans un second temps sur l'utilisation de médicaments plus spécifiques à la maladie. En effet les patients souffrant d'HTAP ont besoin de conseils généraux sur les activités qu'ils peuvent faire ou non. Les activités doivent être adaptées en fonction du degré de sévérité de la maladie. De plus des recommandations concernant la prévention des infections, la contraception pour les femmes en âge de procréer et des aides psychologiques leur seront données.

Un algorithme de prise en charge des HTAP (**Figure 7**) permet de décider quelle sera la stratégie thérapeutique à adopter en fonction de chaque patient, de l'évolution de la maladie et de la réponse aux traitements.

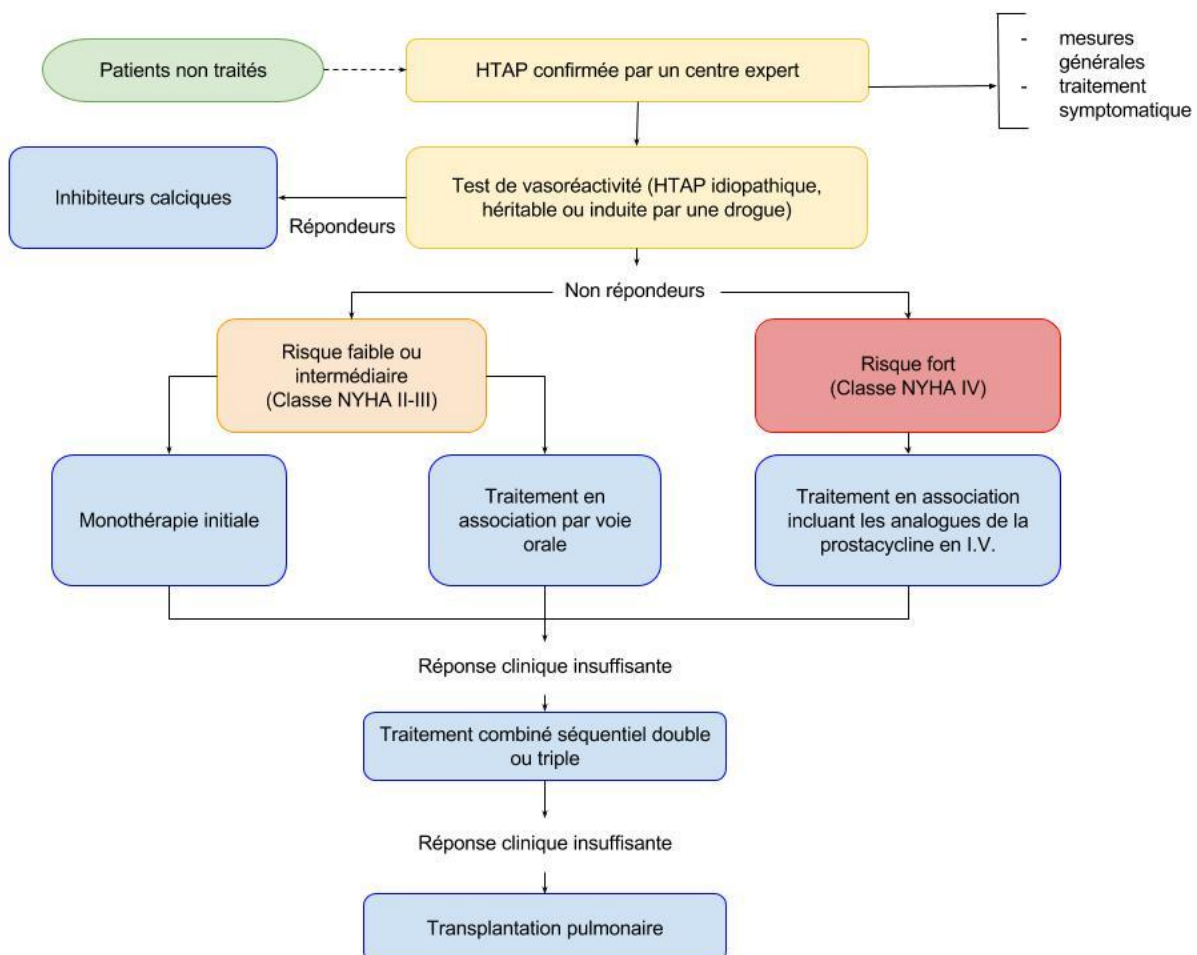


Figure 7 : Algorithme de traitement de l'HTAP (groupe 1)

Source : 2015 ESC/ERS guidelines [3]

2.1. Mesures générales

2.1.1. Activité physique et réadaptation à l'effort

L'activité physique était historiquement déconseillée aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques à cause des risques d'hypoxie, d'arythmie et d'insuffisance ventriculaire. Cependant des essais randomisés contrôlés ont permis de montrer une amélioration de la qualité de vie des patients avec une diminution de la fatigue et une amélioration des résultats au test de marche de 6 minutes. Il est donc recommandé d'avoir une activité physique, sans que celle-ci soit excessive afin d'éviter des difficultés respiratoires et cardiaques. Des exercices de réadaptation à l'effort ne peuvent être proposés qu'à des patients traités, stables, sans épisode récent de syncope. Ces exercices devront être supervisés afin de surveiller étroitement les patients.

Ces recommandations doivent rester prudentes car les méthodes, les durées et l'intensité optimales des exercices ne sont pas connues et restent à déterminer [30] [31].

2.1.2. Anesthésies

En cas de besoin d'anesthésie il sera privilégiée une anesthésie locorégionale plutôt qu'une anesthésie générale qui serait moins bien tolérée et plus risquée [3].

2.1.3. Prévention des infections

Les patients atteints d'HTAP sont sensibles aux infections pulmonaires. Elles seraient responsables d'un décès dans 7% des cas. Il est donc fortement recommandé d'effectuer les vaccinations antigrippales et antipneumococciques [32].

2.1.4. Altitude et hypoxie

Il faut éviter les séjours prolongés en altitude, au-dessus de 1000 mètres, qui peuvent aggraver l'hypoxie. Les voyages en avions ne sont pas contre-indiqués mais une supplémentation en oxygène au cours du vol est recommandée, surtout pour les patients des classes fonctionnelles III et IV de la NYHA.

2.2. Grossesse et HTAP

La grossesse est déconseillée chez les patientes atteintes d'HTAP en raison d'un fort risque de mortalité maternelle. Cependant, les traitements actuels permettent une amélioration de l'état de santé des patientes et de leur pronostic, ce qui pourrait leur permettre d'envisager une grossesse même si la plupart des experts estiment que la grossesse est contre-indiquée chez les patientes atteintes d'HTAP.

Dans une étude concernant 26 grossesses, 3 femmes sont décédées (12%) et une a nécessité une transplantation cardio-pulmonaire en urgence [33]. Il y a eu 8 avortements dont 2 spontanés. Au final, seules 16 grossesses ont été menées à terme sans complications lors de l'accouchement soit seulement 62%. Une autre étude menée sur 18 grossesses a montré 17% de mortalité maternelle. Selon les études le risque de mortalité maternelle peut aller jusqu'à 50%. Des études doivent être menées sur un plus large panel pour confirmer ces résultats mais on peut déjà formellement déconseiller aux femmes souffrant d'HTAP d'entreprendre une grossesse [3].

Des modifications hémodynamiques produites par la libération d'hormones et de substances vasoactives telles que les prostaglandines accompagnent la grossesse. Ceci va entraîner une chute des résistances vasculaires périphériques et une augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque. De plus, au moment de l'accouchement le débit cardiaque est augmenté par les contractions utérines.

Après l'accouchement, d'autres modifications hémodynamiques peuvent conduire à une défaillance cardiaque droite irréversible.

Le risque pour le fœtus est essentiellement lié à l'hypoxémie de la mère qui peut conduire à un retard de croissance *in utero* et à une prématurité [34]. On estime la survie néonatale entre 87 et 89% [35].

L'effet des traitements de la maladie au cours de la grossesse n'est pas bien connu car les femmes enceintes ne sont pas incluses dans les essais évaluant l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP.

Cependant, quelques recommandations ont pu être données à propos de certains médicaments :

- Les anticoagulants sont très souvent prescrits chez les patients atteints d'HTAP. La grossesse est un facteur de risque thromboembolique, l'anticoagulation devra être poursuivie tout au long de la grossesse. On utilise préférentiellement les héparines de bas poids moléculaire qui ne passent pas la barrière placentaire contrairement aux anti-vitamines K (AVK). Néanmoins un relais entre l'héparine et les AVK pourra

être fait après 12 à 16 semaines de gestation sous étroite surveillance, puis on pourra réinstaurer l'héparine à la place des AVK un mois avant la date d'accouchement présumée car ils possèdent une demi-vie plus courte et donc une meilleure maniabilité [34].

- Le bosentan est un antagoniste non sélectif des récepteurs de l'endothéline. Des études ont montré sa tératogénicité et son embryotoxicité chez l'animal. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes et une grossesse ne doit pas être envisagée pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par bosentan.
- Le riociguat, stimulateur de la guanylate cyclase soluble, est contre-indiqué pendant la grossesse car une toxicité sur la reproduction et un passage placentaire ont été montrés chez l'animal.
- Le sildénafil qui est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 n'est pas recommandé au cours de la grossesse. Il aurait montré une toxicité sur le développement post-natal chez l'animal.

Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer atteintes d'HTAP d'avoir recours à une contraception efficace.

Les différentes méthodes contraceptives présentent leurs avantages et leurs inconvénients, mais des recommandations permettent de choisir la méthode la plus appropriée à chaque patiente.

- La contraception œstro-progestative (pilule, patch, anneau vaginal) peut être utilisée. C'est une contraception fiable. Toutefois, elle augmente le risque de thrombose veineuse. On ne l'utilisera donc que chez les femmes anti-coagulées efficacement et dont le traitement est stabilisé et qui n'ont pas d'antécédents de thrombose.
- La contraception progestative (pilule, implant) est un peu moins efficace que la contraception œstro-progestative mais reste fiable s'il n'y a pas d'oubli. Elle est associée à un risque de thrombose plus faible. Néanmoins elle a l'inconvénient de provoquer des saignements en dehors des règles. La pilule Cérazette® a l'avantage de ne pas augmenter le risque thromboembolique et présente une bonne efficacité et une bonne tolérance.
- Les méthodes barrières telles que les préservatifs féminins et masculins, le diaphragme, et les spermicides ne sont pas des méthodes suffisamment efficaces pour être utilisées seules chez les femmes atteintes d'HTAP.

- Le dispositif intra utérin est une méthode de contraception fiable dont le taux d'échec est faible et qui a l'avantage de ne pas pouvoir être oublié. La pose devra se faire avec une prémédication afin de dilater le col de l'utérus si possible, tout en surveillant le risque de malaise vagal qui pourrait entraîner un effondrement de la pression artérielle. Ce risque particulier reste faible. Le stérilet est donc une méthode de contraception souvent recommandée chez les patientes atteintes d'HTAP.
- La stérilisation féminine ou masculine peut être une option. La stérilisation féminine n'est pas conseillée, en effet les traitements sont susceptibles d'évoluer pour éventuellement permettre aux femmes atteintes d'HTAP d'envisager une grossesse sans complications. Une grossesse pourrait également être possible après transplantation pulmonaire. La stérilisation implique une opération qui comporte des risques, notamment à cause de l'anesthésie générale qui est déconseillée chez les personnes souffrant d'HTAP.

La stérilisation masculine est la méthode la plus efficace et elle est moins dangereuse que la stérilisation féminine néanmoins ces méthodes sont irréversibles.

Il est important de préciser qu'un traitement par bosentan peut diminuer l'efficacité des contraceptions œstro-progestatives et progestatives. Les contraceptions hormonales ne peuvent donc pas être considérées comme fiables s'il y a un traitement par bosentan. Les contraceptifs hormonaux devront être associés à une méthode de contraception complémentaire (avec réalisation d'un test de grossesse mensuel) ou une autre méthode de contraception doit être choisie.

L'HTAP est parfois découverte en début ou au cours de la grossesse. La patiente devra être étroitement suivie. On pourra éventuellement lui proposer une interruption thérapeutique de la grossesse [36] [37] [34] [38].

2.3. Approches pharmacologiques

2.3.1. Traitements conventionnels

2.3.1.1. Anticoagulants oraux

Les anticoagulants sont prescrits quasiment systématiquement chez les patients atteints d'HTAP. Ils permettraient de réduire le risque de mortalité. Toutefois, ceci n'est pas certain. En effet, les études qui montrent une réduction de la mortalité sous anticoagulants sont des études observationnelles. Il n'existe pas d'études contrôlées randomisées déterminant le rôle exact des anticoagulants concernant la réduction de la mortalité de ces patients. Récemment une méta-analyse a repris 9 études observationnelles étudiant le risque de mortalité chez des patients atteints d'HTAP traités par anticoagulants. Les conclusions de cette étude montrent une réduction de 31% de la mortalité, cependant il existe un fort risque de biais dans ces publications et des limites méthodologiques (analyse observationnelle), elles ne sont donc pas assez fiables pour donner des conclusions définitives [39].

Une maladie artérielle thrombotique touche environ 40 à 50% des patients souffrant d'HTAP qui présentent physiologiquement des anomalies de la cascade de la coagulation et une diminution de la fibrinolyse. De plus des lésions thrombotiques ont été découvertes dans les poumons de patients lors d'autopsies [40].

L'utilisation des anticoagulants oraux est donc toujours recommandée dans le traitement de l'HTAP même si les études concernant la réduction de la mortalité ne sont pas concluantes. La warfarine (Coumadine®) est le traitement de référence en Amérique du Nord et l'acénocoumarol (Sintrom®) celui le plus utilisé en Europe. L'INR cible dans cette indication est compris entre 1,5 et 2,5 [5].

Ce traitement est réservé aux patients atteints d'HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d'anorexigène. Il faut tout de même être vigilant quant aux comorbidités, en effet ce traitement est contre-indiqué dans l'HTAP associée à une hypertension portale.

2.3.1.2. Diurétiques

L'utilisation de diurétiques associée à un régime pauvre en sel permet de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite tels que les œdèmes périphériques, la congestion hépatique, l'ascite. Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée concernant l'utilisation des diurétiques dans l'HTAP cependant l'expérience clinique a montré l'utilité et les bénéfices apportés par ce traitement. Il est important de surveiller la natrémie, la kaliémie et la fonction rénale (créatininémie) [5] [32] [3].

2.3.1.3. Digitaliques

La digoxine est un traitement qui peut être utilisé à la phase aigüe de la maladie afin d'augmenter le débit cardiaque des patients atteints d'HTAP. Elle peut être utilisée en cas de fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique néanmoins elle doit être utilisée avec prudence dans les formes sévères d'HTAP avec hypoxémie, en cas d'altération de la fonction rénale ou d'hypokaliémie [41].

2.3.1.4. Oxygénothérapie

L'hypoxie peut aggraver l'HTAP, il faut donc envisager la prescription d'une oxygénothérapie à domicile pour les patients dont la pression artérielle en oxygène est inférieure à 60mmHg. Elle permettrait une amélioration de la qualité de vie des patients. Toutefois l'utilisation de l'oxygène peut être une contrainte et limiter la mobilité des patients qui sont déjà dyspnéiques et fatigués. De plus l'oxygénothérapie peut entraîner une dépendance psychologique et une anxiété à l'idée de l'arrêter. Enfin, aucune étude n'a montré d'effet bénéfique à long terme de l'oxygénothérapie. Son utilisation est donc essentiellement symptomatique [3].

2.3.2. Traitements spécifiques

Les traitements de l'HTAP sont des traitements à vie qui ne devront pas être arrêtés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de la maladie.

Les objectifs des traitements spécifiques de l'HTAP sont l'amélioration :

- De la survie
- Des symptômes
- Des capacités à l'effort
- Des paramètres hémodynamiques
- De la qualité de vie

Les médicaments actuellement utilisés dans le traitement de l'HTAP sont :

- Les inhibiteurs calciques (Diltiazem, Nifédipine, Amlodipine)
- Les dérivés de la prostacycline (Epoprosténol, Iloprost, Treprostinil)
- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE-5) (Sildénafil, Tadalafil)
- Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (Riociguat)

Différents niveaux de recommandations (**Tableau 5**) ont été établis en fonction des données collectées lors d'essais cliniques ou de méta-analyses. Ces classes de recommandations sont associées à des niveaux de preuves (**Tableau 6**) pour chaque médicament ce qui a permis d'aboutir à des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'HTAP (**Tableau 7**) [3].

Tableau 5 : Classes de recommandations

Classe I	Preuve ou consensus général selon lequel une procédure ou un traitement est bénéfique, utile et efficace
Classe II	Preuve contradictoire ou divergence d'opinion sur l'utilité ou l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement
Classe IIa	Valeur probante en faveur de l'utilité ou de l'efficacité
Classe IIb	Utilité ou efficacité moins bien établie par la preuve ou l'opinion des experts
Classe III	Preuve ou consensus général selon lequel une procédure ou un traitement n'est ni utile ni efficace et pourrait même être nocif dans certains cas

Tableau 6 : Niveaux de preuve

Niveau de preuve A	Données issues de multiples essais avec répartition aléatoire ou de méta-analyses
Niveau de preuve B	Données issues d'un seul essai clinique avec répartition aléatoire ou d'études sans répartition aléatoire
Niveau de preuve C	Consensus d'opinions d'experts ou petites études

Tableau 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'HTAP en fonction de la classe fonctionnelle (NYHA) du patient

Source : European Society of Cardiology and European Respiratory Society [3]

Classe de recommandation	Niveau de preuve	Classe fonctionnelle II	Classe fonctionnelle III	Classe fonctionnelle IV
I	A	Ambrisentan Bosentan Sildenafil	Ambrisentan Bosentan Sildenafil EpoprosténoI IV	EpoprosténoI IV
	B	Macitentan Tadalafil Riociguat	Macitentan Tadalafil Riociguat Iloprost inhalé TréprostiniI SC	
IIa	C		TréprostiniI IV	
IIb	C			Ambrisentan, Bosentan, Macitentan Sildenafil, Tadalafil Riociguat Iloprost, TréprostiniI (SC et IV)

2.3.2.1. Les inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs calciques ont constitué le premier traitement de l'HTAP au début des années 1980, avant l'arrivée de l'époprosténol, un analogue de la prostacycline, en 1998.

Chez certains patients, ce traitement a montré une amélioration de l'hémodynamique et de la survie. Néanmoins, tous les patients ne sont pas répondeurs au traitement, c'est pour cela qu'un test de vasoréactivité a été mis en place afin de déterminer les patients pour lesquels le traitement peut être efficace [42]. Seuls les patients atteints d'HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d'anorexigènes seront testés ; les répondeurs dans les autres groupes restent exceptionnels et le test pourrait entraîner une détérioration clinique [8] [43].

Le test de vasoréactivité est effectué lors du cathétérisme cardiaque droit à l'aide de molécules vasodilatatrices qui sont le NO inhalé, l'adénosine en intraveineuse, l'époprosténol par voie intraveineuse et l'iloprost inhalé. Le test est considéré comme positif lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne diminue de 10mmHg au minimum et 40mmHg au maximum avec un débit cardiaque normal ou augmenté [44] [41]. Seuls 10% des patients sont répondeurs au test de vasoréactivité et seulement la moitié aura une réponse à long terme lors du traitement par inhibiteurs calciques. Chez ces patients, les inhibiteurs calciques entraînent une amélioration clinique et hémodynamique et une amélioration du pronostic [8].

La molécule utilisée pour le test de vasoréactivité (**Tableau 8**) doit :

- Agir rapidement
- Etre facile à administrer
- Etre sans danger
- Présenter peu d'effets systémiques
- Etre peu couteuse

Tableau 8 : Comparaison des molécules utilisées pour le test de vasoréactivité

Molécule	Durée d'administration	Demi-vie	Avantages	Inconvénients
NO (inhalé)	5-10 min	5-10 sec	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Réponse comparable aux inhibiteurs calciques mais plus sûr ➤ Vasodilatation sélective sur la circulation pulmonaire → moins d'effets systémiques ➤ Demi-vie courte donc durée d'administration courte 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Couteux à cause du matériel d'administration (bouteilles de gaz, système de délivrance spécifique) ➤ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> ○ hypertension pulmonaire rebond ○ œdème pulmonaire (patients du groupe 2)
Epoprosténol (voie IV)	10-15 min	3-6 min	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mêmes effets vasodilatateurs que le NO inhalé lors du test de vasoréactivité 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Couteux ➤ Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bouffées de chaleur ○ Maux de tête ○ Hypotension ➤ Instabilité à T° ambiante ➤ Demi-vie plus longue que le NO
Adénosine (voie IV)	2 min	5-10 sec	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Demi-vie courte ➤ Peu couteux 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> ○ Bronchospasmes ○ Bradycardie ○ Douleurs thoraciques
Iloprost (inhalé)	30 min	20-25 min	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Moins d'effets indésirables ➤ Sélectivité pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Longue demi-vie

Le NO inhalé semble être la molécule de choix pour le test de vasoréactivité. C'est celle qui est le plus recommandée. L'époprosténol par voie IV est également recommandé par les sociétés européennes pulmonaires et de cardiologie même s'il présente plus d'inconvénients [43]. En ce qui concerne l'adénosine, certaines études montrent des effets indésirables chez un grand nombre de patients lors du test de vasoréactivité. Selon une étude de 2009, sa capacité à prédire la vasoréactivité reste à prouver [45]. Enfin l'iloprost inhalé serait une bonne alternative grâce à sa sélectivité pulmonaire et le peu d'effets indésirables engendrés par les tests, les dernières recommandations européennes le classent seulement comme une alternative possible [3] [46].

Les inhibiteurs calciques n'ont pas d'AMM dans le traitement de l'HTAP, la prescription se fera sur avis d'un centre de référence qui évaluera le rapport bénéfice/risque. Leur utilisation est tout de même recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS). Les médicaments utilisés sont le diltiazem, la nifédipine et l'amlodipine à dose élevée [3]. Le choix est fait en fonction de la fréquence cardiaque au repos.

Les inhibiteurs calciques sont capables d'inhiber la vasoconstriction pulmonaire hypoxique ce qui permettrait une augmentation de la survie des patients. Cependant aucun essai randomisé contrôlé n'a permis de confirmer ceci.

Une étude de 1987 montre qu'une forte dose d'inhibiteurs calciques (720 mg/j de diltiazem ou 240mg/j de nifédipine) a permis l'amélioration des symptômes et une réduction des pressions artérielles pulmonaires, des résistances vasculaires pulmonaires et de l'hypertrophie du ventricule droit [47].

Le traitement sera initié à des doses faibles puis augmenté progressivement jusqu'à atteindre un maximum de 240mg/j pour la nifédipine et 900mg/j pour le diltiazem.

Le suivi doit être effectué tous les 3 à 4 mois afin de déterminer si le traitement doit être continué ou non. Les patients en classe III et IV et de la NYHA et ceux qui ne montrent pas une nette amélioration hémodynamique après utilisation de hautes doses d'inhibiteurs calciques doivent initier une thérapeutique plus spécifique de l'HTAP (dérivés de la prostacycline, inhibiteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) et arrêter les inhibiteurs calciques.

2.3.2.1.1. Pharmacodynamie

Les inhibiteurs calciques inhibent les canaux calciques voltage-dépendants (canaux Ca^{2+} de type L). L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne l'activation de la kinase des chaînes légères de la myosine par le complexe Ca^{2+} -calmoduline. Cette activation provoque la phosphorylation des chaînes légères de la myosine ce qui permet son interaction avec l'actine ce qui déclenche la contraction de la cellule musculaire.

La fixation des inhibiteurs calciques sur les canaux calciques de type L empêche l'ouverture des canaux et donc l'entrée de calcium dans la cellule, ce qui inhibe la contraction musculaire.

Au niveau vasculaire, cette inhibition de la contraction musculaire se reflète par une vasodilatation artérielle. Cette vasodilatation dépend du degré de vasoconstriction préexistante [48].

2.3.2.1.2. Pharmacocinétique

Les inhibiteurs calciques sont bien absorbés par voie orale mais la biodisponibilité est diminuée par un fort effet de premier passage hépatique. Leur demi-vie est courte ce qui nécessite des administrations répétées dans la journée (sauf pour l'amlodipine) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Données pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques utilisés dans l'HTAP

	Diltiazem	Nifédipine	Amlodipine
Biodisponibilité (%)	40	50	64 à 80
Fixation protéique (%)	80 à 85	>90	>95
Métabolisation	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Demi-vie	4 à 8 heures	3 heures	35 à 50 heures

2.3.2.1.3. Mécanismes d'interactions médicamenteuses

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses communes aux inhibiteurs des canaux calciques

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Inhibiteurs des canaux calciques (ICC)
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	PE : majoration des effets indésirables, notamment chez le sujet âgé (hypotension)
Rifampicine	PE : augmentation du métabolisme hépatique des ICC et donc diminution de leur concentration plasmatique

CI : Contre-Indication / AssDec : Association Déconseillée / PE : Précaution d'Emploi / APEC : A Prendre En compte

Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- Les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)
- Les inhibiteurs de protéases et plus particulièrement le ritonavir et le nelfinavir
- Certains macrolides (clarithromycine, erythromycine, télithromycine)

Tableau 11 : Interactions médicamenteuses de la nifédipine

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Nifédipine
Ciclosporine	AssDec : additions d'effets indésirables à type de gingivopathie
Cimétidine	PE : inhibition du métabolisme hépatique de la nifédipine donc augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine (pour des doses de cimétidine \geq 800mg/j)
Diltiazem	CI : inhibition du métabolisme hépatique de la nifédipine \rightarrow augmentation des concentrations de nifédipine et donc de l'effet hypotenseur

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses du diltiazem

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Diltiazem
Alfentanil	PE : diminution du métabolisme hépatique de l'alfentanil → augmentation de son effet dépresseur respiratoire
Amiodarone	PE : risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire
Atorvastatine	PE : diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine → majoration de ses effets indésirables (rhabdomyolyse)
Bêta-bloquants (sauf esmolol)	AssDec : Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque
Buspirone	PE : diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone → augmentation de ses effets indésirables
Clonidine	APEC : Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs de la conduction)
Dantrolene	CI : risque de fibrillations ventriculaires mortelles
Dihydroergotamine et ergotamine	CI : inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle → ergotisme avec nécrose des extrémités.
Dronedarone	PE : diminution du métabolisme de la dronedarone → risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire
Esmolol	AssDec si fonction ventriculaire gauche normale sinon PE : troubles de l'automatisme, troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque
Ibrutinib	PE : diminution du métabolisme hépatique par le Diltiazem → augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib
Immunosuppresseurs	PE : diminution du métabolisme des immunodépresseurs → augmentation des concentrations sanguines

Ivabradine	CI : inhibition du métabolisme hépatique de l'ivabradine → augmentation des effets indésirables cardiaques
Midazolam	PE : diminution du métabolisme hépatique du midazolam → majoration de la sédation
Nifédipine	CI : inhibition du métabolisme hépatique de la nifédipine → augmentation des concentrations de nifédipine et donc de l'effet hypotenseur
Pimozide	CI : risque majoré de torsades de pointes
Simvastatine	PE : diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine → risque majoré d'effets indésirables (rhabdomyolyse)
Tamsulosine	PE : diminution du métabolisme hépatique de la tamsulosine → majoration des effets indésirables
Ticagrelor	APEC : diminution du métabolisme hépatique du ticagrelor → risque d'augmentation des concentrations plasmatiques

Tableau 13 : Interactions médicamenteuses de l'amlodipine

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Amlodipine
Simvastatine	PE : diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine → majoration des effets indésirables (rhabdomyolyse)

2.3.2.1.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

Les inhibiteurs calciques utilisés ne doivent pas avoir d'effet inotrope négatif trop important afin de limiter les effets indésirables sur l'hémodynamique. C'est pour cela que le vérapamil n'est pas utilisé.

Les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués en cas d'instabilité hémodynamique, d'insuffisance cardiaque, d'intolérance (effets indésirables, allergie). Ils ne doivent être utilisés que chez les patients répondeurs, atteints d'HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d'anorexigènes. Ils peuvent cependant être instaurés chez des patients non répondeurs, dans le but de traiter un syndrome de Raynaud ou une hypertension artérielle qui sont deux comorbidités fréquentes [50].

Les effets indésirables peuvent être une hypotension, un effet inotrope négatif, des œdèmes, des nausées, des céphalées [51].

Aujourd'hui les inhibiteurs calciques restent un traitement utile à un petit nombre de patients, répondeurs au test de vasoréactivité. En effet ce traitement est bien connu, peu coûteux, administré par voie orale et présente peu d'effets indésirables. Il est donc important de considérer l'utilisation des inhibiteurs calciques avant toute autre thérapeutique. Cependant, le nombre de patients répondeurs à long terme reste faible (environ 5%). Un suivi régulier doit être effectué et le traitement réévalué afin de le modifier si besoin.

2.3.2.2. Les dérivés de la prostacycline

2.3.2.2.1. Nature

La prostacycline, produite au niveau des cellules endothéliales, possède des propriétés antiprolifératives sur les cellules musculaires lisses. Il s'agit d'un dérivé de l'acide arachidonique. Sa diminution de synthèse chez les patients atteints d'HTAP serait impliquée dans un remodelage vasculaire. C'est pour ses effets antiprolifératifs, vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires que les analogues de la prostacycline sont utilisés dans le traitement de l'HTAP [52].

Les différents médicaments utilisés sont l'époprosténol (Flolan[®] et Veletri[®]), l'iloprost (Ventavis[®]) et le tréprostinil (Remodulin[®]) (**Tableau 14**).

Les dérivés de la prostacycline peuvent être utilisés en monothérapie ou en association à d'autres molécules utilisées dans l'HTAP lorsque la monothérapie est insuffisante (pas d'amélioration de la classe fonctionnelle, détérioration clinique, signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite).

Les dérivés de la prostacycline, et notamment l'époprosténol, sont indiqués en première intention chez les patients de la classe fonctionnelle IV. L'iloprost et le tréprostinil seront utilisés en cas de contre-indication à l'utilisation de l'époprosténol.

Tableau 14 : Indications, voies d'administration, niveau de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) des dérivés de la prostacycline

	Epoprosténol		Iloprost	Tréprostinil
Nom commercial	Flolan®	Veletri®	Ventavis®	Remodulin®
Date d'AMM	1998 (rectifiée en 2004)	2013	2003	2005
Indications	Traitement au long cours de l'HTAP idiopathique, familiale ou sporadique, ou associée à une collagénose systémique chez des patients de classe fonctionnelle III ou IV (NYHA)	Traitement de l'HTAP (idiopathique, héritable ou associée à une connectivite) chez les patients de classe fonctionnelle III et IV (NYHA) pour améliorer la capacité à l'effort	Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III (NYHA)	Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III (NYHA)
Voie d'administration	Intraveineuse continue (changement de cassette toutes les 12 heures)	Intraveineuse continue (changement de cassette toutes les 24 heures)	Inhalation (Nébulisation)	Perfusion sous-cutanée continue ou intraveineuse
SMR	Important	Important	Modéré	Modéré
ASMR	Niveau II	Niveau V	Niveau IV	Niveau IV

2.3.2.2.2. Pharmacodynamie

La prostacycline agit au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires en entraînant une relaxation et en permettant une inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire d'une augmentation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). De plus la prostacycline posséderait un effet antiprolifératif et une activité fibrinolytique. Son implication dans la physiopathologie de l'HTAP justifie l'utilisation d'analogues dans le traitement de la maladie.

Les dérivés de la prostacycline font partie de la classe pharmacothérapeutique des agents anti-thrombotiques, antiagrégants plaquettaires.

Le premier analogue de la prostacycline utilisé pour le traitement de l'HTAP est l'époprosténol. Il s'agit d'une molécule de synthèse de la prostacycline, utilisée par voie intraveineuse continue.

L'époprosténol a été mis sur le marché sous le nom commercial Flolan[®], cependant sa demi-vie très courte (3 minutes), synonyme d'administration intraveineuse continue, et sa conservation difficile ont incité la recherche d'alternatives telles que l'iloprost administré par voie inhalé et le tréprostinil administré en perfusion sous-cutanée continue ou en intraveineuse. En 2014 a été mis sur le marché un médicament à base d'époprosténol, Veletri[®], ayant une galénique différente de Flolan[®] ce qui permet une plus longue stabilité de la solution à température ambiante et donc l'utilisation d'une seule cassette par jour (contre 2 cassettes par jour pour Flolan[®])

Lors des études évaluant l'efficacité des traitements par dérivés de la prostacycline, un des principaux critères de jugement était le test de marche de 6 minutes. Il permet d'évaluer le handicap fonctionnel et la tolérance à l'effort. Les résultats sont cependant influencés par le poids, la taille, le sexe et la motivation du patient. De plus aucun lien n'a été établi entre l'évaluation du périmètre de marche et la morbi-mortalité. Ce test ne permet donc pas d'affirmer si le pronostic de la maladie est amélioré. Les dérivés de la prostacycline ont pour objectif l'amélioration de la capacité ou de la tolérance à l'effort. L'époprosténol est le seul traitement de l'HTAP pour lequel une augmentation de la durée de survie a été prouvée lors d'essais cliniques [53].

Une première étude, concernant l'époprosténol et incluant 81 patients, a montré une amélioration de la distance parcourue au test de marche (**Tableau 15**) et une amélioration des paramètres hémodynamiques chez des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA traités par époprosténol par rapport aux patients traités conventionnellement (avec

anticoagulants, diurétiques et oxygénothérapie si besoin). Cette étude a également montré une amélioration de la survie à court terme [54].

Tableau 15 : Résultats d'une étude prospective montrant l'efficacité clinique de l'époprosténol

	Distance supplémentaire parcourue après 12 semaines de traitement	Nombre de décès après 12 semaines de traitement
Groupe « Epoprosténol »	+32 mètres	0
Groupe « Traitement conventionnel »	-15 mètres	8

Cette étude a conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Epoprosténol en France en 1998.

Une analyse rétrospective de cohortes de patients en classe fonctionnelle III et IV traités par époprosténol au long cours montre également une amélioration de la tolérance à l'effort, des paramètres hémodynamiques et de la survie à plus long terme. En effet, la comparaison d'un groupe de patients traité par époprosténol et d'un groupe traité de manière « conventionnelle » a permis de déterminer une nette amélioration de la survie (**Tableau 16**) [41].

Tableau 16 : Taux de survie des patients traités par époprosténol par rapport aux patients traités conventionnellement

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
Groupe « époprosténol »	85%	70%	63%	55%
Groupe « traitement conventionnel »	58%	43%	33%	28%

La spécialité Vélétri® a été développée afin d'apporter une solution au problème de conservation à température ambiante de Flolan®. En effet Flolan® ne peut être conservé que 12 heures après reconstitution. Cela nécessite la préparation de la solution deux fois par jour. Vélétri® peut être conservé 48 heures et il est conseillé de changer la cassette tous les jours ce qui est moins contraignant pour les patients. Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de phase I ont montré l'équivalence entre Vélétri® et Flolan® [55]. De plus une étude prospective ouverte de phase IIIb (EPITOME-2) a évalué la substitution de Flolan® par Vélétri® chez des patients traités par Flolan® depuis au moins 12 mois et stables depuis 3 mois. Les paramètres étudiés (critères hémodynamiques, test de marche de 6 minutes, classe fonctionnelle, qualité de vie, tolérance) n'ont pas été modifiés par la substitution de traitement. De ce fait Vélétri® a obtenu une AMM dans le traitement de l'HTAP chez des patients en classe fonctionnelle III et IV [56].

En ce qui concerne l'iloprost, les résultats des études divergent. L'étude AIR de phase III (*versus* placebo) qui a conduit à l'AMM de Ventavis® a montré une amélioration de la tolérance à l'effort et des symptômes chez des patients en classes fonctionnelles III et IV traités par iloprost inhalé. L'étude incluait 203 patients et s'est déroulée sur 12 semaines. Le critère de jugement principal était basé sur l'association de 3 critères :

- Amélioration du test de marche de 6 minutes d'au moins 10%
- Amélioration d'au moins une classe fonctionnelle NYHA
- Absence de signes d'aggravation de l'HTAP, absence de décès

Seuls les patients présentant les 3 critères sont considérés comme répondeurs [57].

Tableau 17 : Résultats de l'étude AIR (iloprost *versus* placebo)

	Iloprost	Placebo
Pourcentage de patients ayant une augmentation d'au moins 10% au test de marche de 6 minutes	37,6%	25,5%
Pourcentage de patients pour lesquels la classe NYHA a été améliorée	24,8%	12,7%

Pourcentage de patients pour lesquels la classe NYHA a été diminuée	5,9%	7,8%
Nombre de décès	1	4
Pourcentage de patients répondeurs au critère principal de jugement	16,8%	4,9%

Cet essai clinique montre l'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé dans le traitement de l'HTAP avec une amélioration de la tolérance à l'effort et des symptômes chez des patients en classes fonctionnelles III et IV de la NYHA [57].

D'autres études montrent également des améliorations du périmètre de marche au test de 6 minutes d'après les résultats de méta-analyses, cependant ce sont des études à court terme sur un faible nombre de patients [58].

Certaines études à long terme ne montrent pas ces améliorations. Une étude évaluant l'efficacité à long terme de l'iloprost en monothérapie chez 76 patients a mis en évidence une survie à 5 ans faible. En effet la survie sans évènement à 3 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans était respectivement de 81%, 53%, 29%, 20%, 17% et 13%. Au bout de 5 ans seuls 5 patients continuaient l'iloprost en monothérapie. Les autres patients étaient décédés, avaient eu une transplantation, un changement de traitement pour l'époprosténol par voie I.V. ou bénéficié de l'ajout d'une thérapeutique orale [41] [59].

Le tréprosténil, sous le nom spécialité Remodulin[®], a obtenu une AMM en 2005 suite à deux études cliniques de phase III [60] [61], randomisées, en double-aveugle, versus placebo chez des patients atteints d'HTAP stable. Ces études, incluant 469 patients, ont montré une différence relative au test de marche de 6 minutes de 19,7 mètres en faveur du groupe tréprosténil par rapport au groupe placebo. La variation des paramètres hémodynamiques a été en faveur du tréprosténil par rapport au placebo. Enfin un critère associant l'amélioration du test de marche d'au moins 10%, l'amélioration d'au moins une classe fonctionnelle de la NYHA sans détérioration de la maladie ni décès a montré un nombre de répondeurs de 15,9% dans le groupe tréprosténil contre 3,4% dans le groupe placebo.

Le tréprosténil a donc obtenu une AMM dans l'indication « traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les

patients en classe fonctionnelle III de la NYHA ». Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré, mais c'est un traitement à visée symptomatique pour une maladie grave, d'évolution rapide et mettant en jeu le pronostic vital [62].

Une étude à plus long terme concernant 860 patients permet de penser que le tréprostinil entraîne une amélioration de la survie. Les taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans étaient respectivement de 87%, 78%, 71% et 68% [63].

Le tréprostinil peut également être utilisé par voie intraveineuse. Cela permet d'espacer les préparations du médicament par rapport à l'époprosténol, la cassette sera changée toutes les 48 heures. Cependant les doses de tréprostinil nécessaires pour remplacer l'époprosténol sont beaucoup plus importantes ce qui n'est pas négligeable au niveau du coût et il semblerait que les risques de complications infectieuses soient plus importants avec le tréprostinil qu'avec l'époprosténol [41].

Flolan[®], Vélétri[®], Ventavis[®] et Remodulin[®] seront utilisés chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III, en 2^{ème} intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan [64]. L'époprosténol (Flolan[®] et Vélétri[®]) est le seul traitement recommandé en 1^{ère} intention chez les patients en classe fonctionnelle IV.

2.3.2.2.3. Pharmacocinétique

Les demi-vies de l'époprosténol, du treprostinil et de l'iloprost sont respectivement de 3 à 6 minutes, 2 à 4 heures et 20 à 25 minutes. La très courte demi-vie de l'époprosténol justifie son administration par voie intraveineuse continue. L'iloprost a également une demi-vie courte, c'est pour cela que les inhalations sont répétées dans la journée. Les séances de nébulisation sont répétées 6 à 9 fois par jour. Un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance est nécessaire en début de traitement, cet intervalle pourra être raccourci par la suite jusqu'à un minimum de 2 heures entre les séances [65].

2.3.2.2.4. Mécanismes d'interactions médicamenteuses

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses des dérivés de la prostacycline.

Source : Thésaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Dérivés de la prostacycline	Effet de l'interaction
Anagrelide	AssDec	Majoration des évènements hémorragiques
Anticoagulants oraux	APEC	
Défibrotide	AssDec	
Héparines	APEC	
Thrombolytiques	APEC	

Les dérivés de la prostacycline inhibent l'agrégation plaquettaire. Compte tenu de cet effet, leur association avec des anticoagulants ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (aspirine, AINS, ticlopidine, clopidogrel, antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa) peut majorer le risque hémorragique. Une surveillance accrue est donc recommandée.

Le risque d'hypotension est majoré lors de l'administration d'autres agents vasodilatateurs ou d'antihypertenseurs [66].

L'administration d'époprosténol chez un patient traité par digoxine peut entraîner une élévation des concentrations de digoxine. Cette augmentation peut être transitoire, mais ces patients devront être surveillés afin de détecter d'éventuels signes de surdosage en digoxine.

Le tréprostinil peut voir sa clairance plasmatique diminuée lors de l'administration concomitante de furosémide. Il semblerait que ces molécules aient un mécanisme de métabolisation similaire ce qui expliquerait cette interaction. Cette association est donc à prendre en compte [67].

2.3.2.2.5. Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents et très fréquents des dérivés de la prostacycline sont :

- Des céphalées
- Des bouffées vasomotrices
- Des diarrhées, nausées, vomissements
- Des éruptions cutanées
- Des douleurs de la mâchoire
- Une hypotension, des syncopes
- Des accidents hémorragiques
- Une tachycardie
- Des sensations vertigineuses
- Des œdèmes

Les syncopes et les œdèmes sont également des manifestations fréquentes de la maladie. Une augmentation de ces événements doit faire évoquer une aggravation de la maladie, un manque d'efficacité du traitement ou encore un surdosage en dérivés de la prostacycline.

Les effets indésirables spécifiques au Flolan[®] sont des douleurs au point d'injection, un sepsis ou une septicémie liée au système d'administration. En effet des infections sur cathéter ont été rapportées. On peut également retrouver un érythème local au niveau du site de perfusion.

Remodulin[®] peut également entraîner des effets indésirables tels que des douleurs au site d'injection ou une réaction locale due à la perfusion sous-cutanée.

Les effets indésirables spécifiques à Ventavis[®] sont également liés à son système d'administration qui se fait par nébulisation. Les effets indésirables très fréquemment observés sont une gêne ou une douleur thoracique et une toux. Une dyspnée, des douleurs et irritations laryngopharyngées et des irritations de la bouche et de la langue sont fréquemment rapportées. De plus l'inhalation de Ventavis[®] peut entraîner un bronchospasme qui peut engager le pronostic vital.

➤ Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi de Flolan® concernent essentiellement la préparation de la solution, son administration et l'entretien du cathéter. La préparation de la solution doit être effectuée de manière stérile. Le patient devra également maîtriser l'utilisation de la pompe pour perfusion ambulatoire.

Il en est de même pour Remodulin® qui est administré en perfusion sous-cutanée continue par l'intermédiaire d'une pompe pour perfusion ambulatoire. Le patient devra avoir à disposition une pompe de secours afin d'éviter des interruptions de traitement qui pourraient être dues au mauvais fonctionnement du matériel.

Ventavis® est administré à l'aide d'un nébuliseur. Un dispositif approprié doit être utilisé, en effet l'appareil doit permettre la formation de gouttelettes d'une taille optimale pour que l'administration soit bonne. La durée de nébulisation dépend de l'appareil, de la dose et de la fréquence respiratoire du patient. Pour les appareils HaloLite, Prodose et Venta-Neb et pour une fréquence respiratoire de 15 mouvements par minute la durée de nébulisation sera de 4 à 5 minutes pour une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost et de 8 à 10 minutes pour une dose de 5 microgrammes. Pour l'appareil I-Neb AAD, la durée de nébulisation sera de 3,2 minutes pour une dose de 2,5 microgrammes et 6,5 minutes pour une dose de 5 microgrammes. Ce dernier nébuliseur présente des caractéristiques légèrement différentes des autres, ainsi les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas changer sans surveillance médicale [68].

➤ Contre-indications

Flolan® et Veletri® sont contre-indiqués :

- En cas d'hypersensibilité à l'époprosténol
- Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche
- En cas de suspicion de maladie veino-occlusive ou en cas de survenue d'œdème pulmonaire lors de la mise en route du traitement.

Les contre-indications de Ventavis® sont :

- L'hypersensibilité au principe actif
- Les pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré (ulcères gastro-duodénaux, traumatismes, hémorragie intracrânienne)
- Une coronaropathie sévère ou un angor instable
- L'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents
- Une insuffisance cardiaque décompensée
- Les arythmies sévères
- Les troubles vasculaires cérébraux au cours des 3 mois précédents
- L'hypertension pulmonaire liée à la maladie veino-occlusive
- Une anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique non liés à l'hypertension pulmonaire.

Remodulin® possède les mêmes contre-indications que Ventavis®. Il est en plus contre-indiqué en cas :

- D'insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche
- D'insuffisance hépatique sévère

Une nouvelle molécule et de nouvelles voies d'administration sont en développement. Le béraprost, premier analogue de la prostacycline par voie orale, a été approuvé au Japon et en Corée du Sud. Une étude européenne et une étude américaine ont montré une amélioration de la capacité à l'exercice, mais seulement sur une courte période de 3 à 6 mois. Le traitement n'a pas montré d'effet bénéfique sur les paramètres hémodynamiques. Des essais ont été initiés pour le tréprostinil par voie inhalée et par voie orale en association à d'autres traitements de l'HTAP. Le tréprostinil par voie inhalée a été approuvé pour le traitement de l'HTAP aux Etats-Unis uniquement tandis que le tréprostinil par voie orale n'a pas encore été approuvé. Une petite étude a montré que l'iloprost par voie intraveineuse semble aussi efficace que l'époprosténol. Cette voie d'administration a été approuvée pour le traitement de l'HTAP en Nouvelle-Zélande [31].

2.3.2.3. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

2.3.2.3.1. Nature

L'endothéline agit par l'intermédiaire des récepteurs ET_A et ET_B situés au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. ET_B est également présent au niveau des cellules endothéliales. La fixation de l'endothéline au niveau de ses récepteurs entraîne une vasoconstriction et une prolifération cellulaire ce qui participe au remodelage vasculaire caractéristique de l'HTAP. Les patients atteints d'HTAP ont des taux plasmatiques d'endothéline plus élevés et on retrouve une concentration importante en endothéline dans les tissus pulmonaires de ces patients.

Des antagonistes mixtes des récepteurs de l'endothéline et des antagonistes spécifiques du récepteur A ont été développés et mis sur le marché.

Les médicaments actuellement utilisés sont le bosentan (Tracleer[®]), l'ambrisentan (Volibris[®]) et le macitentan (Opsumit[®]).

Ce sont des traitements utilisés par voie orale. Le bosentan et l'ambrisentan sont utilisés en première intention dans le traitement de l'HTAP chez des patients de classe fonctionnelle II ou III. Le macitentan est une alternative aux traitements de première intention que sont les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de phosphodiésterases.

Ces médicaments peuvent être utilisés en monothérapie ou en association à d'autres molécules.

Tableau 19 : Indications, voies d'administration, SMR et ASMR des antagonistes de l'endothéline

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
Nom commercial	Tracleer®	Volibris®	Opsumit®
Date d'AMM	2002 (extension d'indications en 2007 et 2008)	2008	2013
Indications	<p>HTAP chez les patients de classe II et III.</p> <p>Efficacité montrée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ HTAP primitive (idiopathique et familiale) ➤ HTAP associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée ➤ HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger (2007) 	<p>HTAP chez les patients de classe II et III, pour améliorer les capacités à l'effort.</p> <p>Efficacité montrée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ HTAP idiopathique ➤ HTAP associée à une collagénose systémique 	<p>HTAP chez les patients de classe II et III.</p> <p>Efficacité montrée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ HTAP idiopathique et héritable ➤ HTAP associée aux connectivites ➤ HTAP associée à des cardiopathies congénitales simples corrigées
Voie d'administration	Voie orale		
SMR	Modéré	Modéré	Modéré
ASMR	III	IV	V

2.3.2.3.2. Pharmacodynamie

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline se lient aux récepteurs de l'endothéline afin de les bloquer et ainsi empêcher la liaison de l'endothéline avec ses récepteurs qui entraîne une vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. La fixation de l'endothéline sur les récepteurs ET_B présents à la surface des cellules endothéliales entraîne une vasodilatation. Des antagonistes spécifiques de ce récepteur ont été développés. Ainsi le bosentan est un antagoniste mixte qui se lie aux récepteurs A et B de l'endothéline, bien qu'il ait une affinité 50 fois plus importante pour l'ET_A [69]. Il possède un métabolite actif qui contribue à hauteur de 10 à 20% aux effets pharmacodynamiques du médicament. L'ambrisentan est un antagoniste sélectif du récepteur A pour lequel son affinité est 4000 fois plus importante que pour le récepteur B de l'endothéline [70]. Le macitentan est un antagoniste mixte, dont la structure est proche de celle du bosentan. Son affinité pour ET_A est 50 fois plus importante que pour ET_B. Son métabolite appelé ACT-132577 est un métabolite actif qui est également un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline dont l'affinité pour ET_A est 16 fois plus importante que pour ET_B [71].

La première étude concernant le bosentan était une étude de phase II concernant 32 patients atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une sclérodémie en classe fonctionnelle III sur une durée de 12 semaines. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée contre placebo. Le critère principal d'évaluation était la tolérance à l'effort estimée par le test de marche de 6 minutes. Les critères secondaires étaient des critères hémodynamiques et fonctionnels (classe fonctionnelle NYHA). Tous ces paramètres étaient améliorés à la fin de l'étude avec notamment une amélioration de 70 mètres au test de marche de 6 minutes pour le groupe traité par bosentan et un passage de la classe fonctionnelle III à la classe II pour 49% des patients du groupe bosentan tandis que 51% restaient à la classe III [72].

Secondairement une étude contrôlée de phase III chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite a été réalisée (étude BREATHE-1) [73]. Cette étude a permis l'évaluation de la capacité à l'effort chez un plus grand nombre de patients et avec 2 dosages différents. Elle était effectuée en double aveugle, versus placebo. Le groupe traité par bosentan recevait pendant 4 semaines 62,5 mg de bosentan deux fois par jour puis une partie de ce groupe recevait 125 mg deux fois par jour et l'autre groupe recevait 250 mg deux fois par jour pendant au moins 12 semaines. 90% des patients étaient en classe fonctionnelle III au début de l'étude. Les paramètres évalués étaient la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, un index de dyspnée calculé (index de Borg selon une

échelle allant de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale)), le changement de classe fonctionnelle et le temps avant dégradation clinique.

Tableau 20 : Résultats de l'étude BREATHE-1 concernant le test de marche de 6 minutes et l'amélioration de classe fonctionnelle après 16 semaines de traitement.

	Groupe placebo	Groupe 125 mg 2 fois / jour	Groupe 250 mg 2 fois / jour
Amélioration au test de marche des 6 minutes	- 8 mètres	+36 mètres	
% de patients qui passent de la classe III à la classe II	22%	38%	34%
% de patients qui passent de la classe III à la classe I	0%	3%	1%

Le nombre et le type d'effets indésirables étaient quasiment les mêmes dans les groupes traités par bosentan sauf la toxicité hépatique que l'on a retrouvée plus souvent chez les patients recevant 250 mg deux fois par jour que chez les patients recevant 125 mg deux fois par jour.

Le bosentan a donc permis une amélioration significative des capacités à l'effort et une augmentation du délai d'aggravation clinique chez des patients atteints d'HTAP.

L'étude EARLY [74], de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo est l'étude qui a permis le développement clinique du bosentan et son autorisation de mise sur le marché. L'étude s'est déroulée sur 6 mois, elle incluait 185 patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II.

Les critères principaux de jugement étaient les résistances vasculaires périphériques au repos et le périmètre de marche au test de marche des 6 minutes. Après 6 mois, si une différence significative était observée au niveau des résistances vasculaires périphériques, on évaluait alors les résultats au test de marche des 6 minutes. Une différence de 19,1 mètres a été trouvée entre les deux groupes. Cependant cette différence n'est pas

significative et elle est inférieure au seuil considéré comme cliniquement pertinent de 35 mètres.

Néanmoins une différence significative a été observée pour d'autres paramètres :

- Le délai d'aggravation clinique : une aggravation clinique observée chez 14% des patients du groupe placebo contre 3% du groupe traité par bosentan
- La détérioration de la classe fonctionnelle : 12 patients sont passé de la classe III à IV dans le groupe placebo contre 3 patients dans le groupe bosentan
- L'amélioration de la qualité de vie : une amélioration de la qualité de vie a été observée chez 57% des patients du groupe bosentan et 38% dans le groupe placebo

Dans le groupe placebo, la survenue d'effets indésirables a concerné 65,2% des patients alors que dans le groupe traité par bosentan 69,9% des patients ont été concernés.

Une différence statistiquement significative a été observée dans le groupe de patients traités par bosentan sur le délai d'aggravation clinique. Un des objectifs des traitements de l'HTAP est la prévention de la détérioration clinique. Le rapport efficacité / effets indésirables du bosentan a été déterminé comme important en 2002. Il a été réévalué en 2011 et déterminé comme modéré.

En ce qui concerne l'utilisation du bosentan chez les enfants, des études de pharmacocinétique ont montré une équivalence de l'aire sous la courbe après administration de bosentan chez des enfants de 2 à 12 ans et chez des adultes. Ces études ont par ailleurs permis de montrer que le bosentan était globalement bien toléré chez les enfants. Les comprimés utilisés sont dispersibles, quadrisécables, dosés à 32mg et la posologie recommandée est de 2mg/kg 2 fois par jour.

L'ambrisentan a été évalué grâce à deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et versus placebo (ARIES 1 et ARIES 2) [75]. Ces études ont permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ambrisentan sur la capacité à l'effort chez des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II et III. Le total de patients inclus dans ces études était de 393.

Le critère principal de jugement était l'amélioration du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement (**Tableau 21**). Dans l'étude ARIES 1 deux groupes sont traités par ambrisentan (5mg et 10mg) et sont comparés à un groupe placebo. Dans l'étude ARIES 2 il y a également deux groupes (2,5 et 5mg) comparés à un groupe placebo.

Les critères secondaires étaient le délai d'aggravation clinique, le changement de classe fonctionnelle, l'index de dyspnée de Borg, la qualité de vie.

Tableau 21 : Résultats des études ARIES 1 et 2 concernant l'amélioration au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement

	ARIES 1			ARIES 2		
	placebo	5 mg	10 mg	placebo	2,5 mg	5 mg
Amélioration au test de marche de 6 minutes (en mètres)	-7,8	+22,8	+43,6	-10,1	+22,2	+49,4
Amélioration moyenne par rapport au placebo (en mètres)		+30,6	+51,4		+32,3	+59,4

Après 12 semaines de traitement par ambrisentan, une amélioration du critère principal a été observée dans tous les groupes traités bien que celle-ci soit modérée. En ce qui concerne les critères secondaires, l'étude ARIES 1 n'a montré aucune amélioration significative dans les groupes traités par ambrisentan par rapport au groupe placebo. Dans l'étude ARIES 2, une amélioration statistiquement significative a été constatée pour les critères secondaires sauf pour l'amélioration de la classe fonctionnelle.

Dans ces études aucun critère hémodynamique n'était évalué et l'efficacité chez les patients de classe fonctionnelle II n'a pas été formellement démontrée.

Le profil de tolérance de l'ambrisentan est semblable à celui du bosentan, mais l'ambrisentan n'a pas présenté d'hépatotoxicité.

Compte tenu de la sévérité de la maladie et des thérapeutiques disponibles, l'ambrisentan (5 et 10mg) a obtenu une AMM avec un service médical rendu important. Le SMR a été réévalué en 2011 et déterminé comme modéré. L'amélioration du service médical rendu était de V par manque d'études comparatives. Il est actuellement de IV suite à la réévaluation de 2011 [76].

Le macitentan a été évalué dans une étude de phase III (étude SERAPHIN) [77] randomisée en double aveugle comparant les dosages 3 mg et 10 mg versus placebo. Cette étude incluait 742 patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II à IV et pendant en moyenne 96 semaines. Le critère principal de jugement était un critère combiné concernant la survenue du premier évènement de morbi-mortalité parmi les suivants :

- Décès ou effets indésirables entraînant le décès dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement
- Atrioseptostomie ou hospitalisation pour atrioseptostomie
- Transplantation pulmonaire ou hospitalisation pour transplantation pulmonaire
- Instauration d'un traitement par prostanoloïde IV ou sous-cutané (époprosténol, tréprosténol) ou hospitalisation pour l'initiation de ces traitements
- Aggravation de l'HTAP, définie par la survenue des 3 évènements suivants
 - Diminution d'au moins 15 % du périmètre de marche au test de 6 minutes
 - Aggravation des symptômes de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle ou absence d'amélioration, apparition ou aggravation des signes d'insuffisance cardiaque droite ne répondant pas à un traitement diurétique optimisé)
 - Nécessité d'un nouveau traitement de l'HTAP : prostanoloïdes ou inhibiteur de la phosphodiesterase par voie orale, antagonistes des récepteurs de l'endothéline après arrêt des traitements de l'étude, diurétique IV.

Tableau 22 : Résultats de l'étude SERAPHIN

	3 mg	10 mg	Placebo
Critère principal : nombre d'évènements	38%	31,4%	46,4%
Décès	8,4%	6,6%	6,8%
Aggravation de l'HTAP	28,8%	24,4%	37,2%

Une réduction significative de survenue du premier évènement de morbi-mortalité est constatée. Néanmoins cette réduction n'est pas significative pour le groupe traité par 3 mg de macitentan. C'est essentiellement le critère d'aggravation de l'HTAP qui est concerné avec une diminution de cette aggravation chez les patients traités par macitentan par rapport aux patients sous placebo. Il n'y a pas de différence significative quant à la mortalité.

Cette étude a permis la mise sur le marché d'Opsumit® en tant qu'alternative aux traitements symptomatiques de première intention actuellement disponibles (autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteurs de la phosphodiesterase). Il est utilisé chez des patients en classe fonctionnelle II ou III, en monothérapie ou en association thérapeutique.

2.3.2.3.3. Pharmacocinétique

Tableau 23 : Propriétés pharmacocinétiques des antagonistes des récepteurs de l'endothéline

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
Demi-vie	7 heures	15 heures	16 heures
Liaison protéique	98%	99%	99%
Métabolisme	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Élimination	Fèces	Fèces	50 % urine 24 % fèces

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline présentent une demi-vie suffisante pour permettre une seule administration par jour. Leur liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 98%, la protéine concernée est essentiellement l'albumine. Leur métabolisation se fait au niveau hépatique et est médiée par les cytochromes P450. Le bosentan est métabolisé plus particulièrement par les CYP 2C9 et 3A4 dont il est inducteur enzymatique. L'ambrisentan est métabolisé par des UGT (uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferases) et par les CYP3A et CYP2C19 ; quant au macitentan il est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 [78] [69].

2.3.2.3.4. Mécanismes d'interactions médicamenteuses

Tableau 24 : Interactions médicamenteuses du bosentan

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Bosentan	Effet de l'interaction
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	AssDec	Diminution des concentrations plasmatiques de bosentan
Antivitamines K	PE	Augmentation du métabolisme hépatique des antivitamines K → diminution de leur concentration
Ciclosporine	CI	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine et augmentation des concentrations de bosentan
Estroprogestatifs contraceptifs	PE	Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de la molécule
Progestatifs contraceptifs	PE	
Glibenclamide	PE	Diminution des concentrations de glibenclamide
Rifampicine	AssDec	Diminution des concentrations plasmatiques de bosentan

Les interactions médicamenteuses concernant le bosentan sont dues à son effet inducteur enzymatique sur les CYP2C9 et CYP3A4.

Le bosentan aurait une interaction avec les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (sildenafil et tadalafil) qui sont métabolisés par le CYP3A4. L'association du bosentan à l'un de ces médicaments entraînerait une diminution de leur concentration et une augmentation de la concentration de bosentan [79].

Tableau 25 : Interactions médicamenteuses de l'ambrisentan

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Ambrisentan	Effet de l'interaction
Ciclosporine	APEC	Augmentation des concentrations d'ambrisentan avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées)

Tableau 26 : Interactions médicamenteuses du macitentan

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	Macitentan	Effet de l'interaction
Inducteurs enzymatiques	AssDec	Augmentation du métabolisme du macitentan → diminution de ses concentrations
Millepertuis	AssDec	

2.3.2.3.5. Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

➤ Effets indésirables

Tableau 27 : Effets indésirables des antagonistes des récepteurs de l'endothéline

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
Troubles hématologiques	Anémie Thrombocytopénie Neutropénie, leucopénie	Anémie	Anémie
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité Anaphylaxie / angioedème	Hypersensibilité	hypersensibilité
Troubles du système nerveux	Céphalées Syncope	Céphalées Vertiges	Céphalées

Affections oculaires		Vision floue, troubles visuels	
Troubles cardiaques	Palpitations	Insuffisance cardiaque palpitations	
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices Hypotension	Hypotension Bouffées vasomotrices Syncope	Hypotension
Troubles respiratoires, thoracique et médiastinaux	Congestion nasale	Epistaxis Dyspnée Congestion des voies respiratoires hautes, sinusite, rhinopharyngite, rhinite	Congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	Reflux gastro-oesophagien Diarrhées	Nausées, vomissements, diarrhées Douleurs abdominales Constipation	
Troubles hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique	Elévation des transaminases Atteinte hépatique Hépatite auto-immune	
Infections			Rhinopharyngite Bronchite Pharyngite Syndrome grippal Infections urinaires
Affection de la peau et du tissu	Erythème		

Troubles généraux	Œdèmes, hydrosodée	rétenion	Œdèmes périphériques, rétention hydrique	Œdèmes et rétention hydrique
			Douleur / gêne thoracique Asthénie Fatigue	

Les effets indésirables en « gras » sont les effets les plus fréquents, qui touchent plus d'un patient sur dix.

➤ Précautions d'emploi

Une surveillance des patients doit être effectuée régulièrement par le dosage des transaminases hépatiques, de l'hémoglobine et par la réalisation de tests de grossesse (**Figure 8**).

Une augmentation des transaminases hépatiques est associée à une HTAP et à l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Leur utilisation est déconseillée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée. Avant toute initiation de traitement un dosage des transaminases sera effectué puis un suivi mensuel permettra d'évaluer une augmentation des transaminases, du taux de bilirubine associée ou des signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique (ictère, nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales) qui entraîneront l'arrêt du traitement. Le traitement pourra être réintroduit si les taux sériques de transaminases se normalisent. Dans le cas de signes évocateurs d'une atteinte hépatique, le bosentan devra être interrompu et ne devra pas être réintroduit.

Le traitement par antagonistes des récepteurs de l'endothéline a été associé à une diminution du taux d'hémoglobine et des cas d'anémies nécessitant des transfusions sanguines. Un contrôle du taux d'hémoglobine doit être effectué avant l'instauration du traitement puis périodiquement pendant toute la durée du traitement. Pour le bosentan, les contrôles seront effectués tous les mois pendant 4 mois puis tous les trimestres.

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ne seront instaurés chez les femmes en âge de procréer qu'après vérification de l'absence de grossesse. Les femmes en âge de procréer devront être informées quant aux risques de la grossesse associée à un traitement par antagonistes des récepteurs de l'endothéline. De plus il existe un fort risque d'aggravation de l'HTAP pour les femmes enceintes. Les médicaments de cette classe médicamenteuse sont tératogènes, et donc contre-indiqués chez les femmes enceintes.

Un test de grossesse doit être pratiqué avant l'initiation du traitement puis tous les mois. Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception fiable [80] [81] [82].

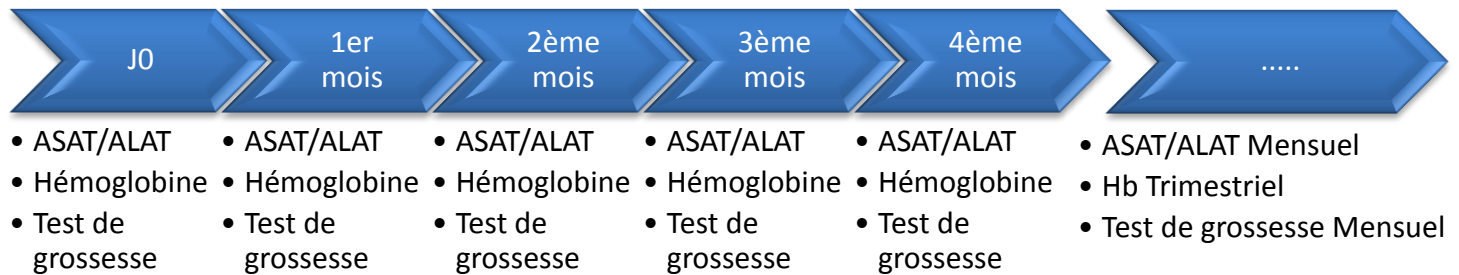


Figure 8 : Surveillance et suivi des antagonistes des récepteurs de l'endothéline

➤ Contre-indications

Les contre-indications des antagonistes des récepteurs de l'endothéline sont :

- L'hypersensibilité au principe actif ou à un excipient
- Des taux sériques de transaminases (ALAT ou ASAT) supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale.
- La grossesse
- Les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode fiable de contraception
- L'allaitement (pour l'ambrisentan et le macitentan)
- Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (macitentan et ambrisentan) ou une insuffisance hépatique modérée (bosentan)

2.3.2.4. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE5)

2.3.2.4.1. Nature

Dans l'HTAP on observe une diminution du monoxyde d'azote ce qui entraine une diminution de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). De plus les phosphodiésterase de type 5 (PDE5) sont des enzymes qui dégradent le GMPc au niveau pulmonaire et il semblerait que leur expression soit augmentée chez les patients atteints d'HTAP [83].

Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 permettent donc une augmentation de la concentration intracellulaire en GMPc qui permet la relaxation du muscle lisse vasculaire et donc une vasodilatation des vaisseaux pulmonaires. Les IPDE5 auraient également un effet antiprolifératif qui lutterait contre le remodelage vasculaire [84].

Cette classe médicamenteuse, d'abord utilisée dans le traitement de la dysfonction érectile, possède deux représentants utilisés dans le traitement de l'HTAP : le sildénafil (Revatio®) et le tadalafil (Adcirca®). Ce sont des traitements de première intention utilisés chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III. Ils sont utilisés par voie orale sous forme de comprimés. Il existe une forme de suspension buvable pour Revatio®.

Tableau 28 : Indications, voies d'administration, SMR et ASMR des inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5

	Sildénafil	Tadalafil
Nom commercial	Revatio®	Adcirca®
Date d'AMM	2005 (extension d'indication en 2011)	2009
Indications	Traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle II ou III afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite	
Extension d'indication	Traitement de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans (HTAP idiopathique et HTAP associée à une cardiopathie congénitale)	

Voie d'administration	Orale	Orale
SMR	Modéré	Modéré
ASMR	IV (V dans l'indication pédiatrique)	IV

2.3.2.4.2. Pharmacodynamie

Revatio® a été mis sur le marché suite à une étude de phase III, contrôlée versus placebo, en double aveugle, qui a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sildénafil chez 277 patients pendant 12 semaines. Le sildénafil a été ajouté au traitement de fond des patients (anticoagulants, digoxine, inhibiteurs calciques, diurétiques, oxygène). Quatre groupes ont été fait : un groupe placebo, un groupe traité avec 20 mg de sildénafil 3 fois par jour, un groupe traité avec 40 mg de sildénafil 3 fois par jour et un dernier groupe traité avec 80 mg de sildénafil 3 fois par jour. Le critère principal de jugement était la distance de marche parcourue au test de 6 minutes.

Après 12 semaines de traitement, l'augmentation, corrigée par rapport au placebo, était de 45 mètres pour le groupe 20 mg, 46 mètres pour le groupe 40 mg et 50 mètres pour le groupe 80 mg. Cette amélioration au test de marche a été constatée dès la 4^{ème} semaine de traitement et elle était toujours la même après 12 semaines. De plus il a été constaté une diminution significative de la pression artérielle pulmonaire par rapport aux patients sous placebo.

Cette étude a donc montré une amélioration au niveau hémodynamique et concernant la capacité à l'exercice pour les patients en classe II ou III traités par sildénafil. Les effets secondaires étaient mineurs (flushs, troubles digestifs, diarrhées).

Parmi ces patients, 222 ont continué le traitement par sildénafil à la dose de 80 mg 3 fois par jour pendant 1 an. L'amélioration au test de marche était maintenue (+51 mètres). Cependant la dose recommandée est de 20 mg 3 fois par jour et aucune étude n'a permis d'évaluer l'efficacité du sildénafil à plus long terme [85].

Le tadalafil (Adcirca®) a été évalué dans une étude de phase III contrôlée versus placebo, en double aveugle incluant 406 patients [86]. Les patients du groupe traité par tadalafil et dont les résultats ont été utilisés pour l'AMM prenaient 40 mg en une prise par jour.

Le critère principal de jugement était le périmètre de marche au test de 6 minutes après 16 semaines de traitement. Les critères secondaires de jugement évalués étaient le changement de classe fonctionnelle, le délai d'aggravation clinique et l'index de dyspnée de Borg.

Dans cette étude 53% des patients étaient traités par bosentan.

Une amélioration au test de marche de 6 minutes a été constatée avec une différence moyenne de 26 mètres entre le groupe traité par tadalafil et le groupe placebo. Cette différence est statistiquement significative bien qu'inférieure au seuil de 35 mètres considéré comme cliniquement pertinent. Si l'on compare les patients traités par l'association tadalafil et bosentan et les patients traités uniquement par tadalafil, on observe une amélioration du périmètre de marche de 17 mètres et de 39 mètres respectivement. Ces résultats sont à interpréter avec précaution car les patients traités par bosentan avaient un meilleur état fonctionnel et un périmètre de marche plus élevé que les autres patients à l'inclusion.

Aucune différence concernant la classe fonctionnelle et l'index de dyspnée de Borg n'a été observée. Cependant la qualité de vie des patients a été significativement améliorée.

Le tadalafil représente donc un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique et l'HTAP associée à une connectivite chez les patients de classe fonctionnelle II et III.

2.3.2.4.3. Pharmacocinétique

La prise de nourriture ralentit l'absorption du sildénafil avec une concentration maximale (Cmax) atteinte une heure plus tard et réduite de 29% alors que l'absorption du tadalafil n'est pas modifiée en présence de nourriture. Les IPDE5 sont très fortement liés aux protéines plasmatiques. Le métabolite principal du sildénafil est pharmacologiquement actif ; celui du tadalafil ne l'est pas. La courte demi-vie du sildénafil explique la nécessité d'une prise 3 fois par jour alors que le tadalafil a l'avantage d'une seule prise quotidienne grâce à sa demi-vie plus longue (**Tableau 29**) [87] [88].

Tableau 29 : Propriétés pharmacocinétiques des IPDE5

	Sildénafil	Tadalafil
Demi-vie	3 à 5 heures	15 à 17 heures
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	96	94
Métabolisation	Hépatique : Cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2C9)	Hépatique : Cytochrome P450 (CYP3A4)
Élimination	Fécale (80%) et urinaire (13%)	Fécale (61%) et urinaire (36%)

2.3.2.4.4. Mécanisme d'interactions médicamenteuses

Le principal risque avec les IPDE5 est l'augmentation de leurs concentrations lors d'une interaction médicamenteuse, ce qui entraînerait une augmentation du risque d'hypotension orthostatique (**Tableau 30**).

Tableau 30 : Interactions médicamenteuses des IPDE5

Source : Thesaurus des interactions médicamenteuses [49]

	IPDE5	Interaction
Alpha-bloquants	AssDec avec la doxazosine	Risque d'hypotension orthostatique
	PE avec les autres alpha-bloquants	
Clarithromycine	PE	Augmentation des concentrations de l'IPDE5 avec risque d'hypotension
Erythromycine	PE	
Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	CI	

Itraconazole	AssDec avec le tadalafil	Augmentation des concentrations de l'IPDE5 avec risque d'hypotension
Ketoconazole		
Télaprevir	CI	
Télithromycine	PE	
Dérivés nitrés et apparentés	CI	Risque d'hypotension important (effet synergique)
Riociguat	CI	

2.3.2.4.5. Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents des IPDE5 sont souvent liés à la vasodilatation : céphalées, migraines, rougeurs de la face, épistaxis, hypotension (**Tableau 31**).

Tableau 31 : Effets indésirables des IPDE5

	Sildénafil	Tadalafil
Infections	Cellulite, grippe, sinusite	
Troubles hématologiques	Anémie	
Troubles du métabolisme	Rétention hydrique	
Troubles du système nerveux	Céphalées Migraines, tremblements, paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie	Céphalées Syncope, migraines Accident vasculaire cérébral

Troubles oculaires	Troubles de la vision, hémorragie rétinienne, photophobie, irritation oculaire Baisse de l'acuité visuelle	Vision trouble
Troubles de l'oreille	Vertiges, surdité brutale	Acouphènes
Troubles vasculaires	Rougeurs de la face Hypotension	Bouffées vasomotrices Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Bronchite, épistaxis, rhinite, toux, congestion nasale	Inflammation du nasopharynx Epistaxis
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, dyspepsie Gastrite, reflux gastro-œsophagien, sécheresse buccale, ballonnement	Nausées, dyspepsie Vomissements, reflux gastro-œsophagien
Troubles cutanés et sous-cutanés	Alopécie, érythème, sueurs nocturnes	Rash
Troubles musculo-squelettiques	Douleurs des membres Myalgie, douleurs dorsales	Douleurs des membres, myalgies, douleurs dorsales
Troubles des fonctions des organes de reproduction	Priapisme, érection prolongée	Priapisme
Troubles généraux	Fièvre	Œdème facial
Affections cardiaques		Palpitations

Les effets indésirables les plus fréquents sont en « gras ».

➤ Contre-indications

Revatio® et Adcirca® sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. De plus, à cause du manque d'études réalisées et par précaution, Revatio® est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, d'hypotension sévère à l'initiation (<90/50 mmHg).

Adcirca® est également contre-indiqué en cas d'infarctus du myocarde récent et d'hypotension sévère [89] [90].

Le vardenafil est actuellement à l'étude. Une étude randomisée et contrôlée a montré des résultats favorables sur la capacité à l'exercice, l'hémodynamique et le délai d'aggravation clinique. Il n'a pas encore été approuvé pour le traitement de l'HTAP.

2.3.2.5. Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

2.3.2.5.1. Nature

Le NO agit sur les cellules musculaires lisses en entraînant une vasodilatation par l'augmentation du GMPc via l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs). L'enzyme responsable de la production de NO, la NOS, est réduite dans les poumons des patients atteints d'HTAP.

Le NO joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre entre la ventilation et la perfusion. En effet, la formation du NO est diminuée dans les régions de basse ventilation favorisant une vasoconstriction alors qu'elle est augmentée dans les régions de haute ventilation entraînant une vasodilatation. Cette différence permet de diriger le flux sanguin vers les zones les mieux ventilées. Les vasodilatateurs non sélectifs tels que les analogues de la prostacycline et antagonistes des récepteurs de l'endothéline peuvent modifier l'équilibre entre ventilation et perfusion et aggraver l'hypoxémie dans certaines circonstances.

Les IPDE5 qui permettent une augmentation du GMPc sont dépendants des concentrations en NO. Une diminution des concentrations en NO peut engendrer une diminution de l'efficacité des IPDE5.

La GCs se présente sous deux formes : une forme oxydée et une forme réduite. Le NO se fixe uniquement sur la forme réduite.

Les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble agissent selon deux mécanismes :

- Ils agissent en synergie avec le NO. Ils stabilisent la liaison du NO avec la GCs et permettent donc une augmentation de son activité même en cas de faibles concentrations en NO. Cependant cela dépend de la présence de la forme réduite de la GCs
- Ils se lient à la GCs sous forme oxydée et augmentent son activité indépendamment de la présence de NO [91] [92].

Le riociguat, premier stimulateur de la guanylate cyclase soluble, a été mis sur le marché en France en 2014.

	Riociguat
Nom commercial	Adempas®
Date d'AMM	Mars 2014
Indication	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, il est indiqué chez les patients adultes présentant une HTAP en classe fonctionnelle II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. ➤ Adempas est indiqué chez les patients en classe fonctionnelle II à III présentant <ul style="list-style-type: none"> ○ Une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable ○ Une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical dans le but d'améliorer la capacité à l'effort
Voie d'administration	Orale (comprimés)
SMR	Modéré
ASMR	V dans l'HTAP et IV dans l'HTP-TEC

2.3.2.5.2. Pharmacodynamie

L'étude PATENT-1 [93] a permis d'évaluer l'efficacité du riociguat par comparaison entre une dose de 1,5 mg 3 fois par jour, une dose de 2,5 mg 3 fois par jour et un placebo. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle. Les 443 patients inclus pouvaient être déjà traités ou non par analogue de la prostacycline ou par des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. La durée de l'étude était de 12 semaines avec une phase d'adaptation posologique de 8 semaines en fonction de la pression artérielle systolique périphérique puis une phase d'entretien de 4 semaines. Le critère principal de jugement était le périmètre de marche au test de 6 minutes après 12 semaines de traitement.

Les résultats montrent une amélioration de 29,6 mètres pour le groupe 2,5 mg et de 31,1 mètres pour le groupe 1,5 mg. Dans le groupe placebo, on a constaté une diminution de 5,6 mètres en moyenne par rapport aux données à l'inclusion.

La pression artérielle pulmonaire et le débit cardiaque ont été améliorés. Les résistances vasculaires ont été diminuées de 223 dyn.sec.cm⁻⁵ dans le groupe 2,5 mg contre 9 dyn.sec.cm⁻⁵ dans le groupe placebo. Des bénéfices ont été observés concernant les niveaux de NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), la classe fonctionnelle de la NYHA et le score de dyspnée de Borg. Les événements indiquant une détérioration clinique ont été plus nombreux dans le groupe placebo que dans les groupes traités par riociguat.

Cette étude a donc montré une amélioration significative de la capacité à l'exercice chez les patients traités par riociguat ainsi que des bénéfices concernant des paramètres hémodynamiques, la classe fonctionnelle et le délai d'aggravation clinique.

2.3.2.5.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité du riociguat est de 94%. Il est rapidement absorbé et la Cmax est atteinte en 1 à 1,5 heures après la prise. La prise d'aliment avec la prise du riociguat entraîne une diminution de 35% de la Cmax.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95%.

La métabolisation du riociguat est essentiellement hépatique par l'intermédiaire des cytochromes CYP1A1, CYP3A4, CYP2J2 et CYP2C8. Le riociguat n'interagit que très faiblement avec les enzymes et les transporteurs, son potentiel d'interactions est donc très faible [94].

Le CYP1A1 est très fortement induit par la fumée de cigarette. Une adaptation posologique pourra être nécessaire chez les fumeurs.

Le riociguat est éliminé par voie rénale (33 à 45%) et par voie fécale (48 à 59%).

Sa demi-vie est d'environ 7h chez les sujets sains et 12h chez les patients à cause d'une altération de l'élimination chez les patients atteints d'HTAP qui ont une clairance systémique plus faible [95].

2.3.2.5.4. Mécanisme d'interactions médicamenteuses

Les interactions concernant le riociguat sont peu nombreuses, mais certaines associations sont contre-indiquées. Ainsi l'association du riociguat et des dérivés nitrés est contre-indiquée à cause d'un effet synergique qui augmente fortement le risque d'hypotension. Il en est de même pour l'association du riociguat et des IPDE5.

L'association du riociguat avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée à cause du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du riociguat par diminution de sa métabolisation hépatique.

Les inducteurs du CYP3A4 tels que le bosentan peuvent entraîner une augmentation des concentrations de riociguat.

Les antiacides (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) diminuent l'absorption du riociguat, ils devront donc être pris 2 heures avant ou 1 heure après la prise de riociguat [96].

Des études [94] ont été menées concernant l'association du riociguat avec l'aspirine et la warfarine. Ces études n'ont pas montré d'interaction entre le riociguat et ces médicaments.

2.3.2.5.5. Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des sensations vertigineuses, des céphalées, une dyspepsie, des diarrhées, des nausées, des vomissements et des œdèmes périphériques. La plupart de ces effets sont liés à l'effet relaxant du riociguat sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal.

Des hémorragies pulmonaires graves, parfois à pronostic fatal, ont été observées de manière peu fréquente [97].

➤ Précautions d'emploi

Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs. Une adaptation posologique pourra être nécessaire chez les patients qui commencent ou arrêtent de fumer.

La nourriture diminue également les concentrations plasmatiques de riociguat, il est donc conseillé de toujours garder le même moment de prise, que ce soit pendant ou en dehors des repas.

➤ Contre-indications

L'utilisation de riociguat est contre-indiquée pendant la grossesse. Une toxicité sur la reproduction et un passage placentaire ont été mis en évidence chez l'animal.

Elle est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients et en cas de pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg à l'initiation du traitement [97].

2.3.3. Traitements combinés

Les traitements combinés consistent en l'association de molécules dont les mécanismes d'action sont différents (**Figure 9**). Ainsi on peut associer 2 ou 3 classes médicamenteuses afin d'essayer d'obtenir une amélioration de l'état de santé des patients par l'augmentation des effets bénéfiques des médicaments. Le rapport bénéfice/risque devra être évalué afin d'éviter une addition d'effets indésirables. Les effets indésirables de ces classes thérapeutiques sont essentiellement liés à leur effet vasodilatateur et risquent de s'additionner.

Les traitements combinés peuvent être instaurés d'emblée ou après échec d'une monothérapie.

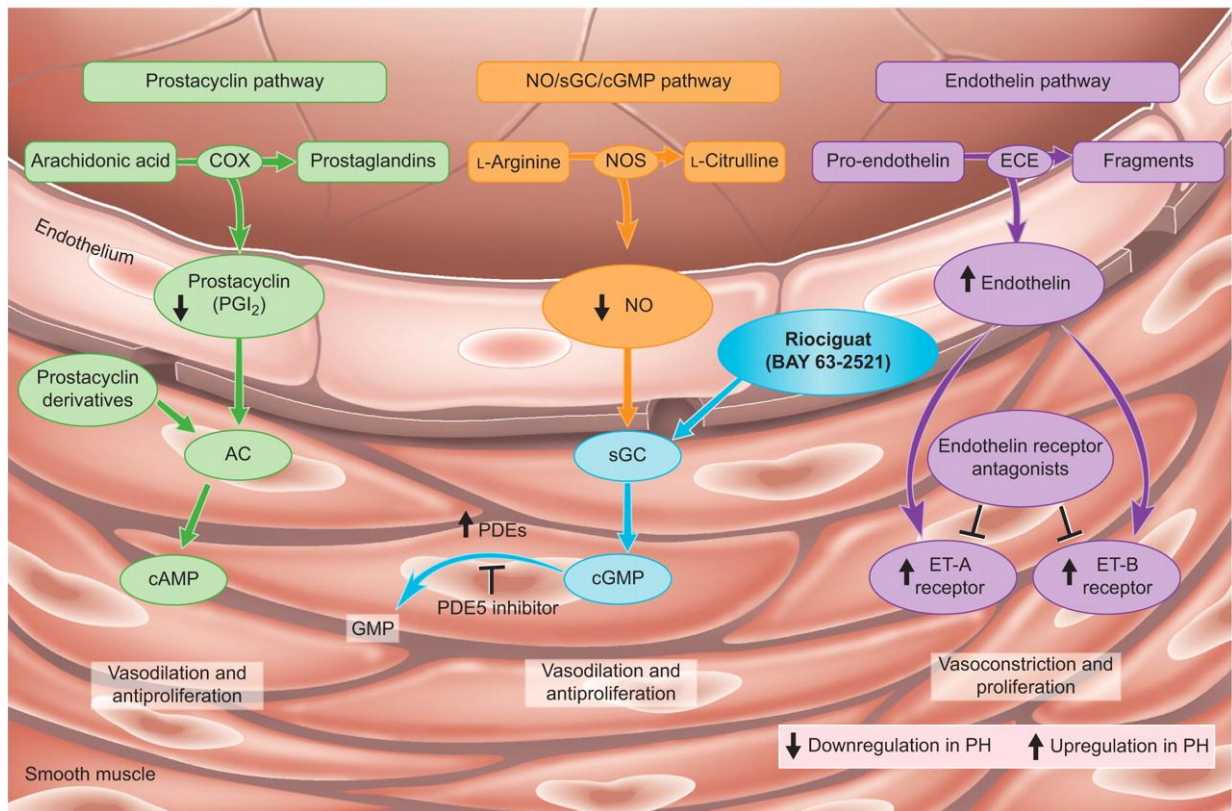


Figure 9 : Voies de signalisation sur lesquelles agissent les principaux traitements spécifiques de l'HTAP

Source : European Respiratory Review [91]

Les recommandations de la société européenne de cardiologie proviennent des résultats d'essais qui ont permis de tester les combinaisons thérapeutiques. Les premières études ont montré des résultats différents, certaines études montrant une amélioration du critère évalué (PACES, TRIUMPH...) et d'autres non (COMBI, FREEDOM-C, STEP...). Plus récemment, des études réalisées à plus long terme et sur un plus grand nombre de patients ont montré l'intérêt de l'association de différentes classes thérapeutiques (étude SERAPHIN) [52].

Ainsi des recommandations de classe I et de niveau B ont été émises concernant les associations macitentan/sildenafil et riociguat/bosentan chez les patients de classe fonctionnelle II ou III et sildenafil/époprosténol chez des patients de classe fonctionnelle III. Les autres associations de traitement, en bithérapie ou trithérapie, ont bénéficié de recommandations de classe IIa ou IIb et de niveau B ou C sauf l'association du riociguat avec un IPDE5 qui est de classe III et de niveau B indiquant que cette association ne serait ni utile ni efficace et pourrait être nocive dans certains cas [3]. Ceci s'explique facilement par le mode d'action de ces médicaments qui agissent tous les deux sur la voie du NO.

Ces associations de traitements, utilisées en cas d'échec de monothérapie, sont encore à l'étude. Il sera important de déterminer le choix des molécules utilisées ainsi que le moment optimal pour débiter le traitement.

2.3.4. Traitements chirurgicaux

2.3.4.1. L'atrioseptostomie

L'atrioseptostomie est pratiquée chez des patients très sévèrement atteints et plus particulièrement chez les patients en attente d'une transplantation pulmonaire continuant de se dégrader malgré le traitement médicamenteux. Elle consiste en la création d'un shunt droit-gauche, c'est-à-dire la formation d'une communication intracardiaque entre les oreillettes. Cela entraîne une diminution de la pression auriculaire droite et une diminution de la tension du ventricule droit. Cette méthode est cependant dangereuse avec une mortalité à une semaine de 14% [52].

2.3.4.2. La transplantation

L'ultime recours est la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. Un ou deux poumons peuvent être transplantés, même si la transplantation bipulmonaire est la plus recommandée car elle entraîne moins de complications post-opératoires.

La survie après transplantation pulmonaire est de 80% à 1 an et 60% à 5 ans. Les infections sont responsables des décès à court terme alors que les rejets pulmonaires chroniques sont majoritairement responsables des décès à plus long terme.

La transplantation pulmonaire est réservée aux sujets jeunes (< 55 - 60 ans) présentant une HTAP sévère [52] [98].

2.4. Accompagnement des patients

La prise en charge des patients atteints d'HTAP doit être multiple et l'apparition ou l'évolution de la maladie nécessitent des modifications du mode de vie et un suivi sur les plans physiques et psychologiques.

Des outils de dialogue sous forme de livrets [99] [100] sont mis à disposition des patients et des aidants familiaux par une association de patients. Ces livrets leur permettent de rassembler leurs sentiments et réflexions afin de pouvoir en parler plus facilement avec les équipes de soins, leurs proches ou les équipes d'associations de patients. Ils donnent également des informations concernant la maladie et son impact sur le plan social et sur le plan émotionnel.

Un programme d'éducation thérapeutique a été mis en place (Programme HARPE : Hypertension Artérielle Pulmonaire et Education). Il concerne les patients nouvellement diagnostiqués et leur entourage et leur permet d'acquérir des connaissances sur la maladie, un savoir-faire pratique concernant par exemple la prise de médicaments et permet d'évaluer leur qualité de vie d'un point de vue social, psycho-affectif ou concernant l'activité physique, la vie sexuelle... Un suivi est réalisé à 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans afin de vérifier si les connaissances sont bien acquises [101].

Un suivi par un psychologue peut être nécessaire, notamment lors de certaines étapes de la maladie telles que l'annonce du diagnostic, une hospitalisation, une aggravation, un changement de thérapie ou lors de la transplantation. Ce suivi permet de construire un espace de parole parfois nécessaire au patient.

Des associations telles que l'association « HTAP France » proposent :

- Des informations concernant la maladie
- Une aide aux patients
- Une aide et un soutien aux familles et proches des malades
- Des rencontres entre patients afin d'échanger sur leurs expériences, mieux comprendre la maladie et avoir la meilleure information scientifique possible [102].

3. Nouvelles approches de traitement

Les traitements actuels ne permettent pas de guérir la maladie. Ils permettent seulement aux patients d'améliorer leur qualité de vie au quotidien. L'enjeu des recherches actuelles est la découverte de traitements permettant une augmentation supplémentaire de la qualité et surtout de l'espérance de vie des patients atteints d'HTAP. Il sera également important, comme pour tout médicament, que leurs effets indésirables ne grèvent pas le rapport bénéfice-risque et que leur administration soit la plus facile possible.

Malgré les recherches, les mécanismes physiopathologiques de la maladie ne sont pas entièrement élucidés. De nouvelles approches moléculaires devraient permettre l'identification de nouvelles cibles pour le traitement de l'HTAP. Les voies moléculaires déjà exploitées par les médicaments actuellement sur le marché sont toujours à l'étude dans le but d'élaborer des molécules agissant à différents niveaux de ces voies, sur des cibles différentes, ou des médicaments moins toxiques et plus efficaces agissant sur des cibles déjà exploitées. Enfin les recherches se dirigent également vers la thérapie cellulaire.

3.1. Le selexipag

Le selexipag est un agoniste sélectif des récepteurs IP de la prostacycline. Il est rapidement hydrolysé au niveau hépatique en un métabolite actif après administration orale. Ce métabolite possède une affinité pour les récepteurs IP 130 fois plus grande que pour les autres récepteurs aux prostaglandines [103]. Le mode d'action du selexipag est similaire à celui des dérivés de la prostacycline bien qu'ils soient chimiquement différents.

Les analogues de la prostacycline agissent sur une multitude de cibles. Certains de ces récepteurs cibles entraînent une vasodilatation alors que d'autres entraînent une vasoconstriction. Le récepteur le plus impliqué dans la relaxation des cellules musculaires lisses pulmonaires semble être le récepteur IP d'où l'intérêt de l'utilisation d'un agoniste sélectif de ce récepteur [104].

Le selexipag est actuellement disponible aux Etats-Unis mais pas encore en Europe où la demande de mise sur le marché a été faite. L'étude Griphon, une étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle et versus placebo, a permis d'évaluer le selexipag. Elle a concerné 1156 patients recevant du selexipag ou un placebo 2 fois par jour. Ils pouvaient également être traités par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et/ou un IPDE5 si la dose était stable pendant au moins 3 mois avant le début de l'étude. Le critère évalué était un critère de morbidité et de mortalité prenant en compte la mort,

l'hospitalisation, l'initiation d'un traitement par un dérivé de la prostacycline ou par la mise en place d'une oxygénothérapie. Les résultats montrent que le selexipag a permis une réduction de 40% de ce critère par rapport au placebo [3].

Les principaux effets indésirables correspondent à ceux des dérivés de la prostacycline, c'est-à-dire des maux de tête, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs des extrémités, douleurs de la mâchoire, myalgies, pharyngites, rougeurs. La proportion de patients qui ont arrêté le traitement à cause des effets indésirables est de 14% pour les patients traités par selexipag et de 7% pour les patients sous placebo [105].

3.2. Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

La sérotonine serait impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP. Son activité mitogénique dépend de son accumulation et de l'activité ou de la surexpression du 5-HTT. Un traitement par des inhibiteurs du 5-HTT pourrait permettre de diminuer le développement de l'HTAP.

Les études chez l'animal ont montré une régression de l'HTAP. Les premières études observationnelles chez l'homme ont également montré une possible efficacité des ISRS dans l'HTAP.

Une étude sur une large population de patients atteints d'HTAP a cependant montré une augmentation de la mortalité des patients traités par ISRS [106].

Des études sont en cours mais l'action des ISRS est encore incertaine dans l'HTAP. De plus il a été montré que l'utilisation d'ISRS chez la femme enceinte augmente le risque d'HTAP persistante du nouveau-né [8].

3.3. Les antagonistes des récepteurs de la sérotonine

Le terguride, un antagoniste des récepteurs de la sérotonine, permet de bloquer la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses pulmonaires. Un traitement chronique par terguride chez des rats atteints d'HTAP induite par monocrotaline a permis de prévenir le développement et la progression de la maladie. Cependant les résultats d'une étude clinique de phase II n'étaient pas concluants [107].

3.4. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Ces dernières années, il a été montré l'implication des récepteurs à tyrosine kinase tels que les récepteurs du PDGF, du FGF-2 ou c-kit dans la physiopathologie de l'HTAP. En effet certains facteurs de croissance seraient impliqués dans le remodelage vasculaire. Ceci a entraîné la mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de l'HTAP [108].

L'imatinib, utilisé dans le traitement de leucémies myéloïdes chroniques, est un inhibiteur du PDGF, de c-kit et de BCR-ABL. Les premières études sur l'animal ont montré une régression du remodelage vasculaire pulmonaire. Les résultats chez l'homme sont beaucoup moins encourageants. Une étude clinique de phase III (étude IMPRES [109]) randomisée, menée en double-aveugle et versus placebo a évalué l'efficacité de l'imatinib chez 202 patients pendant 24 semaines. Les patients étaient également traités par deux autres médicaments de l'HTAP. Cette étude a montré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la distance de marche au test de 6 minutes mais de sérieux effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 27% des patients traités par imatinib contre 9% des patients traités par placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements, les œdèmes périphériques, les diarrhées. Il a également été constaté des anémies, leucopénies et thrombocytopénies chez respectivement 14%, 2% et 5% des patients traités par imatinib ainsi que d'autres effets indésirables sévères tels que des hématomes sous-duraux, des insuffisances cardiaques, des dyspnées ou encore des syncopes. La balance bénéfice/risque a donc été réévaluée et le laboratoire responsable de l'essai clinique a retiré la demande d'AMM soumise à l'EMA (European Medicines Agency) et à la FDA (Food and Drug Administration).

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase tels que le nilotinib et le sorafénib sont à l'étude dans le traitement de l'HTAP. Ils ont montré leur efficacité dans les modèles animaux mais les effets indésirables de ces molécules sont importants. Ceci est notamment dû au nombre important de cibles qu'ils peuvent avoir. Le rapport bénéfice-risque de ces molécules doit donc être précisément évalué. Il est peu probable qu'il soit meilleur que celui de l'imatinib. En effet ils possèdent une cardiotoxicité. Une pathologie cardiaque chez des patients atteints d'HTAP représente un facteur de risque important [107] [110].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase semblent être des traitements intéressants mais, même si les bénéfices montrés lors des premières phases de test sont encourageants, leurs nombreux effets indésirables risquent d'être un frein majeur à leur utilisation.

3.5. Le vasoactive intestinal peptide

Le VIP est impliqué dans la physiopathologie de l'HTAP. En effet, il exerce des effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et anti-inflammatoires et son expression se trouve réduite dans les poumons de patients atteints d'HTAP. Il se lie aux récepteurs VPAC1 et VPAC2 ce qui entraîne l'augmentation de la concentration d'AMPc et de GMPc dans le sang. Cela aboutit à une vasodilatation pulmonaire [111].

Il est donc intéressant de rechercher à augmenter la concentration en VIP au niveau pulmonaire. Pour cela des études ont été menées concernant l'administration d'un analogue du VIP, l'aviptadil, par voie inhalée.

Dans une petite étude concernant 20 patients, il a été montré une amélioration de l'hémodynamie ainsi qu'une modeste vasodilatation de courte durée [112].

Cependant une étude de phase II n'a pas montré d'effet de l'aviptadil sur la capacité à l'exercice ou sur l'hémodynamique pulmonaire [107].

L'utilisation d'analogues du VIP semble être une voie intéressante pour le traitement de l'HTAP de par les propriétés du VIP. Mais d'autres études sont nécessaires afin de déterminer si l'aviptadil ou un autre analogue du VIP pourrait améliorer l'état de santé de patients atteints d'HTAP.

3.6. Les inhibiteurs des Rho-Kinases

Les protéines Rho sont une sous-classe de la famille des petites protéines G. La protéine RhoA appartient à cette sous-classe. Ses principaux effecteurs sont des enzymes, les Rho-kinases (ROCK-I et ROCK-II). La voie des Rho-kinases semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'HTAP. Les rho-kinases agissent à différents niveaux cellulaires et entraînent une vasoconstriction, une prolifération cellulaire et un remodelage vasculaire participant à la formation d'une HTAP (**Figure 10**). Il a été montré que l'activité des Rho-kinases est augmentée dans les poumons de patients atteints d'HTAP.

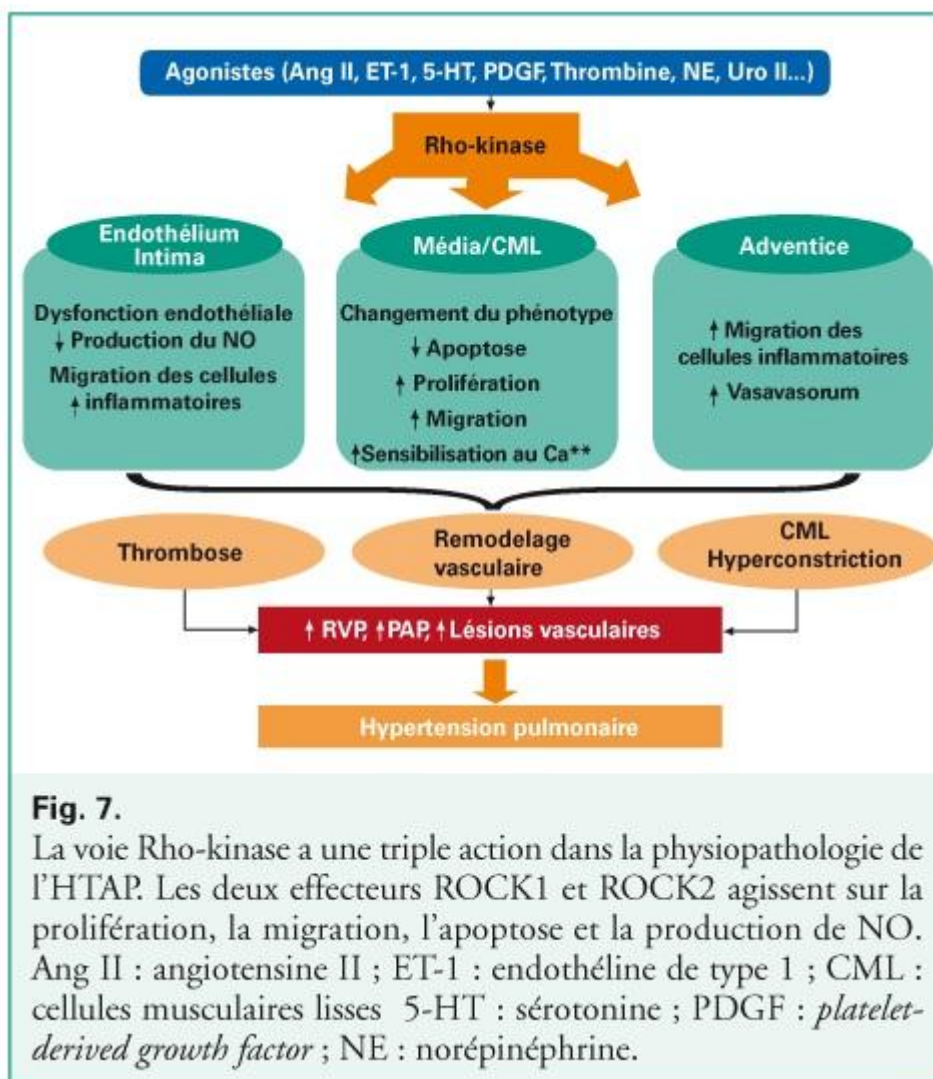


Figure 10 : Voie des Rho-kinases

Source : Revue des maladies respiratoires [113]

Dans des modèles animaux d'HTAP, l'inhibition des Rho-kinases a montré des effets bénéfiques.

Il existe deux catégories d'inhibiteurs de Rho-kinases :

- Les inhibiteurs indirects tels que les statines
- Les inhibiteurs directs tels que le fasudil et les dérivés de l'aminofurazan [111].

L'intérêt des statines a été montré au niveau cardiovasculaire. Elles ont un rôle dans l'inhibition de la prolifération et entraînent une vasodilatation au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. Elles ont également des effets anti-inflammatoires et antioxydants. Elles préviennent la formation de géranylgeranylpyrophosphate qui est requis pour la translocation à la membrane et l'activation de la protéine RhoA. Les statines permettraient donc de diminuer l'activation de la voie des Rho-kinases.

Même si des études chez l'animal suggèrent un effet bénéfique des statines, cela n'a pas pu être montré chez l'homme. Les études n'ont pas montré d'amélioration au test de marche de 6 minutes chez des patients atteints d'HTAP [114] [115].

Le fasudil permet de diminuer les RVP, le remodelage vasculaire et l'hypertrophie du ventricule droit dans des modèles animaux d'HTAP. Il a ensuite été étudié chez l'homme dans sa forme intraveineuse et dans sa forme inhalée. La forme intraveineuse du fasudil permettrait une réduction des RVP. Une autre étude montre une diminution des mPAP mais également une diminution des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle systolique. Ces effets pourraient être évités par une administration par voie inhalée du fasudil. Une étude concernant 15 patients atteints d'HTAP et traité par fasudil inhalé a montré une diminution des mPAP et des RVP [116]. Une étude récente, concernant le fasudil administré par voie intraveineuse, a montré une amélioration significative des paramètres hémodynamiques chez des patients atteints d'HTAP. L'administration d'une dose de fasudil par voie intraveineuse était aussi efficace que l'administration d'une dose d'iloprost par voie inhalée [117].

Un autre inhibiteur des rho-kinases est à l'étude. Il s'agit de l'azaindole-1 qui possède une plus grande affinité pour les rho-kinases que le fasudil. Il a montré des effets bénéfiques sur les PAP chez l'animal mais également une forte diminution des pressions artérielles systémiques [116].

Le SB-772077-B, qui est un dérivé de l'aminofurazan, a été découvert récemment et permettrait d'inhiber l'activité des rho-kinases. Cependant, malgré une diminution des PAP chez l'animal, il entraîne également une diminution des pressions artérielles systémiques [116].

3.7. Les progéniteurs des cellules endothéliales

Les progéniteurs des cellules endothéliales ont la capacité de proliférer et migrer en réponse à des lésions vasculaires puis de se différencier en cellules matures *in situ* afin de participer à la formation des vaisseaux. Chez les patients atteints d'HTAP, un déficit en progéniteurs contribuerait à la dysfonction endothéliale et à la progression de la maladie.

Ainsi, l'administration de progéniteurs de cellules endothéliales chez des patients atteints d'HTAP pourrait permettre une régénération des vaisseaux sanguins et une amélioration de la fonction endothéliale. Leur administration chez un modèle animal d'HTAP a permis de diminuer les RVP et de restaurer la structure microvasculaire [116].

Une étude a déjà permis de montrer l'innocuité de l'utilisation de progéniteurs de cellules endothéliales ainsi que l'amélioration de paramètres hémodynamiques à court terme et l'amélioration de la qualité de vie avec une augmentation de la distance de marche au test de 6 minutes [118].

CONCLUSION

L'HTAP est une maladie grave avec une mortalité élevée à court terme. Les progrès dans la compréhension du développement de la maladie ont permis l'élaboration de traitements spécifiques permettant une nette amélioration de la qualité de vie des patients, des capacités à l'effort et des paramètres hémodynamiques. Les recommandations concernant l'activité physique et la vie quotidienne ont également permis d'améliorer leur qualité de vie. Toutefois ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables et il est parfois nécessaire de les combiner afin d'obtenir une réponse thérapeutique chez certains patients. Il serait donc intéressant d'utiliser des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque plus favorable. De plus ils ne permettent pas d'augmenter la survie à long terme. Le traitement chirurgical par atrioseptostomie est dangereux car la mortalité est élevée et la transplantation pulmonaire est réservée aux sujets jeunes présentant une HTAP sévère.

Les recherches s'orientent vers l'utilisation de nouvelles molécules et de nouvelles cibles thérapeutiques. La découverte de tous les mécanismes du développement de la maladie et les nouvelles approches thérapeutiques pourront peut-être permettre une augmentation importante de la survie des patients atteints d'HTAP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] SEFERIAN A., SIMONNEAU G. « Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification ». *Presse Médicale*. septembre 2014. Vol. 43, n°9, p. 935-944.
- [2] SIMONNEAU G., GATZOULIS M. A., ADATIA I., CELERMAJER D., DENTON C., GHOFrani A., GOMEZ SANCHEZ M. A., KRISHNA KUMAR R., LANDZBERG M., MACHADO R. F., OLSCHESKI H., ROBBINS I. M., SOUZA R. « Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 24 décembre 2013. Vol. 62, n°25_S.
- [3] GALIÈ N., HUMBERT M., VACHIER Y. J.-L., GIBBS S., LANG I., TORBICKI A., SIMONNEAU G., PEACOCK A., NOORDEGRAAF A. V., BEGHETTI M., GHOFrani A., SANCHEZ M. A. G., HANSMANN G., KLEPETKO W., LANCELLOTTI P., MATUCCI M., MCDONAGH T., PIERARD L. A., TRINDADE P. T., ZOMPATORI M., HOEPER M., ABOYANS V., CARNEIRO A. V., ACHENBACH S., AGEWALL S., ALLANORE Y., ASTEGGIANO R., BADANO L. P., BARBERÀ J. A., BOUVAIST H., BUENO H., BYRNE R. A., CARERJ S., CASTRO G., EROL Ç., FALK V., FUNCK-BRENTANO C., GORENFLO M., GRANTON J., IUNG B., KIELY D. G., KIRCHHOF P., KJELLSTROM B., LANDMESSER U., LEKAKIS J., LIONIS C., LIP G. Y. H., ORFANOS S. E., PARK M. H., PIEPOLI M. F., PONIKOWSKI P., REVEL M.-P., RIGAU D., ROSENKRANZ S., VÖLLER H., ZAMORANO J. L. « 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension ». *Eur. Heart J.* 1 janvier 2016. Vol. 37, n°1, p. 67-119.
- [4] « Haute Autorité de Santé - ALD n° 5 - Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_612644/ald-n-5-hypertension-arterielle-pulmonaire-htap?xtmc=&xtr=49 > (consulté le 5 janvier 2016)
- [5] MONTANI D., JAÏS X., SITBON O., CAPRON F., SIMONNEAU G., HUMBERT M. « Hypertension artérielle pulmonaire ». *Rev. Mal. Respir.* septembre 2005. Vol. 22, n°4, p. 651-666.
- [6] « Remodelage vasculaire pulmonaire (fig11). — Institut Cochin ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://cochin.inserm.fr/la-recherche/3i/equipe-witko_sarsat-mouthon/themes-de-recherche/Remodelage-vasculaire-pulmonaire > (consulté le 4 janvier 2016)
- [7] « Artères et veines | Fédération Française de Cardiologie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.fedecardio.org/votre-coeur/anatomie/arteres-et-veines> > (consulté le 3 juillet 2015)
- [8] SIMONNEAU G. *Hypertension artérielle pulmonaire*. Med-line.Paris : [s.n.], 2010. 425 p.
- [9] NOGUEIRA-FERREIRA R., FERREIRA R., HENRIQUES-COELHO T. « Cellular interplay in pulmonary arterial hypertension: Implications for new therapies ». *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* mai 2014. Vol. 1843, n°5, p. 885-893.
- [10] HUMBERT M., MORRELL N. W., ARCHER S. L., STENMARK K. R., MACLEAN M. R., LANG I. M., CHRISTMAN B. W., WEIR E. K., EICKELBERG O., VOELKEL N. F., RABINOVITCH M.

« Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 16 juin 2004. Vol. 43, n°12, Supplement, p. S13-S24.

- [11] MONTANI D., GUIGNABERT C., PERROS F., HUMBERT M. « Revue des Maladies Respiratoires ». octobre 2012. Vol. 29, n°8, p. 950-952.
- [12] PRICE L. C., WORT S. J., PERROS F., DORFMÜLLER P., HUERTAS A., MONTANI D., COHEN-KAMINSKY S., HUMBERT M. « Inflammation in pulmonary arterial hypertension ». *Chest.* 1 janvier 2012. Vol. 141, n°1, p. 210-221.
- [13] JEFFERY T. K., MORRELL N. W. « Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension ». *Prog. Cardiovasc. Dis.* novembre 2002. Vol. 45, n°3, p. 173-202.
- [14] DORFMÜLLER P., PERROS F., BALABANIAN K., HUMBERT M. « Inflammation in pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Respir. J.* 8 janvier 2003. Vol. 22, n°2, p. 358-363.
- [15] WHITE R. « Thrombin and Platelets in Pulmonary Hypertension: A Lot More Than Clot. » *Adv. Pulm. Hypertens.* 2012. Vol. 11, n°4, p. 19-24.
- [16] ADNOT S., RAFFESTIN B., DINH-XUAN T. « NO et hypertension artérielle pulmonaire ». *médecine/sciences.* 1997. Vol. 13, n°6-7, p. 820.
- [17] SIMON M. « Nitric Oxide Therapeutics in Pulmonary Vascular Disease ». *Adv. Pulm. Hypertens.* 2014. Vol. 13, n°3, p. 134-137.
- [18] MANDEGAR M., FUNG Y.-C. B., HUANG W., REMILLARD C. V., RUBIN L. J., YUAN J. X.-J. « Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension ». *Microvasc. Res.* septembre 2004. Vol. 68, n°2, p. 75-103.
- [19] HUMBERT M., GHOFrani H.-A. « The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension ». *Thorax.* 28 juillet 2015. p. thoraxjnl-2015-207170.
- [20] MACLEAN M. R. « Pulmonary hypertension, anorexigens and 5-HT: pharmacological synergism in action? ». *Trends Pharmacol. Sci.* 1 décembre 1999. Vol. 20, n°12, p. 490-495.
- [21] EDDAHIBI S., ADNOT S. « Sérotonine et hypertension artérielle pulmonaire ». *Rev. Mal. Respir.* avril 2006. Vol. 23, n°SUP2, p. 451.
- [22] PETKOV V., MOSGOELLER W., ZIESCHE R., RADERER M., STIEBELLEHNER L., VONBANK K., FUNK G.-C., HAMILTON G., NOVOTNY C., BURIAN B., BLOCK L.-H. « Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension ». *J. Clin. Invest.* 1 mai 2003. Vol. 111, n°9, p. 1339-1346.
- [23] HUMBERT M., MONTI G., FARTOUKH M., MAGNAN A., BRENOT F., RAIN B., CAPRON F., GALANAUD P., DUROUX P., SIMONNEAU G., EMILIE D. « Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients ». *Eur. Respir. J.* 1 mars 1998. Vol. 11, n°3, p. 554-559.

- [24] EL CHAMI H., HASSOUN P. M. « Immune and Inflammatory Mechanisms in Pulmonary Arterial Hypertension ». *Prog. Cardiovasc. Dis.* septembre 2012. Vol. 55, n°2, p. 218-228.
- [25] DUONG-QUY S., RIVIÈRE S., BEI Y., DUONG-NGO C., LE-DONG N. N., HUA-HUY T., DINH-XUAN A. T. « Hypertension pulmonaire : de la physiopathologie moléculaire aux anomalies hémodynamiques ». *Rev. Mal. Respir.* octobre 2012. Vol. 29, n°8, p. 956-970.
- [26] SOUBRIER F., CHUNG W. K., MACHADO R., GRÜNIG E., ALDRED M., GERACI M., LOYD J. E., ELLIOTT C. G., TREMBATH R. C., NEWMAN J. H., HUMBERT M. « Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 24 décembre 2013. Vol. 62, n°25_S.
- [27] EDDAHIBI S., DORTHO M., ADNOT S. « Physiopathologie du remaniement vasculaire pulmonaire au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire ». *Réanimation.* mars 2003. Vol. 12, n°2, p. 91-101.
- [28] FRÉDÉRIC PERROS M. H. « Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire: Aspects cellulaires et moléculaires ». *Presse Médicale.* 2005. Vol. 34, n°3, p. 232-242.
- [29] PERROS F., HUMBERT M. « Bases cellulaires et moléculaires de l'hypertension artérielle pulmonaire ». *Ann. Cardiol. Angéiologie.* septembre 2007. Vol. 56, p. S93-S105.
- [30] BARTOLOME S. D. « Exercise training and pulmonary rehabilitation in the pulmonary hypertension patient ». *Adv. Pulm. Hypertens.* 2010. Vol. 9, n°2, p. 112-115.
- [31] GALIÈ N., CORRIS P. A., FROST A., GIRGIS R. E., GRANTON J., JING Z. C., KLEPETKO W., MCGOON M. D., MCLAUGHLIN V. V., PRESTON I. R., RUBIN L. J., SANDOVAL J., SEEGER W., KEOGH A. « Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 24 décembre 2013. Vol. 62, n°25_S.
- [32] NAEIJE R., VACHIÉRY J.-L. « Medical therapy of pulmonary hypertension : Conventional Therapies ». *Clin. Chest Med.* 1 septembre 2001. Vol. 22, n°3, p. 517-527.
- [33] DUARTE A. G., THOMAS S., SAFDAR Z., TORRES F., PACHECO L. D., FELDMAN J., DEBOISBLANC B. « Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience ». *Chest.* mai 2013. Vol. 143, n°5, p. 1330-1336.
- [34] SANCHEZ O., MARIÉ E., LEROLLE U., WERMERT D., ISRAËL-BIET D., MEYER G. « Hypertension artérielle pulmonaire féminine ». *Rev. Mal. Respir.* avril 2008. Vol. 25, n°4, p. 451-460.
- [35] WEISS B. M., ZEMP L., SEIFERT B., HESS O. M. « Outcome of Pulmonary Vascular Disease in Pregnancy: A Systematic Overview From 1978 Through 1996 ». *J. Am. Coll. Cardiol.* juin 1998. Vol. 31, n°7, p. 1650-1657.
- [36] SANTIAGO-MUNOZ P. « Contraceptive Options for the Patient with Pulmonary Arterial Hypertension ». *Adv. PHJ.* 2011. Vol. 10, n°3, p. 167-172.
- [37] THORNE S., NELSON-PIERCY C., ROSENTHAL E., MACGREGOR A., GIBBS S., CROWHURST J., PANAY N., WALKER F., WILLIAMS D., SWIET M. DE, GUILLEBAUD J.

« Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension ». *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 4 janvier 2006. Vol. 32, n°2, p. 75-81.

- [38] « HTAP France - Je m'informe ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.htapfrance.com/je-m-informe/prise_en_charge_non_therapeutique.asp?rubrique=2&page=3 > (consulté le 13 janvier 2016)
- [39] CALDEIRA D., LOUREIRO M. J., COSTA J., PINTO F. J., FERREIRA J. J. « Oral Anticoagulation for Pulmonary Arterial Hypertension: Systematic Review and Meta-analysis ». *Can. J. Cardiol.* août 2014. Vol. 30, n°8, p. 879-887.
- [40] ROLDAN T., LANDZBERG M. J., DEICICCHI D. J., ATAY J. K., WAXMAN A. B. « Anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension: An update on current knowledge ». *J. Heart Lung Transplant.* octobre 2015.
- [41] SITBON O., JAÏS X., HUMBERT M., SIMONNEAU G. « Traitement médical de l'hypertension artérielle pulmonaire ». *Ann. Cardiol. Angéiologie.* septembre 2007. Vol. 56, Supplement 3, p. S123-S136.
- [42] VENTETUOLO C. E., KLINGER J. R. « WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension: Current and investigative therapies ». *Prog. Cardiovasc. Dis.* septembre 2012. Vol. 55, n°2, p. 89-103.
- [43] SHARMA A., OBIAGWU C., MEZUE K., GARG A., MUKHERJEE D., HAYTHE J., SHETTY V., EINSTEIN A. J. « Role of Vasodilator Testing in Pulmonary Hypertension ». *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015.
- [44] TREILLARD C., BOUYER J.-L., MELLONI B., CLAMAGIRAND J. « L'hypertension artérielle pulmonaire : stratégies thérapeutiques actuelles ». *Pharm. Hosp.* mars 2008. Vol. 43, n°172, p. 35-47.
- [45] OLIVEIRA E. C., RIBEIRO A. L. P., AMARAL C. F. S. « Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: A head-to-head comparison with inhaled nitric oxide ». *Respir. Med.* avril 2010. Vol. 104, n°4, p. 606-611.
- [46] JING Z.-C., JIANG X., HAN Z.-Y., XU X.-Q., WANG Y., WU Y., LV H., MA C.-R., YANG Y.-J., PU J.-L. « Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Respir. J.* 1 juin 2009. Vol. 33, n°6, p. 1354-1360.
- [47] RICH S., BRUNDAGE B. H. « High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. » *Circulation.* 7 janvier 1987. Vol. 76, n°1, p. 135-141.
- [48] BEJAN-ANGOULVANT T., CROCHET J., JONVILLE-BERA A.-P. « Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* avril 2015. Vol. 44, n°4, p. 305-311.

- [49] « Thesaurus des interactions médicamenteuses - version corrigée 24/06/2015 - ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf > (consulté le 19 janvier 2016)
- [50] TONELLI A. R., ALNUAIMAT H., MUBARAK K. « Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension ». *Respir. Med.* avril 2010. Vol. 104, n°4, p. 481-496.
- [51] MEDAROV B. I., JUDSON M. A. « The role of calcium channel blockers for the treatment of pulmonary arterial hypertension: How much do we actually know and how could they be positioned today? ». *Respir. Med.* mai 2015. Vol. 109, n°5, p. 557-564.
- [52] SITBON O., SAVALE L., JAÏS X., MONTANI D., HUMBERT M., SIMONNEAU G. « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ». *Presse Médicale.* septembre 2014. Vol. 43, n°9, p. 981-993.
- [53] PARAMOTHAYAN N. S., LASSERSON T. J., WELLS A. U., WALTERS E. H. « Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 2005. n°2, p. CD002994. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002994.pub2> >
- [54] BARST R. J., RUBIN L. J., LONG W. A., MCGOON M. D., RICH S., BADESCH D. B., GROVES B. M., TAPSON V. F., BOURGE R. C., BRUNDAGE B. H., KOERNER S. K., LANGLEBEN D., KELLER C. A., MURALI S., URETSKY B. F., CLAYTON L. M., JÖBSIS M. M., BLACKBURN S. D., SHORTINO D., CROW J. W., PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION STUDY GROUP. « A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 1 février 1996. Vol. 334, n°5, p. 296-301.
- [55] SITBON O., DELCROIX M., BERGOT E., BOONSTRA A. B., GRANTON J., LANGLEBEN D., SUBÍAS P. E., GALIÈ N., PFISTER T., LEMARIÉ J.-C., SIMONNEAU G. « EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension ». *Am. Heart J.* 1 février 2014. Vol. 167, n°2, p. 210-217.
- [56] « VELETRI ins_PIC_avis_2_CT_13479 - CT-13479_VELETRI ins_PIC_avis_2_CT_13479.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13479_VELETRI%20ins_PIC_avis%20CT%2013479.pdf > (consulté le 9 février 2016)
- [57] OLSCHESKI H., SIMONNEAU G., GALIÈ N., HIGENBOTTAM T., NAEIJE R., RUBIN L. J., NIKKHO S., SPEICH R., HOEPER M. M., BEHR J., WINKLER J., SITBON O., POPOV W., GHOFRANI H. A., MANES A., KIELY D. G., EWERT R., MEYER A., CORRIS P. A., DELCROIX M., GOMEZ-SANCHEZ M., SIEDENTOP H., SEEGER W. « Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 1 août 2002. Vol. 347, n°5, p. 322-329.
- [58] « Annexe_Réévaluation de l'HTAP - annexe_reevaluation_htap.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/Annexe_Réévaluation_de_l'HTAP_-_annexe_reevaluation_htap.pdf >

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe_reevaluation_htap.pdf >
(consulté le 23 janvier 2016)

- [59] OPITZ C. F., WENSEL R., WINKLER J., HALANK M., BRUCH L., KLEBER F.-X., HÖFFKEN G., ANKER S. D., NEGASSA A., FELIX S. B., HETZER R., EWERT R. « Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Heart J.* 1 septembre 2005. Vol. 26, n°18, p. 1895-1902.
- [60] « Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215311533> > (consulté le 9 février 2016)
- [61] SIMONNEAU G., BARST R. J., GALIE N., NAEIJE R., RICH S., BOURGE R. C., KEOGH A., OUDIZ R., FROST A., BLACKBURN S. D., CROW J. W., RUBIN L. J. « Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 mars 2002. Vol. 165, n°6, p. 800-804.
- [62] « REMODULIN ins Avis 1.doc - ct031915.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031915.pdf> > (consulté le 23 janvier 2016)
- [63] BARST R. J., GALIE N., NAEIJE R., SIMONNEAU G., JEFFS R., ARNESON C., RUBIN L. J. « Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil ». *Eur. Respir. J.* 1 décembre 2006. Vol. 28, n°6, p. 1195-1203.
- [64] « Fiche Avis nouveau médicament - synthese_davis_reevaluation_htap.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/synthese_davis_reevaluation_htap.pdf > (consulté le 24 janvier 2016)
- [65] ROSANIO S., PELLICCIA F., GAUDIO C., GRECO C., KEYLANI A. M., D’AGOSTINO D. C., ROSANIO S., PELLICCIA F., GAUDIO C., GRECO C., KEYLANI A. M., D’AGOSTINO D. C. « Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Novel Drugs and Catheter Ablation Techniques Show Promise? Systematic Review on Pharmacotherapy and Interventional Strategies, Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Novel Drugs and Catheter Ablation Techniques Show Promise? Systematic Review on Pharmacotherapy and Interventional Strategies ». *BioMed Res. Int. BioMed Res. Int.* 12 juin 2014. Vol. 2014, 2014, p. e743868.
- [66] « Flolan - Résumé des caractéristiques du produit ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/flolan_30/WC500129816.pdf > (consulté le 25 janvier 2016)
- [67] « Résumé des Caractéristiques du Produit - Remodulin ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221179.htm> > (consulté le 25 janvier 2016)

- [68] « Ventavis, INN-iloprost - Résumé des caractéristiques du produit ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf > (consulté le 25 janvier 2016)
- [69] BONIFACE S., REYNAUD-GAUBERT M. « Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline : leur place dans les maladies pulmonaires ». *Rev. Mal. Respir.* décembre 2009. Vol. 26, n°10, p. 1075-1090.
- [70] BARST R. J. « A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan ». *Vasc. Health Risk Manag.* février 2007. Vol. 3, n°1, p. 11-22.
- [71] IGLARZ M., BINKERT C., MORRISON K., FISCHLI W., GATFIELD J., TREIBER A., WELLER T., BOLLI M. H., BOSS C., BUCHMANN S., CAPELETO B., HESS P., QIU C., CLOZEL M. « Pharmacology of Macitentan, an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist ». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 12 janvier 2008. Vol. 327, n°3, p. 736-745.
- [72] CHANNICK R. N., SIMONNEAU G., SITBON O., ROBBINS I. M., FROST A., TAPSON V. F., BADESCH D. B., ROUX S., RAINISIO M., BODIN F., RUBIN L. J. « Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study ». *Lancet Lond. Engl.* 6 octobre 2001. Vol. 358, n°9288, p. 1119-1123.
- [73] RUBIN L. J., BADESCH D. B., BARST R. J., GALIÈ N., BLACK C. M., KEOGH A., PULIDO T., FROST A., ROUX S., LECONTE I., LANDZBERG M., SIMONNEAU G. « Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 21 mars 2002. Vol. 346, n°12, p. 896-903.
- [74] GALIÈ N., RUBIN L., HOEPER M., JANSÁ P., AL-HITI H., MEYER G., CHIOSSI E., KUSIC-PAJIC A., SIMONNEAU G. « Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial ». *Lancet Lond. Engl.* 21 juin 2008. Vol. 371, n°9630, p. 2093-2100.
- [75] GALIÈ N., OLSCHESKI H., OUDIZ R. J., TORRES F., FROST A., GHOFRANI H. A., BADESCH D. B., MCGOON M. D., MCLAUGHLIN V. V., ROECKER E. B., GERBER M. J., DUFTON C., WIENS B. L., RUBIN L. J., FOR THE AMBRISENTAN IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION R. « Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2 ». *Circulation.* 6 octobre 2008. Vol. 117, n°23, p. 3010-3019.
- [76] « CT-5603 VOLIBRIS - ct-5603_volibris_.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5603_volibris_.pdf > (consulté le 1 février 2016)
- [77] PULIDO T., ADZERIKHO I., CHANNICK R. N., DELCROIX M., GALIÈ N., GHOFRANI H.-A., JANSÁ P., JING Z.-C., LE BRUN F.-O., MEHTA S., MITTELHOLZER C. M., PERCHENET L., SASTRY B. K. S., SITBON O., SOUZA R., TORBICKI A., ZENG X., RUBIN L. J., SIMONNEAU G.

« Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 29 août 2013. Vol. 369, n°9, p. 809-818.

- [78] « Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension | Department of Pharmacy Practice ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://pharmpractice.ku.edu/journal-club-digest/macitentan-treatment-pulmonary-arterial-hypertension> > (consulté le 28 janvier 2016)
- [79] VENITZ J., ZACK J., GILLIES H., ALLARD M., REGNAULT J., DUFTON C. « Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension ». *J. Clin. Pharmacol.* décembre 2012. Vol. 52, n°12, p. 1784-1805.
- [80] « Résumé des caractéristiques du produit : Tracleer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://document-rcp.vidal.fr/6d/7fd428c28cd7476d89122c8c1306226d.pdf> > (consulté le 3 février 2016)
- [81] « Résumé des caractéristiques du produit : Volibris ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://document-rcp.vidal.fr/9b/681de9c7f4fa4c6da47d493eacfdc69b.pdf> > (consulté le 3 février 2016)
- [82] « Résumé des caractéristiques du produit : Opsumit ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf > (consulté le 3 février 2016)
- [83] WHARTON J., STRANGE J. W., MØLLER G. M. O., GROWCOTT E. J., REN X., FRANKLYN A. P., PHILLIPS S. C., WILKINS M. R. « Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1 juillet 2005. Vol. 172, n°1, p. 105-113.
- [84] SCHERMULY R. T., KREISSELMEIER K. P., GHOFrani H. A., YILMAZ H., BUTROUS G., ERMERT L., ERMERT M., WEISSMANN N., ROSE F., GUENTHER A., WALMRATH D., SEEGER W., GRIMMINGER F. « Chronic Sildenafil Treatment Inhibits Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1 janvier 2004. Vol. 169, n°1, p. 39-45.
- [85] GALIÈ N., GHOFrani H. A., TORBICKI A., BARST R. J., RUBIN L. J., BADESCH D., FLEMING T., PARPIA T., BURGESS G., BRANZI A., GRIMMINGER F., KURZYNA M., SIMONNEAU G. « Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 17 novembre 2005. Vol. 353, n°20, p. 2148-2157.
- [86] GALIÈ N., BRUNDAGE B. H., GHOFrani H. A., OUDIZ R. J., SIMONNEAU G., SAFDAR Z., SHAPIRO S., WHITE R. J., CHAN M., BEARDSWORTH A., FRUMKIN L., BARST R. J., GROUP ON BEHALF OF THE P. A. H. AND R. TO T. (PHIRST) S. « Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension ». *Circulation.* 6 septembre 2009. Vol. 119, n°22, p. 2894-2903.
- [87] CROOM K. F., CURRAN M. P. « Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension ». *Drugs.* 2008. Vol. 68, n°3, p. 383-397.

- [88] CROXTALL D. J. D., LYSENG-WILLIAMSON K. A. « Tadalafil ». *Drugs*. 17 septembre 2012. Vol. 70, n°4, p. 479-488.
- [89] « Résumé des caractéristiques du produit : Adcirca ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://document-rcp.vidal.fr/29/129356e0f42c4d9e85016a126b714429.pdf> > (consulté le 7 février 2016)
- [90] « Résumé des caractéristiques du produit : Revatio ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://document-rcp.vidal.fr/e8/f990ce6c1ecc4ff28484e615627927e8.pdf> > (consulté le 7 février 2016)
- [91] GHOFrani H. A., GRIMMINGER F. « Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy ». *Eur. Respir. Rev.* [En ligne]. 1 mars 2009. Vol. 18, n°111, p. 35-41. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00011112> >
- [92] SCHERMULY R. T., STASCH J.-P., PULLAMSETTI S. S., MIDDENDORFF R., MÜLLER D., SCHLÜTER K.-D., DINGENDORF A., HACKEMACK S., KOLOSIONEK E., KAULEN C., DUMITRASCU R., WEISSMANN N., MITTENDORF J., KLEPETKO W., SEEGER W., GHOFrani H. A., GRIMMINGER F. « Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Respir. J.* 1 octobre 2008. Vol. 32, n°4, p. 881-891.
- [93] GHOFrani H.-A., GALIÈ N., GRIMMINGER F., GRÜNIG E., HUMBERT M., JING Z.-C., KEOGH A. M., LANGLEBEN D., KILAMA M. O., FRITSCH A., NEUSER D., RUBIN L. J. « Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension ». *N. Engl. J. Med.* 25 juillet 2013. Vol. 369, n°4, p. 330-340.
- [94] RICKERT V., HAEFELI W. E., WEISS J. « Pharmacokinetic interaction profile of riociguat, a new soluble guanylate cyclase stimulator, in vitro ». *Pulm. Pharmacol. Ther.* août 2014. Vol. 28, n°2, p. 130-137.
- [95] KHAYBULLINA D., PATEL A., ZERILLI T. « Riociguat (Adempas): a Novel Agent For the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension ». *Pharm. Ther.* novembre 2014. Vol. 39, n°11, p. 749-758.
- [96] CIRACÌ R., TIRONE G., SCAGLIONE F. « The impact of drug–drug interactions on pulmonary arterial hypertension therapy ». *Pulm. Pharmacol. Ther.* juin 2014. Vol. 28, n°1, p. 1-8.
- [97] « Résumé des caractéristiques du produit : Adempas ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://document-rcp.vidal.fr/70/0e61ec28020143008676b5e1d777c570.pdf> > (consulté le 3 mars 2016)
- [98] SZTRYMF B., MONTANI D., SIMONNEAU G., HUMBERT M. « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l’hypertension artérielle pulmonaire ». *Réanimation*. août 2007. Vol. 16, n°4, p. 294-301.

- [99] « Livret Patients ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.htapfrance.com/ckfinder/userfiles/files/Asso/Livret%20Patients%20versionFr%20V3.pdf> > (consulté le 16 mars 2016)
- [100] « Livret Aidants ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.htapfrance.com/ckfinder/userfiles/files/Asso/Livret%20Aidants%20versionFr%20V4.pdf> > (consulté le 16 mars 2016)
- [101] « HTAP France - HARPE ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.htapfrance.com/je-m-informe/prise_en_charge_non_therapeutique.asp?rubrique=3&page=1 > (consulté le 16 mars 2016)
- [102] « HTAP France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.htapfrance.com/new.asp> > (consulté le 16 mars 2016)
- [103] SIMONNEAU G., TORBICKI A., HOEPER M. M., DELCROIX M., KARLÓCAI K., GALIÈ N., DEGANO B., BONDERMAN D., KURZYNA M., EFFICACE M., GIORGINO R., LANG I. M. « Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Respir. J.* 1 octobre 2012. Vol. 40, n°4, p. 874-880.
- [104] ORIE N. N., LEDWOZYW A., WILLIAMS D. J., WHITTLE B. J., CLAPP L. H. « Differential actions of the prostacyclin analogues treprostinil and iloprost and the selexipag metabolite, MRE-269 (ACT-333679) in rat small pulmonary arteries and veins ». *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* octobre 2013. Vol. 106, p. 1-7.
- [105] « Selexipag ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www1.actelion.com/en/scientists/development-pipeline/phase-3/selexipag.page> > (consulté le 31 mars 2016)
- [106] SADOUGHI A., ROBERTS K. E., PRESTON I. R., LAI G. P., MCCOLLISTER D. H., FARBER H. W., HILL N. S. « Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension ». *Chest.* août 2013. Vol. 144, n°2, p. 531-541.
- [107] SEFERIAN A., SIMONNEAU G. « Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? ». *Eur. Respir. Rev.* 1 septembre 2013. Vol. 22, n°129, p. 217-226.
- [108] MONTANI D., GUIGNABERT C., PERROS F., HUMBERT M. « Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire : des progrès et des attentes ». *Rev. Mal. Respir.* octobre 2012. Vol. 29, n°8, p. 950-952.
- [109] HOEPER M. M., BARST R. J., BOURGE R. C., FELDMAN J., FROST A. E., GALIÈ N., GÓMEZ-SÁNCHEZ M. A., GRIMMINGER F., GRÜNIG E., HASSOUN P. M., MORRELL N. W., PEACOCK A. J., SATOH T., SIMONNEAU G., TAPSON V. F., TORRES F., LAWRENCE D., QUINN D. A., GHOFRANI H.-A. « Imatinib Mesylate as Add-on Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Randomized IMPRES Study ». *Circulation.* 3 décembre 2013. Vol. 127, n°10, p. 1128-1138.

- [110] GOMBERG-MAITLAND M., BULL T. M., SAGGAR R., BARST R. J., ELGAZAYERLY A., FLEMING T. R., GRIMMINGER F., RAINISIO M., STEWART D. J., STOCKBRIDGE N., VENTURA C., GHOFrani A. H., RUBIN L. J. « New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 24 décembre 2013. Vol. 62, n°25_S,.
- [111] VAIDYA B., GUPTA V. « Novel therapeutic approaches for pulmonary arterial hypertension: Unique molecular targets to site-specific drug delivery ». *J. Controlled Release.* 10 août 2015. Vol. 211, p. 118-133.
- [112] LEUCHTE H. H., BAEZNER C., BAUMGARTNER R. A., BEVEC D., BACHER G., NEUROHR C., BEHR J. « Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension ». *Eur. Respir. J.* 1 novembre 2008. Vol. 32, n°5, p. 1289-1294.
- [113] « Synthèse : traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ». *Rev. Mal. Respir.* février 2008. Vol. 25, n°2, Supplement 1, p. 43-47.
- [114] KAWUT S. M., BAGIELLA E., LEDERER D. J., SHIMBO D., HORN E. M., ROBERTS K. E., HILL N. S., BARR R. G., ROSENZWEIG E. B., POST W., TRACY R. P., PALEVSKY H. I., HASSOUN P. M., GIRGIS R. E. « Randomized Clinical Trial of Aspirin and Simvastatin for Pulmonary Arterial Hypertension ASA-STAT ». *Circulation.* 28 juin 2011. Vol. 123, n°25, p. 2985-2993.
- [115] WILKINS M. R., ALI O., BRADLOW W., WHARTON J., TAEGTMEYER A., RHODES C. J., GHOFrani H. A., HOWARD L., NIHOYANNOPOULOS P., MOHIADDIN R. H., GIBBS J. S. R. « Simvastatin as a Treatment for Pulmonary Hypertension Trial ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 mai 2010. Vol. 181, n°10, p. 1106-1113.
- [116] MONTANI D., CHAUMAIS M.-C., GUIGNABERT C., GÜNTHER S., GIRERD B., JAÏS X., ALGALARRONDO V., PRICE L. C., SAVALE L., SITBON O., SIMONNEAU G., HUMBERT M. « Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension ». *Pharmacol. Ther.* février 2014. Vol. 141, n°2, p. 172-191.
- [117] JIANG X., WANG Y.-F., ZHAO Q.-H., JIANG R., WU Y., PENG F.-H., XU X.-Q., WANG L., HE J., JING Z.-C. « Acute hemodynamic response of infused fasudil in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, controlled, crossover study ». *Int. J. Cardiol.* 15 novembre 2014. Vol. 177, n°1, p. 61-65.
- [118] GRANTON J., LANGLEBEN D., KUTRYK M. B., CAMACK N., GALIPEAU J., COURTMAN D. W., STEWART D. J. « Endothelial NO-Synthase Gene-Enhanced Progenitor Cell Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: The PHACeT Trial ». *Circ. Res.* 11 septembre 2015. Vol. 117, n°7, p. 645-654.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Hypertension artérielle pulmonaire : approches pharmacologiques de traitement

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et grave. Elle est essentiellement due à une augmentation des résistances vasculaires des petites artères pulmonaires. Les recherches ont montré une implication de processus cellulaires et moléculaires dans la physiopathologie de la maladie. Cela a permis l'élaboration de traitements spécifiques tels que les dérivés de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble. Ces traitements permettent notamment une amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'HTAP. De nouveaux traitements et de nouvelles approches de traitement sont en cours d'évaluation dans l'espoir de faire progresser le confort et la survie des patients à plus long terme.

Mots-clés : Hypertension artérielle pulmonaire, Physiopathologie, Traitements spécifiques, Pharmacologie

Pulmonary arterial hypertension : pharmacological approach to treatment

Pulmonary arterial hypertension is a rare and serious disease. It is characterized by a vascular resistance increase in small pulmonary arteries. Research has shown an implication of cellular and molecular processes in the physiopathology of the disease. This allowed to elaborate specific treatments like prostacyclin derivated, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors and soluble guanylate cyclase stimulators. Those treatments increase life quality of pulmonary arterial hypertension patients. New treatments and new therapeutic approaches are being evaluated in order to increase comfort and survival in patients in a longer term.

Keywords : Pulmonary arterial hypertension, Physiopathology, Specific treatments, Pharmacology