

Traitements actuels de l'hypertension artérielle pulmonaire & Innovations thérapeutiques

Olivier SITBON

*Service de Pneumologie et Soins Intensifs, APHP, Hôpital Bicêtre,
INSERM UMR_S999, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre*

Les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) actuellement disponibles ont pour cible la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires qui se traduit par une diminution de production de prostacycline (PGI₂) et de monoxyde d'azote (NO) associée à une augmentation de celle d'endothéline-1 (ET-1) avec pour conséquences une vasoconstriction et une prolifération excessive des cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles pulmonaires.

Les trois classes thérapeutiques actuellement disponibles pour cibler la dysfonction endothéliale sont :

- Les antagonistes des récepteurs de l'ET-1 (ERA, voie orale) : bosentan, ambrisentan, macitentan
- Les médicaments agissant sur la voie du NO/GMPc (voie orale) :
 - o Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) : sildenafil, tadalafil
 - o Stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC) : riociguat
- Les médicaments agissant sur la voie de la PGI₂ :
 - o PGI₂ et analogues : epoprostenol (voie IV), treprostinil (voie SC, IV, inhalée, orale), iloprost (inhalé)
 - o Agoniste des récepteurs IP de la PGI₂ : selexipag (voie orale)

La stratégie thérapeutique est guidée par l'évaluation de la sévérité qui se fait non seulement au diagnostic mais également au cours du suivi. L'objectif thérapeutique est d'atteindre et de maintenir un niveau de faible risque évalué par une combinaison de critères obtenus à partir d'évaluations clinique, fonctionnelle, (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6 min...), biologique (dosage du BNP ou NT-proBNP), échocardiographique et hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit. Ceci est indispensable adapter la stratégie thérapeutique, avec en particulier d'envisager la possibilité d'un traitement combiné séquentiel en cas d'objectif thérapeutique non atteint (association de traitements agissant sur des voies dysfonctionnelles différentes).

L'autre approche des thérapies combinées est celle consistant à cibler plusieurs voies dysfonctionnelles en même temps (traitement combiné d'emblée avec deux ou trois médicaments). Il est maintenant bien établi que cette stratégie est supérieure à la monothérapie. Les traitements combinés associant d'emblée trois médicaments dont une prostacycline parentérale (IV ou SC) sont particulièrement efficaces chez les patients jeunes ayant une forme particulièrement grave et agressive de la maladie, avec des résultats très spectaculaires en termes de survie à long-terme.

Les voies de recherches actuelles ciblent des mécanismes différents de la dysfonction endothéliale, en particulier les mécanismes potentiellement à l'origine de la prolifération vasculaire pulmonaire. Ainsi, de nouvelles thérapeutiques ont été développées et ciblent la voie du TGF- β (sotatercept par voie sous-cutané), les facteurs de croissance comme le PDGF (inhibiteur de tyrosine kinase comme le seralutinib par voie inhalée) ou bien la voie de la sérotonine (inhibiteur de la tryptophane hydroxylase comme le rodatristat par voie orale). Ces médicaments prometteurs sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques de phase 2 et 3.