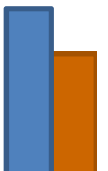


**TRAITEMENT MEDICAL DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE
PULMONAIRE**

Docteur Chebbi Wafa

Service de Médecine Interne, CHU Taher Sfar Mahdia



INTRODUCTION

HTAP

maladie rare et
sévère

Absence de



traitement

décès

Durée moyenne de survie : 2,8 ans

meilleure connaissance
des mécanismes
physiopathologiques



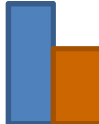
progrès en matière
de dépistage

**Amélioration de
pronostic de l'HTAP**

Traitements conventionnels
purement symptomatiques



Thérapeutiques ciblées agissant sur la
prolifération vasculaire pulmonaire



A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension

Nazzareno Galiè*, Alessandra Manes, Luca Negro, Massimiliano Palazzini, Maria Letizia Bacchi-Reggiani, and Angelo Branzi

Patients recevant des
traitements spécifiques



Traitements
conventionnels

- Diminution de 43% de la mortalité
- réduction de 61% des hospitalisations

- 1 Stratégie complexe : évaluation de la gravité, évaluation de vasoréactivité et estimation de l'efficacité
- 2 Thérapeutiques onéreuses
- 3 Effets secondaires
- 4 Prise en charge dans des centres de référence
- 5 Algorithmes thérapeutiques complexes



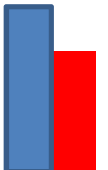
Traitement médical de HTAP



vasoconstriction, obstruction
vasculaire pulmonaire,
thrombose et insuffisance
cardiaque

Traitements conventionnels

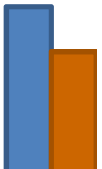
Traitements spécifiques



TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Mesures générales

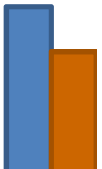
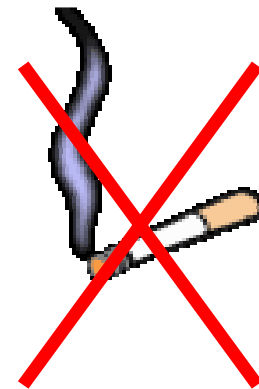
- **Eviction de tout effort entraînant un essoufflement** : toute augmentation du débit cardiaque peut majorer l'HTAP et précipiter une défaillance ventriculaire droite
- **Eviction des bains chauds**: la vasodilatation cutanée induite risque de chuter le débit cardiaque



TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Mesures générales

- **Eviction des séjours en altitude au-delà de 800 m et les voyages en avion non pressurisé** : risque de chute de la PaO₂ à l'origine d'une majoration de l'HTAP par vasoconstriction
- **Le tabac** est déconseillé ainsi que la prise d'anorexigène ou d'amphétamines
- **Vaccination contre le pneumocoque, la grippe et l'Haemophilus influenza**

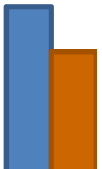


TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Mesures générales

contre-indication de la grossesse : les femmes en périodes d'activité génitale doivent avoir une contraception efficace : progestatifs purs ou minidosés, contraceptions mécaniques.

Les oestroprogestatifs sont déconseillés, leur action sur la coagulation peut potentiellement favoriser ou aggraver les phénomènes de microthrombi toujours présents au sein des lésions pulmonaires vasculaires



TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Anticoagulation

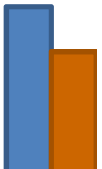
Lésions thrombotiques
en posmortum des
patients atteints de HTAP

Anomalies de coagulation

Facteurs de risque:
insuffisance cardiaque
immobilisation

Elle doit être proposée de manière systématique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication.

(antivitamines K, avec comme objectif un INR de 1,5 à 2,5)

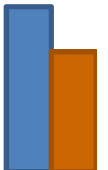


TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Anticoagulation

Trois études descriptives non contrôlées chez
des patient ayant une HTAP idiopathique:

1 prospective et 2 retrospective



Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis

V Fuster, PM Steele, WD Edwards, BJ Gersh, MD McGoon and RL Frye
Circulation 1984;70:580-587

Anticoagulation

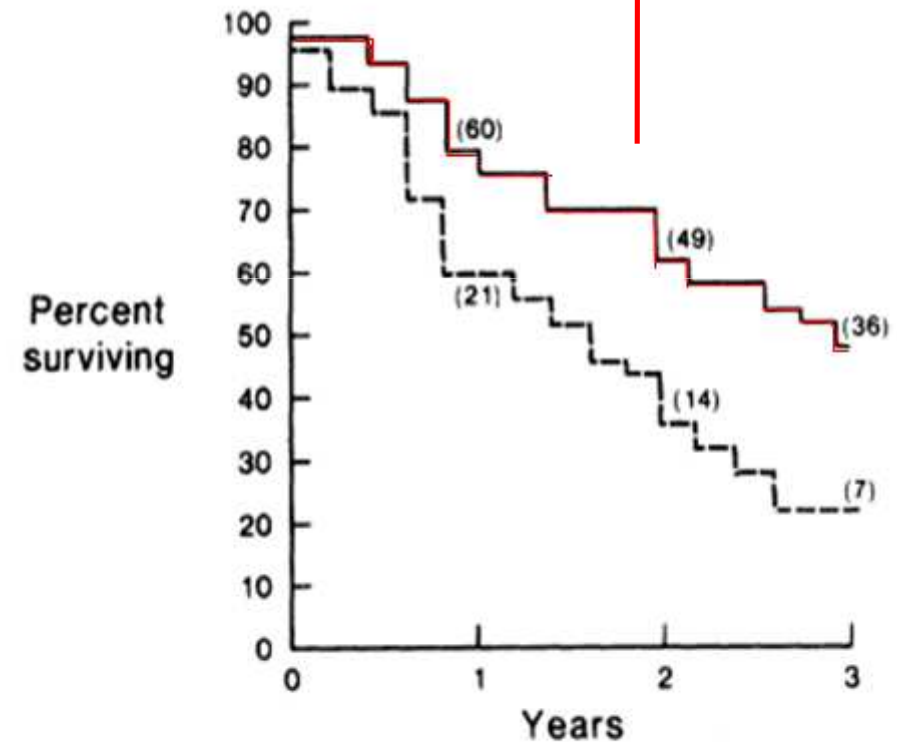


FIGURE 3. Observed survival with and without anticoagulant treatment in patients with primary pulmonary hypertension (those who survived diagnostic catheterization). Survival rate was better among 78 patients who received oral anticoagulants (solid line) than among 37 who did not (dashed line) ($p = .02$, log-rank test). Parentheses enclose

**THE EFFECT OF HIGH DOSES OF CALCIUM-CHANNEL BLOCKERS ON SURVIVAL IN
PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION**

STUART RICH, M.D., ELIZABETH KAUFMANN, R.N., AND PAUL S. LEVY, Sc.D.

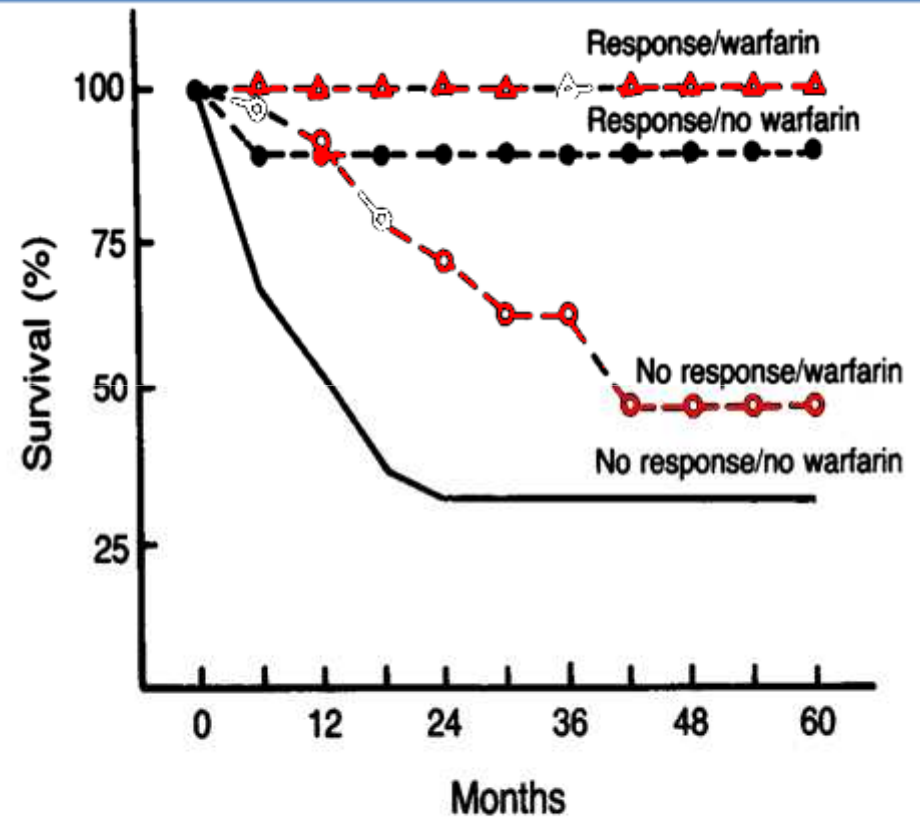
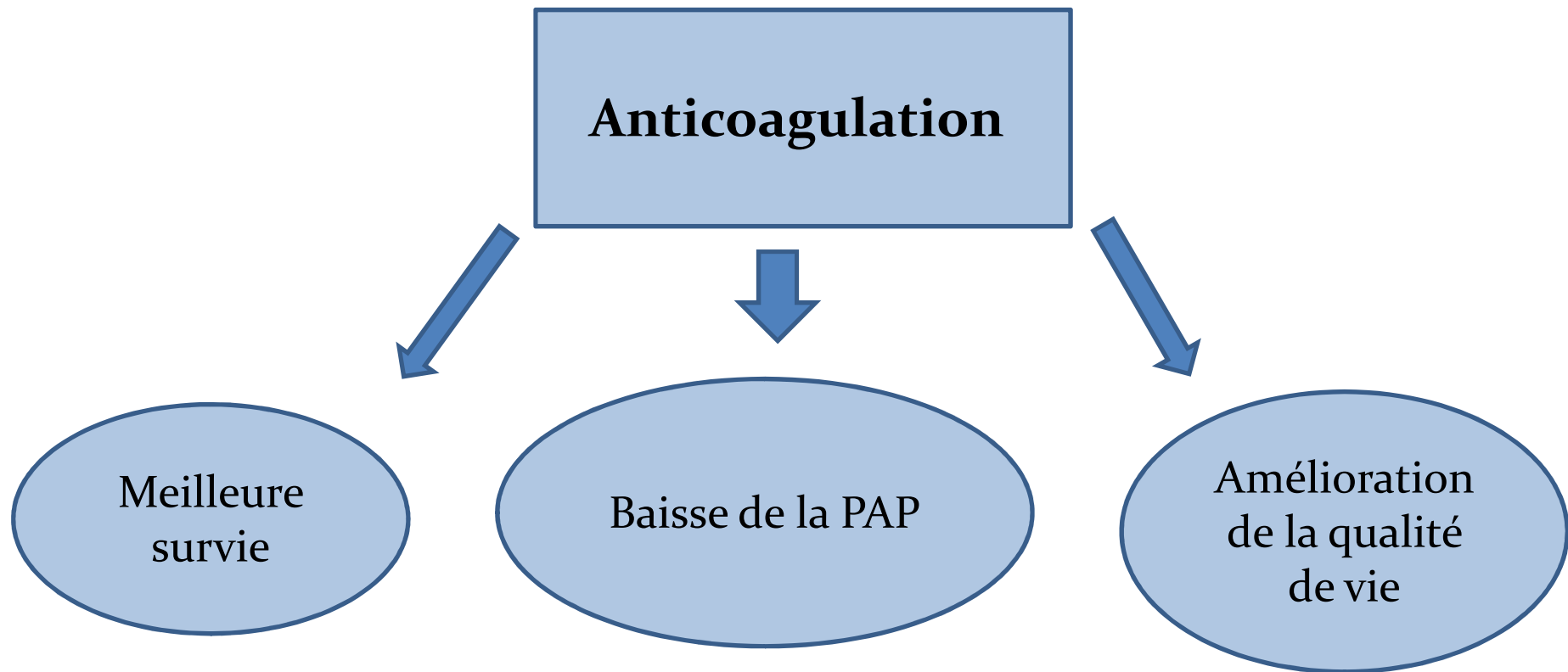


Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Survival, According to the Presence or Absence of a Response to Calcium-Channel Blockers and to the Use of Concurrent Therapy with Warfarin. Overall survival was significantly improved by warfarin therapy ($P = 0.025$).

The Effect of Anticoagulant Therapy in Primary and Anorectic Drug-Induced Pulmonary Hypertension

Herbert Frank, Johannes Mlczoch, Kurt Huber, Ernst Schuster, Hans
Peter Gurtner and Meinhard Kneussl

Chest 1997;112;714-721



TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Diurétiques

- Ils permettent de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite .
- Ils sont utiles en particulier en cas de rétention hydrosodée et en cas d'insuffisance cardiaque droite.
- Leur utilisation doit se faire de manière prudente pour ne pas provoquer une hypovolémie qui risque de faire chuter le débit cardiaque.
- Le furosémide s'utilise à des posologies de 20 mg au début en augmentant progressivement.
- La spironolactone peut être associée, il faut la débiter à la posologie de 25 mg avec des doses croissantes

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Oxygénothérapie

- Elle est prescrite lorsqu'il existe une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)
- L'objectif étant principalement symptomatique.
- Une oxygénothérapie à l'effort est souvent bénéfique

Pas d'étude sur les effets
d'oxygénothérapie à long terme
sur HTAP

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Digitaliques

Certains auteurs proposent l'utilisation des digitaliques, en particulier en cas de troubles du rythme supraventriculaire

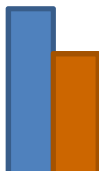


The Short-term Effects of Digoxin in Patients With Right Ventricular Dysfunction From Pulmonary Hypertension

Stuart Rich, Mary Seidlitz, Emad Dodin, Daniel Osimani, Diane Judd, Diane Genthner, Vallerie McLaughlin and Gary Francis

Chest 1998;114:787-792

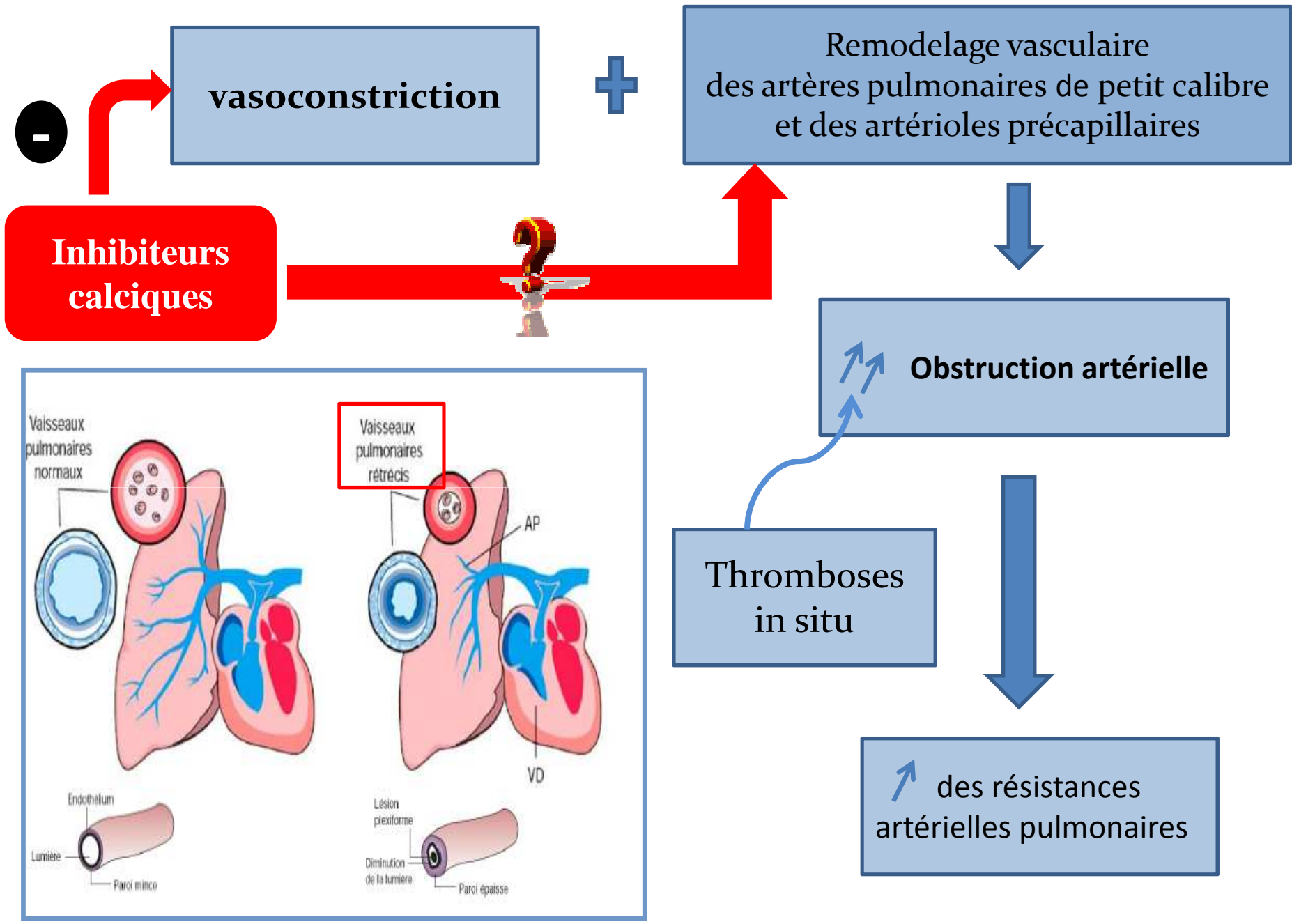
17 patients: une amélioration modérée du débit cardiaque sous digoxine mais avec une augmentation modérée mais significative de la PAP moyenne.



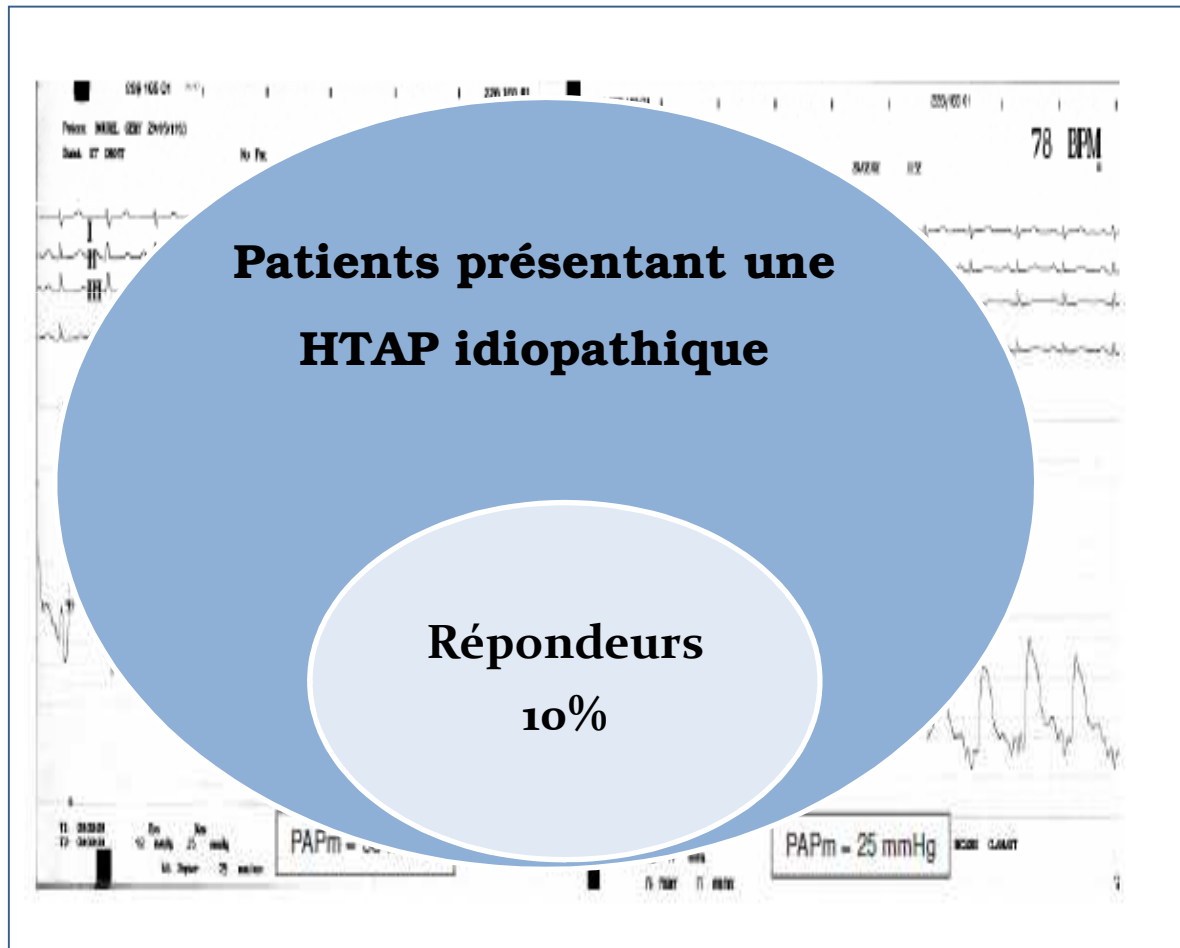
Meilleure connaissance des mécanismes
physiopathologiques



TRAITEMENTS SPECIFIQUES



Test de vasodilatation aiguë



Répondeurs

Baisse de la PAPm d'au moins 10 mmHg jusqu'à un niveau inférieur à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté

Inhalation de Monoxyde d'azote

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Inhibiteurs calciques

Les plus utilisés:

Nifédipine +++

diltiazem++++

amlodipine

Doses:

Nifédipine : 120-240 mg

diltiazem: 240-720 mg

amlodipine : 20 mg

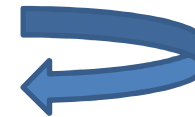
Choix de molécule est basé le rythme
cardiaque du patient au départ



Bradycardie:

Nifédipine

Amlodipine

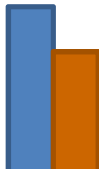


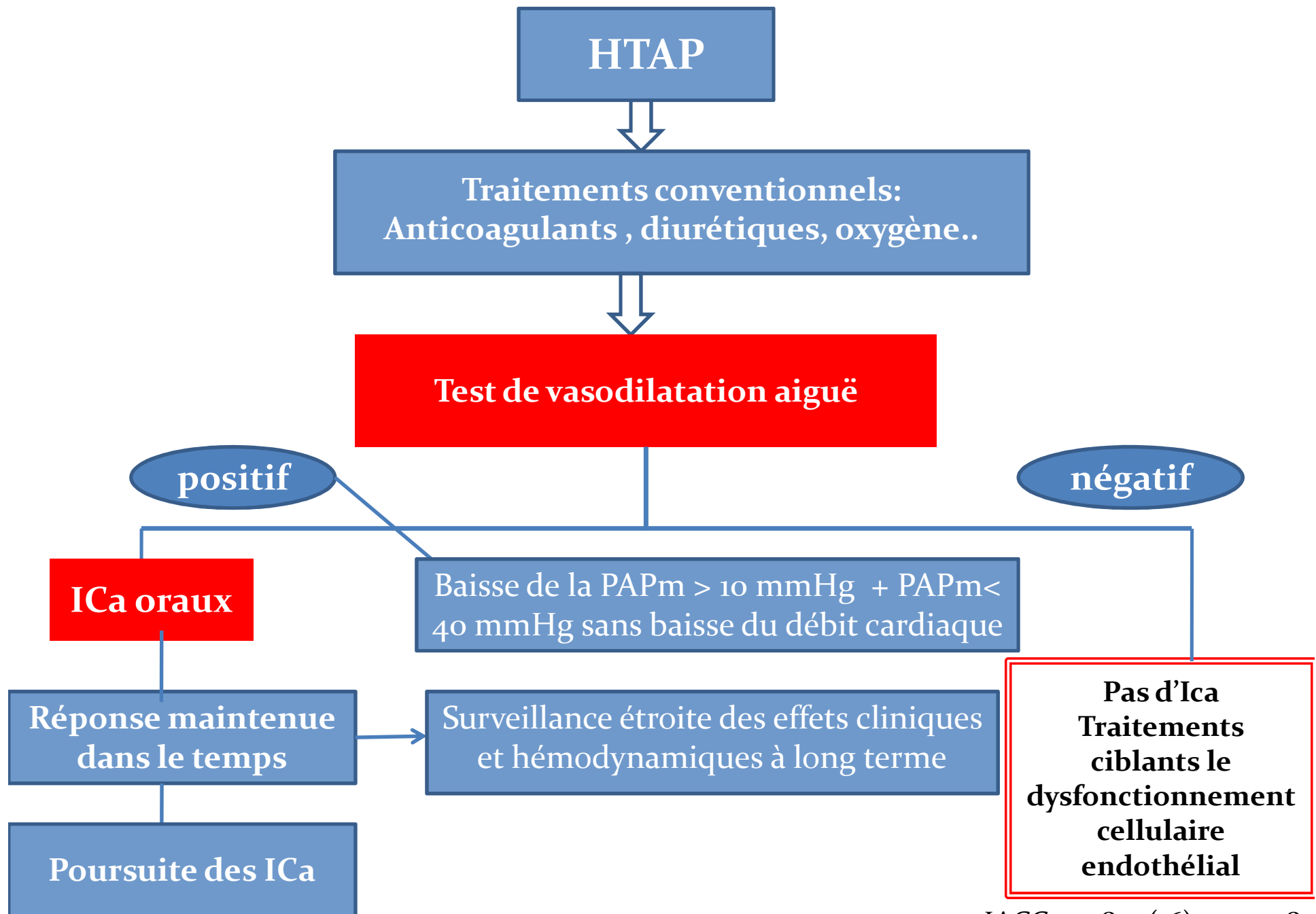
Tachycardie:

diltiazem

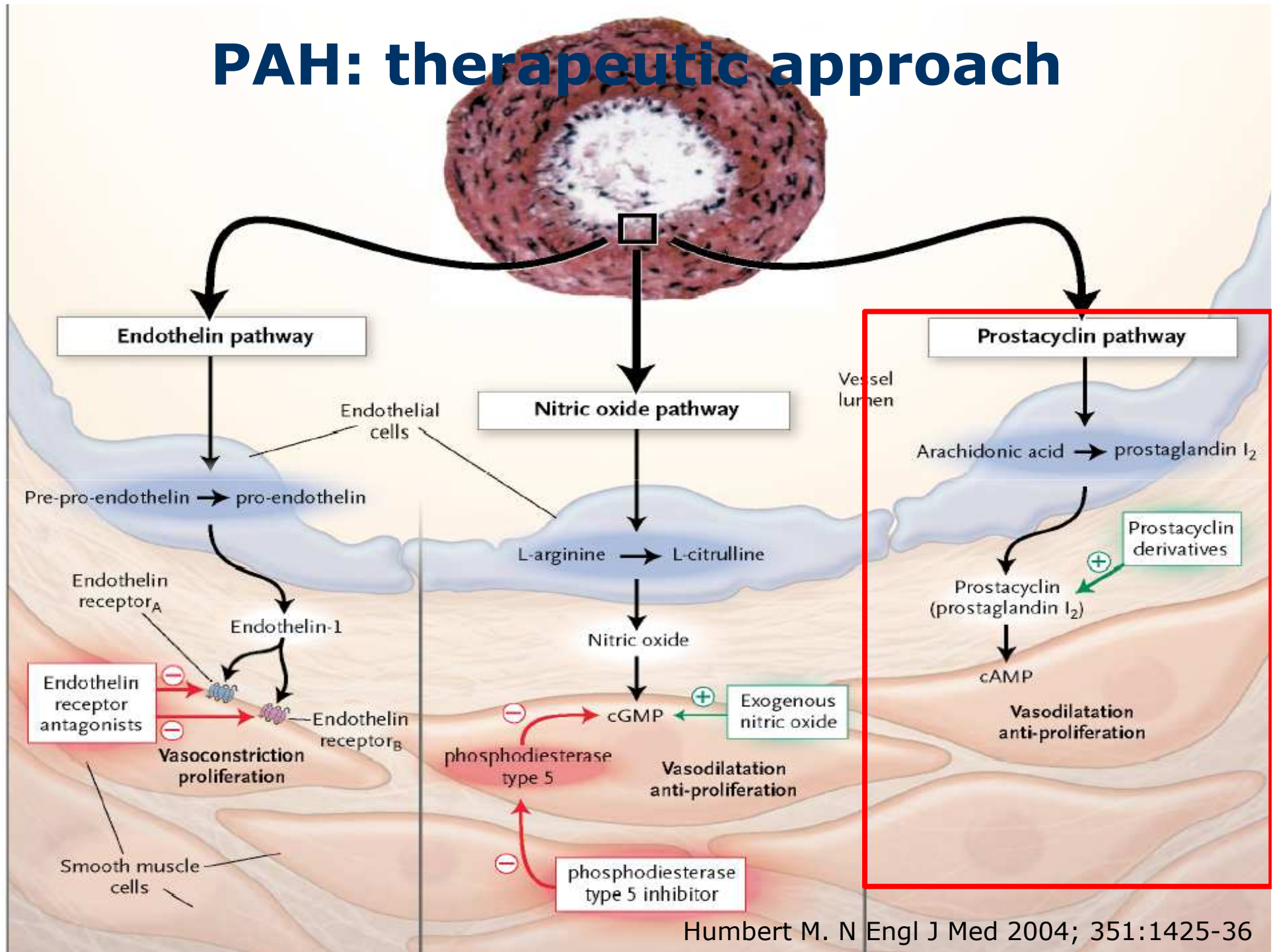


Commencer avec une faible dose





PAH: therapeutic approach

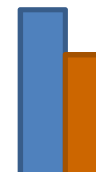
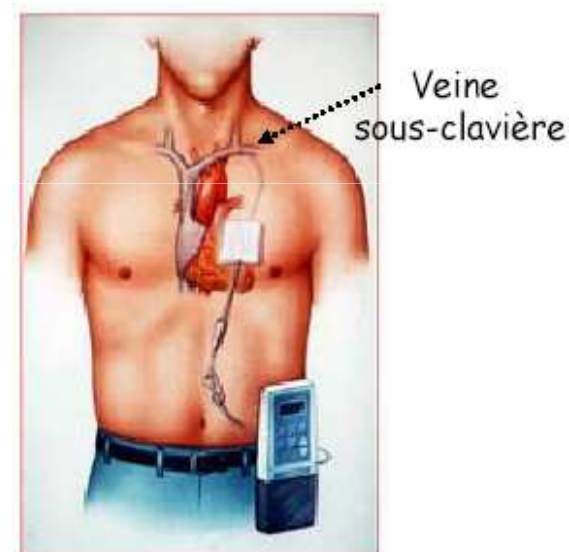


TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Epoprostenol (Flolan®)

-Molécule de synthèse de la prostacycline, possède de plus un effet sur le remodelage vasculaire et améliore la tolérance à l'effort en diminuant la pente de la courbe pression – débit dans la circulation pulmonaire.

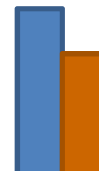
-administré par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé placé au niveau de la veine sous-clavière.

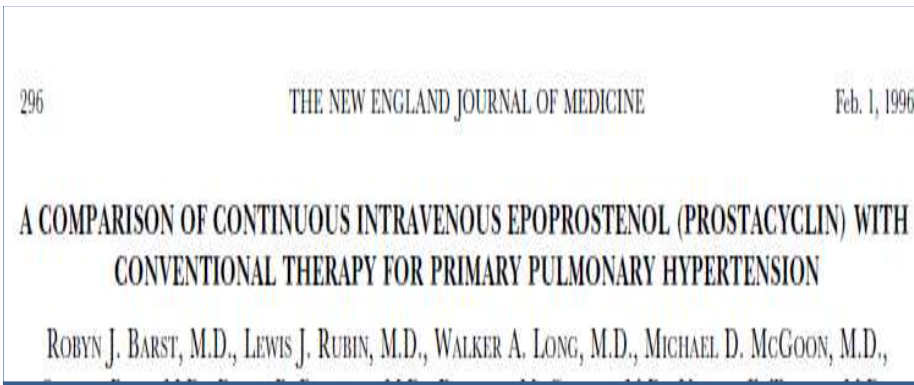


TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Epoprostenol (Flolan®)

- La posologie initiale de l'Époprostenol doit être de 2 à 4 ng/kg/min et augmentée aux doses cibles de 10 à 15 ng/kg/min toutes les deux à quatre semaines sous surveillance hospitalière, puis adaptée en fonction de la réponse clinique et hémodynamique, ainsi que de sa tolérance
- utilisée comme traitement de l'HTAP pour la première fois au début des années 1980





- Etude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, sur 12 semaines
- 81 patients ayant une HTAP classe fonctionnelle III et IV de la NYHA

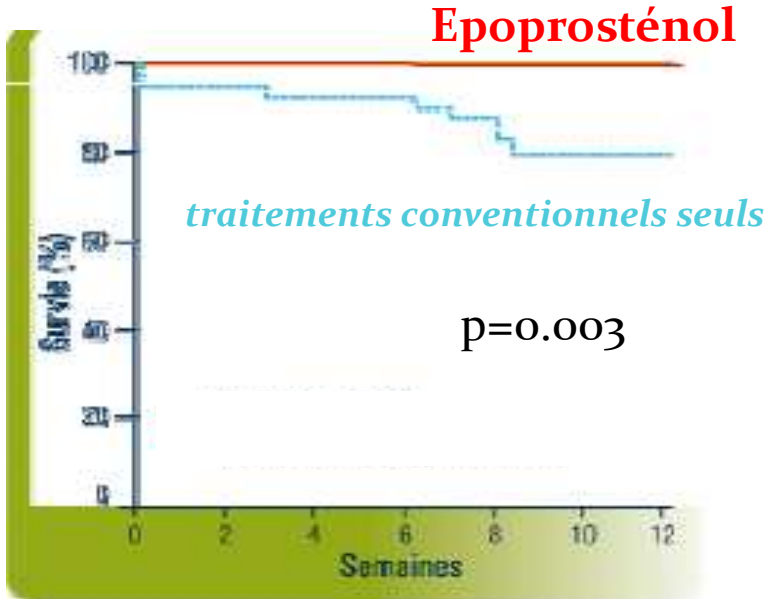
41 patients sous Epoprosténol et *traitements conventionnels*



40 patients sous *traitements conventionnels seuls*

Après 12 S

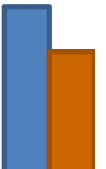
Aucun décès à dans le groupe traité contre huit décès dans le groupe traitement conventionnel
augmentation de l'index cardiaque



TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Epoprostenol (Flolan®)

Devant ces constatations, l'époprostenol a été le premier médicament enregistré pour le traitement de l'HTAP en 1995 en Amérique du Nord et en 1997 en Europe.



Pas d'étude randomisée de l'évolution à plus long terme des patients présentant une HTAP traitée par époprosténol intraveineuse

Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy
Vallerie V. McLaughlin, Alicia Shillington and Stuart Rich
Circulation 2002;106:1477-1482; originally published online Aug 26, 2002;

Journal of the American College of Cardiology
© 2002 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Science Inc.

Vol. 40, No. 4, 2002
ISSN 0735-1097/02/\$22.00
PII S0735-1097(02)02012-0

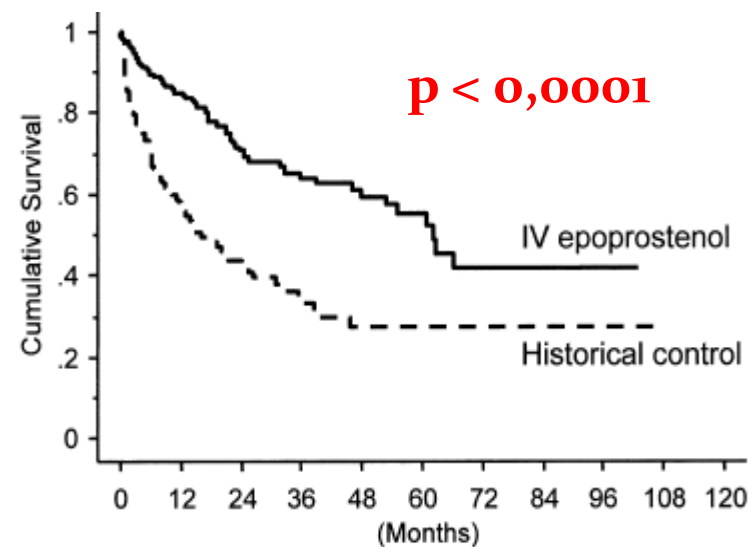
Pulmonary Hypertension

Long-Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension
Prognostic Factors and Survival

Olivier Sitbon, MD, Marc Humbert, MD, Hilario Nunes, MD, Florence Parent, MD, Gilles Garcia, MD, Philippe Hervé, MD, Maurizio Rainisio, PhD, Gérald Simonneau, MD
Clamart, France

Bénéfice clinique évident dans l'HTAP en dyspnée de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA

Survie : 85%, 70%, 63%, et 55% à 1-, 2-, 3 et 5 ans
Contre 58, 43, 33, et 28 % dans le groupe témoin



Badesch et al: étude multicentrique randomisée: 111 patients avec HTAP
modérée ou sévère associée à une Sclérodermie systémique

Epoprosténol en perfusion continue
améliore le périmètre de marche de
manière significative tout en
améliorant les paramètres
hémodynamiques et la classe
fonctionnelle NYHA.

Pas de modification de la
survie

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Epoprostenol (Flolan®)

Les effets secondaires sont fréquents : douleurs des mâchoires, céphalées, diarrhées, bouffées de chaleur, douleurs des membres inférieurs et épisodes de nausées ou de vomissements. Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent rarement l'interruption du traitement.

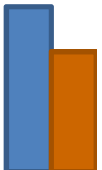
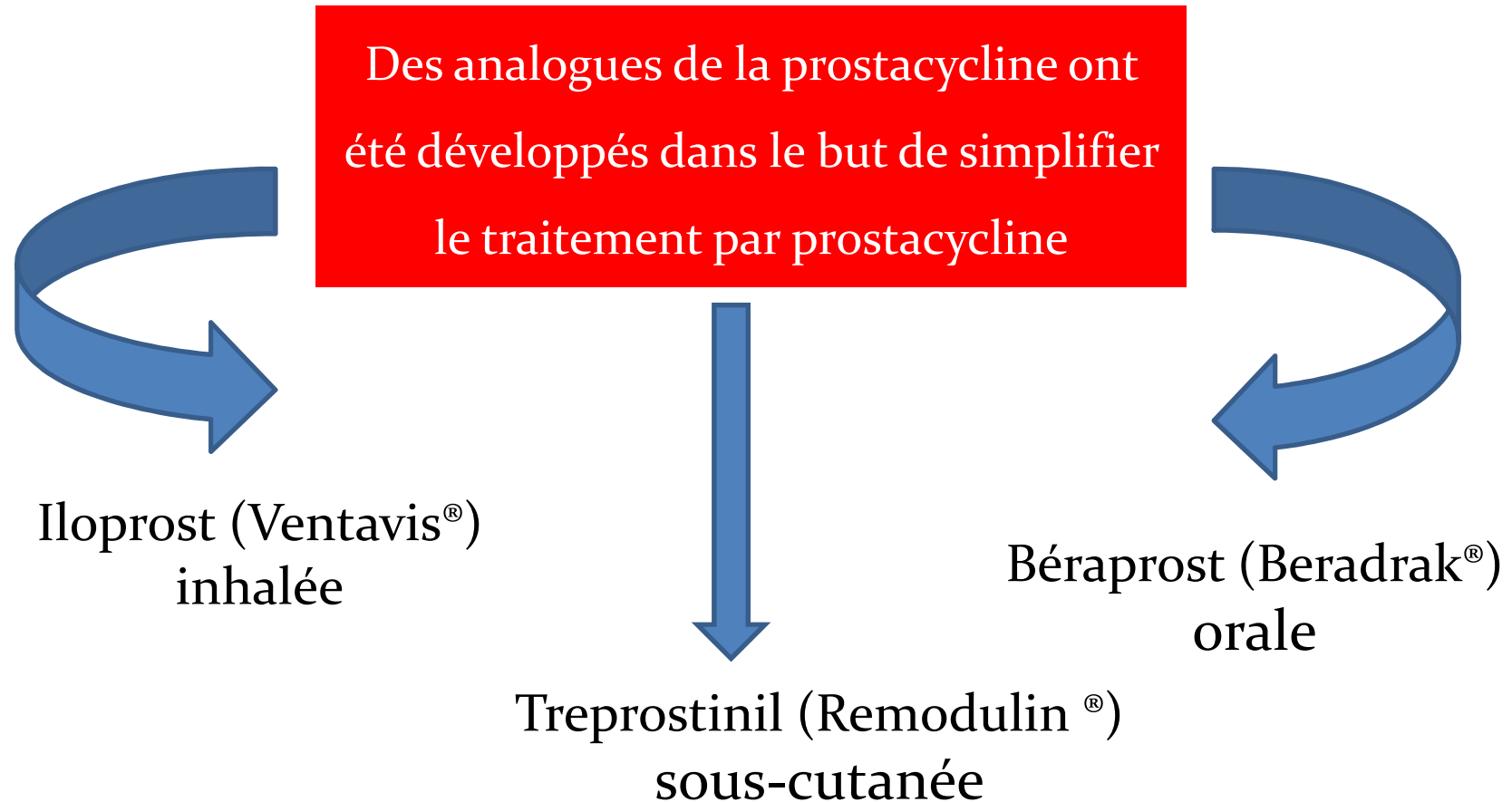
Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration:

thromboses ou d'infections (incidence des sepsis liés à des infections de cathéter est de l'ordre de 0,1 à 0,4 cas par an et par patient)

L'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle, du fait de la très courte demi-vie du produit.



TRAITEMENTS SPECIFIQUES



TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Iloprost (Ventavis®)

- Analogue stable de la prostacycline administré par inhalation
- Il est essentiel que le système d'inhalation produise des particules en suspension de taille appropriée (diamètre de 0,5 à 3 µm) afin de s'assurer d'un dépôt alvéolaire satisfaisant permettant d'améliorer la déposition pulmonaire.
- La mise en route du traitement se fait donc toujours en milieu hospitalier.
- Approuvé dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale, de classe fonctionnelle III de la NYHA.



La courte durée d'action constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 12 inhalations par jour

N Engl J Med 2000;342:1866-70.
Eur Respir J 2001;17:14-9.
N Engl J Med 2002;347:322-7.

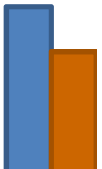


Etude multicentrique randomisée vs placebo incluant 207 patients de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA a analysé le bénéfice après 12 semaines d'un traitement par iloprost inhalé

HTAP primitive, liée à une connectivite ou un coeur pulmonaire chronique postembolique non opérable

Critère principal de jugement

Score combiné associant une amélioration de 10% de la distance parcourue en six minutes et une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA en l'absence d'aggravation clinique.



Iloprost: 2.5 ou 5.0 µg
(six ou 9 fois =30 µg /j)



placebo

Amélioration du
score

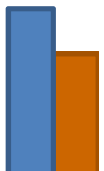
16,9%

P=0.007

4,9%

TABLE 4. INCIDENCE OF SERIOUS AND OTHER ADVERSE EVENTS.*

VARIABLE	ILOPROST GROUP (N= 101)	PLACEBO GROUP (N= 102)	P VALUE
no. of patients (%)			
Serious adverse event			
Any event	28 (27.7)	25 (24.5)	0.63
Right ventricular failure and edema	4 (4.0)	10 (9.8)	0.16
Syncope	5 (5.0)	0	0.03
Other†	33 (32.7)	35 (34.3)	0.88
Adverse event‡			
Any event	91 (90.1)	90 (89.2)	0.82
Increased cough	39 (38.6)	26 (25.5)	0.05
Headache	30 (29.7)	20 (19.6)	0.11
Flushing	27 (26.7)	9 (8.8)	0.001
Influenza-like syndrome	14 (13.9)	10 (9.8)	0.39
Peripheral edema	13 (12.9)	16 (15.7)	0.69
Nausea	13 (12.9)	8 (7.8)	0.26
Jaw pain	12 (11.9)	3 (2.9)	0.02
Hypotension	11 (10.9)	6 (5.9)	0.22
Diarrhea	9 (8.9)	11 (10.8)	0.81
Vertigo	7 (6.9)	11 (10.8)	0.46
Syncope	8 (7.9)	5 (4.9)	0.41
Other adverse events§	296	277	



Les résultats d' iloprost à long terme en monothérapie sont contradictoires

The New England Journal of Medicine

LONG-TERM TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION WITH AEROSOLIZED ILOPROST, A PROSTACYCLIN ANALOGUE

MARIUS M. HOEPER, M.D., MICHAEL SCHWARZE, STEFAN EHLERDING, ANGELIKA ADLER-SCHUERMEYER, R.N., EDDA SPIEKERKÖTTER, M.D., JOST NIEDERMEYER, M.D., MICHAEL HAMM, M.D., AND HELMUT FABEL, M.D.



European Heart Journal (2005) 26, 1895-1902
doi:10.1093/eurheartj/ehi283

Clinical research

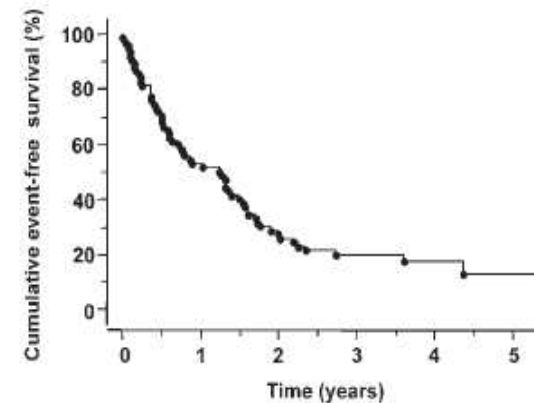
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

Christian F. Opitz^{1*}, Roland Wenzel^{2†}, Jörg Winkler³, Michael Halank⁴, Leonhard Bruch⁵,

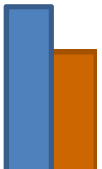
24 HTAP idiopathique

Effet bénéfique d'iloprost sur distance parcourue lors du test de marche et les paramètres hémodynamiques maintenu à un an



No. at risk	76	39	20	13	4	2
No. of events	0	35	52	58	59	60

Figure 1 Event-free survival (freedom from death, transplantation, switch to intravenous therapy, or addition of oral therapy).



TRAITEMENTS SPECIFIQUES


Tréprostinil (Remodulin®)

-Analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celui utilisé pour la délivrance de l'insuline chez le diabétique.



- Demi-vie est de 27 minutes en administration intraveineuse et de 58 à 83 minutes en SC



Simonneau et al: étude multicentrique, randomisée, versus placebo sur 12 semaines, chez 470 patients souffrant d'HTAP primitive, d'HTAP liée à un shunt congénital ou à une connectivite en classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA


2002: The Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation de tréprostinil SC pour les HTAP classe II, III, and IV.

Après 12 semaines de suivi : Amélioration modeste mais significative de la distance parcourue en 6 minutes , des scores de dyspnée, des signes et symptômes de l'HTAP ainsi que les paramètres hémodynamiques.

Douleur au point d'injection : 85 %  facteur limitant l'augmentation des doses et conduisant à l'arrêt du traitement dans 8 % des cas 

Safety and Efficacy of IV Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension*

A Prospective, Multicenter, Open-Label, 12-Week Trial

Victor F. Tapson, MD, FCCP; Mardi Gomberg-Maitland, MD, MSc;
 Vallerie V. McLaughlin, MD, FCCP; Raymond L. Benza, MD;
 Allison C. Widlitz, MS, PA-C; Abigail Krichman, RRT; and Robyn J. Barst, MD

16 patients avec HTAP:
 idiopathique (n =8)
 connective (n =6)
 cardiopathie congénitale (n= 2)

2004: the FDA a approuvé l'utilisation de tréprostinil IV pour les HTAP classe II, III, avec une intolérance au treprostinil SC

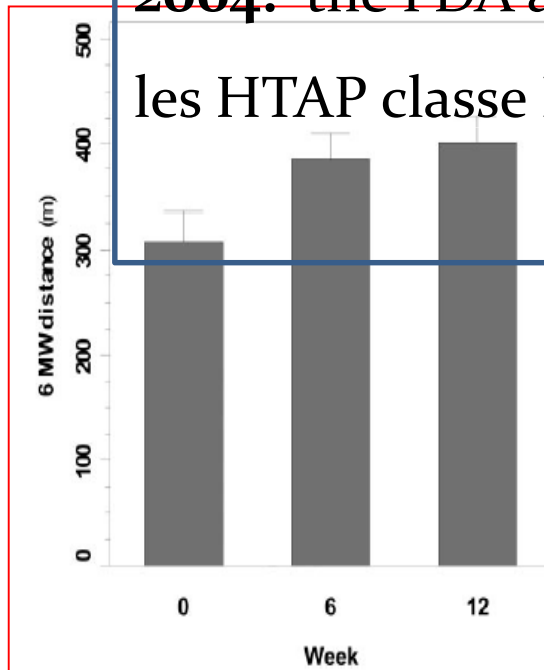
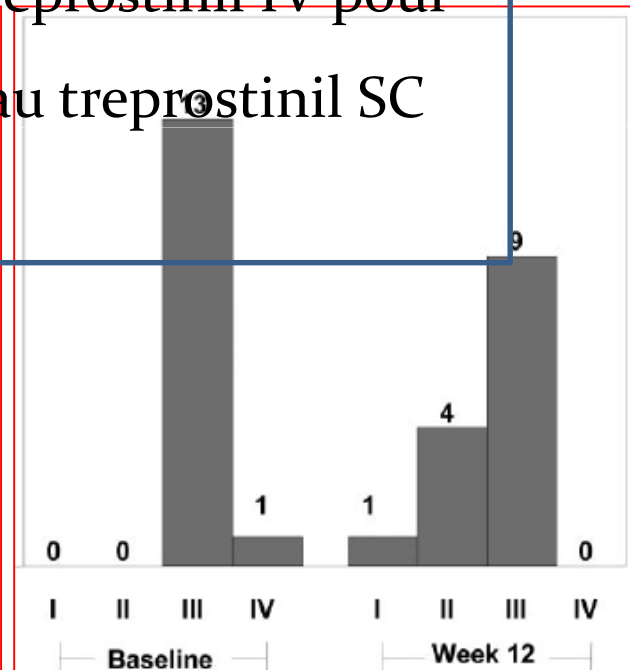


Table 2—Effects of Continuous IV Treprostinil on Hemodynamic Parameters: Change from Baseline to Week 12*

Parameters	Baseline (n = 14)†	Change (n = 14)
Mean PAP, mm Hg	59 ± 4	- 4.2 ± 1.6‡
Mean RAP, mm Hg	15 ± 1	- 0.8 ± 0.8
Cardiac index, L/min/m ²	1.7 ± 0.1	0.47 ± 0.11§
PVR, U × m ²	30 ± 3	- 9.4 ± 1.9
Mean SAP, mm Hg	98 ± 5	- 16.2 ± 4.3
Heart rate, beats/min	81 ± 3	1.7 ± 2.5

*Data expressed as mean ± SE. SAP = systemic arterial pressure. See Table 1 for expansion of abbreviations.
 †Fourteen of 16 patients completed the 12-week study.
 ‡p = 0.030.
 §p = 0.002.
 ||p = 0.001.

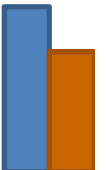


L'iloprost et le tréprostinil ont obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne dans l'indication suivante : HTAP idiopathique en classe fonctionnelle III de la NYHA

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Béraprost sodique (Beradrak®)

- Premier analogue de la prostacycline stable **sous forme orale**
- Pic de concentration environ 30 minutes après l'absorption et la demi-vie est de 35 à 40 minutes
- Autorisation dans le traitement de l'HTAP au Japon.



Etude randomisée en double insu versus placebo a évalué son efficacité sur 12 semaines chez 130 patients avec HTAP primitive, ou évoluant dans un contexte de cardiopathie congénitale, de connectivite, d'hypertension portale ou d'infection par le VIH en classe fonctionnelle II et III de la NYHA

Après 12 semaines, le béraprost à la dose moyenne de 80 µg répartie en quatre prises, a permis d'améliorer la distance parcourue lors du test de marche de 25 m en moyenne pour l'ensemble de la population

Pas d'amélioration des constantes hémodynamiques

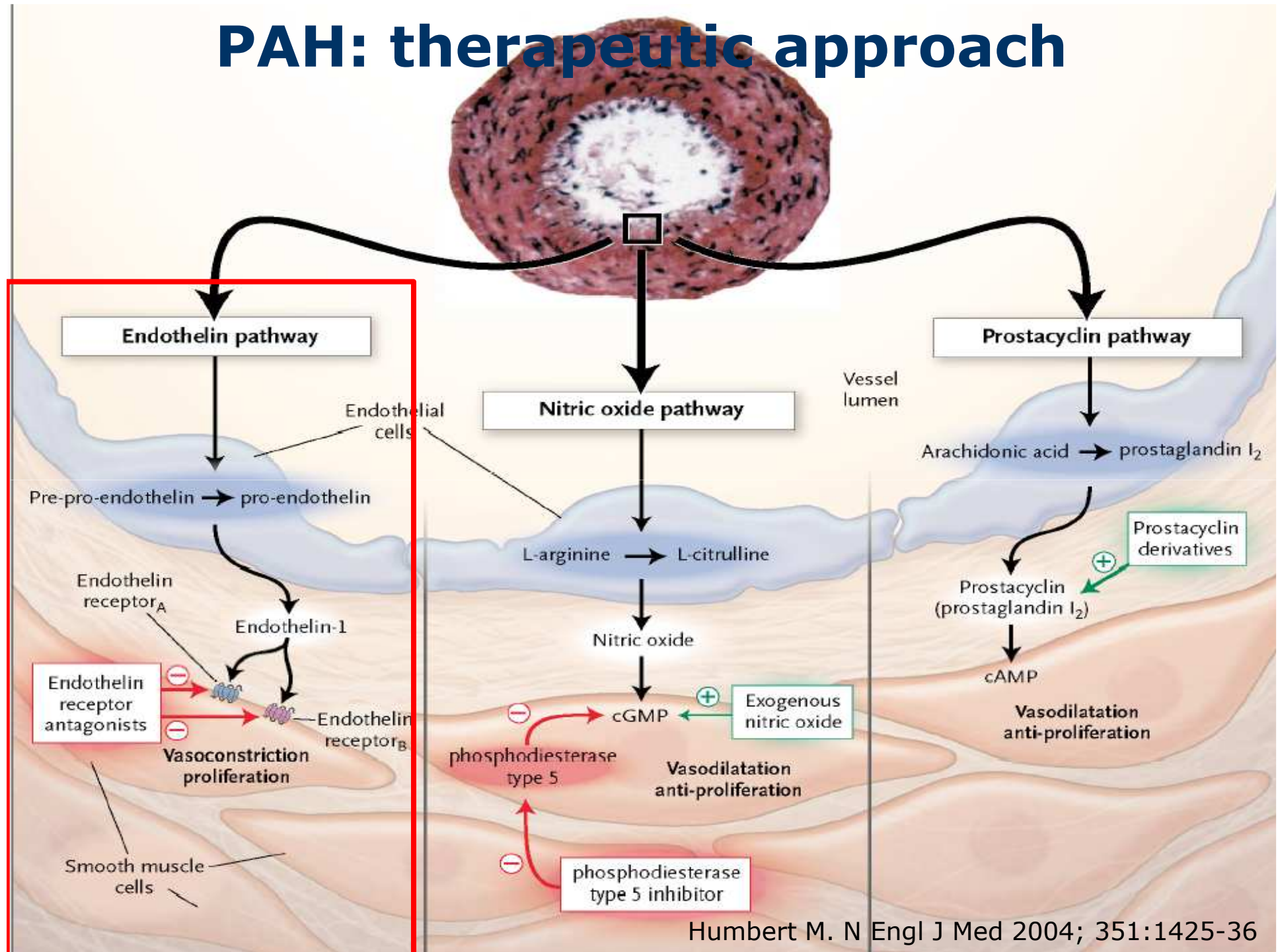


Béraprost sodique (Beradrak[®])

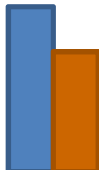
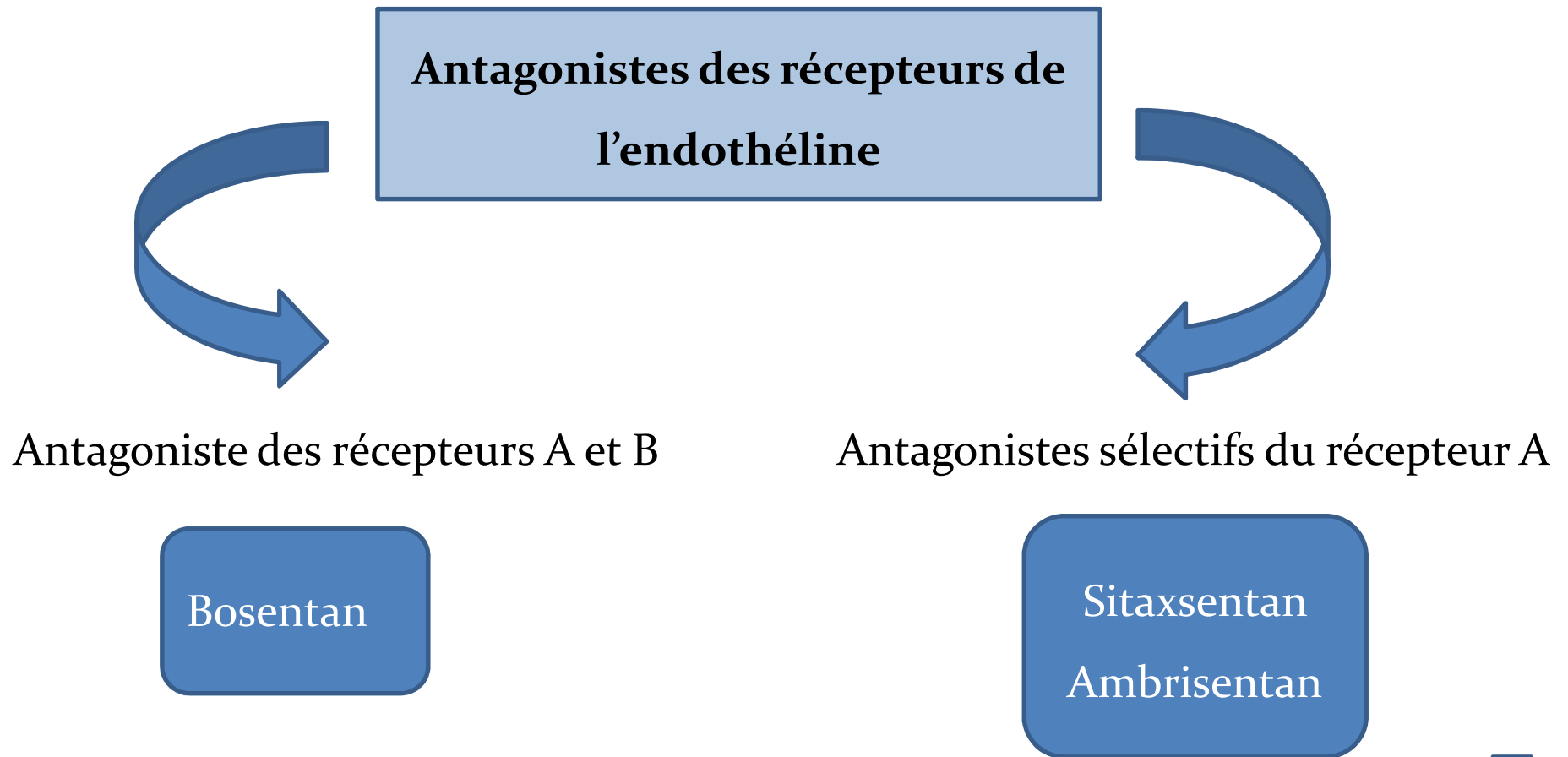
Une étude randomisée, en double insu, versus placebo a analysé l'effet à long terme (12 mois) du béraprost mettant en évidence une diminution du bénéfice de ce traitement avec le temps .

Le test de marche des patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA était significativement amélioré à trois et six mois, mais la différence n'était plus significative à 9 et 12 mois

PAH: therapeutic approach



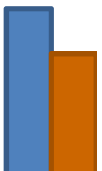
TRAITEMENTS SPECIFIQUES



TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Bosentan

- **Voie orale**
- **Contre-indications :**
 - Insuffisance hépatique modérée à sévère
 - Élévation des aminotransférases hépatiques supérieure à 3 fois la normale avant la mise en route du traitement.
 - Association à la cyclosporine A, glibenclamide, fluconazole.



**Bosentan
(Tracleer®)**

Articles

Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study

Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rahniso, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin

The New England Journal of Medicine

BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

LEWIS J. RUBIN, M.D., DAVID B. BADESCH, M.D., ROBYN J. BARST, M.D., NAZZARENO GALIÉ, M.D., CAROL M. BLACK, M.D., ANNE KEOGH, M.D., TOMAS PULIDO, M.D., ADAANI FROST, M.D., SÉBASTIEN ROUX, M.D., ISABELLE LECONTE, Ph.D., MICHAEL LANDZBERG, M.D., AND GÉRALD SIMONNEAU, M.D.,
FOR THE BOSENTAN RANDOMIZED TRIAL OF ENDOTHELIN ANTAGONIST THERAPY STUDY GROUP

Efficacité clinique et hémodynamique dans les HTAPs en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA

Pas de relation dose–effet mais les perturbations du bilan hépatique étaient dose dépendantes

Le bosentan était débuté à la dose initiale de 62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines puis augmentée à la dose de 125 ou 250 mg biquotidiennes.

Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension

V.V. McLaughlin*, O. Sitbon[#], D.B. Badesch[†], R.J. Barst⁺, C. Black[§], N. Galie^f, M. Rainisio^{**}, G. Simonneau[#] and L.J. Rubin^{##}

À la fin de 12 et 24 mois, 85% et 70% des patients, étaient sous bosentan monothérapie.

TABLE 3 Kaplan-Meier (K-M) estimates and predicted survival using the D'Alonzo equation [9]

Time months	0	6	12	18	24	30	36
K-M estimates %	100	98.8	96.4	90.5	88.5	85.6	85.6
Predicted survival %		76.3	69.2	62.8	57.3	52.4	48.2
Patients at risk n	189	187	183	153	113	23	16

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Sitaxsentan

CHEST
ONLINE

Clinical Efficacy of Sitaxsentan, an Endothelin-A Receptor Antagonist, in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension : Open-Label Pilot Study

Robyn J. Barst, Stuart Rich, Allison Widlitz, Evelyn M. Horn, Vallerie McLaughlin and Joyce McFarlin

Chest 2002;121;1860-1868

Une étude initiale ouverte de 12 semaines du sitaxentan (100 à 500 mg deux fois par jour) : amélioration significative du TM6 et de l'hémodynamique chez les patients avec une HTAP en classe fonctionnelle II, III et IV.

Deux cas d'hépatite aiguë, dont un fatal, sont survenus pendant la phase de prolongation, liés à la pharmacocinétique non linéaire du sitaxentan aux fortes doses .

Un essai a inclus 245 patients (HTAP idiopathique, liée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale) en double insu contre placebo, pendant 18 S

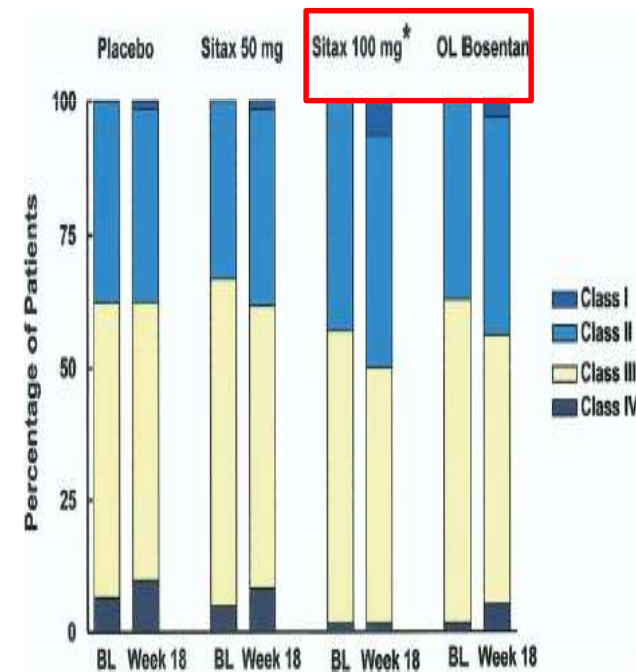
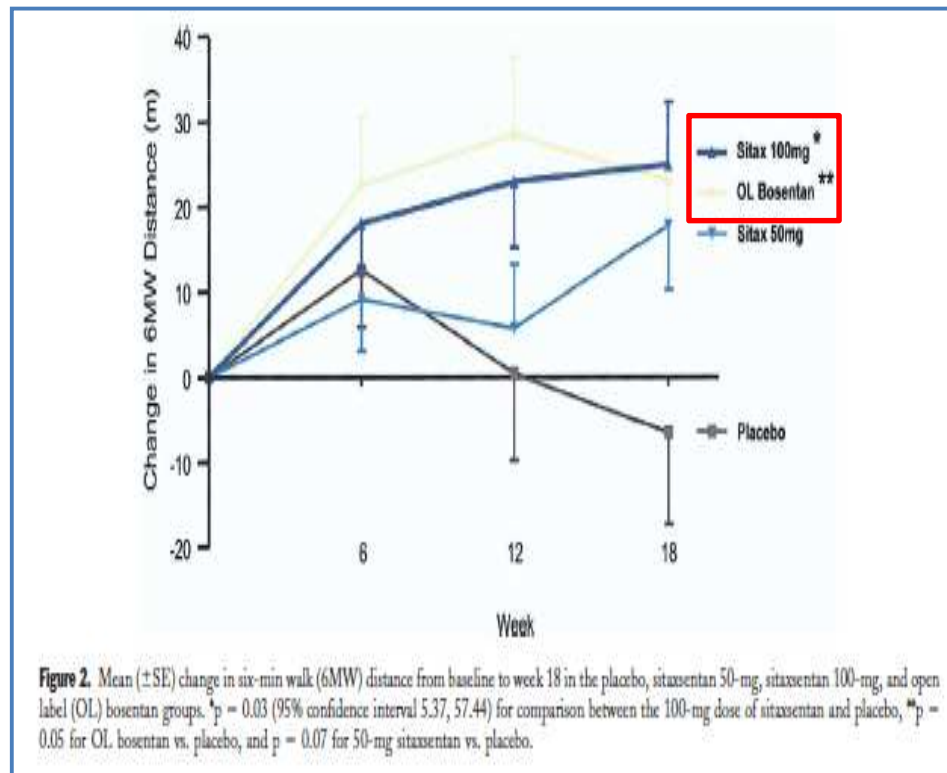
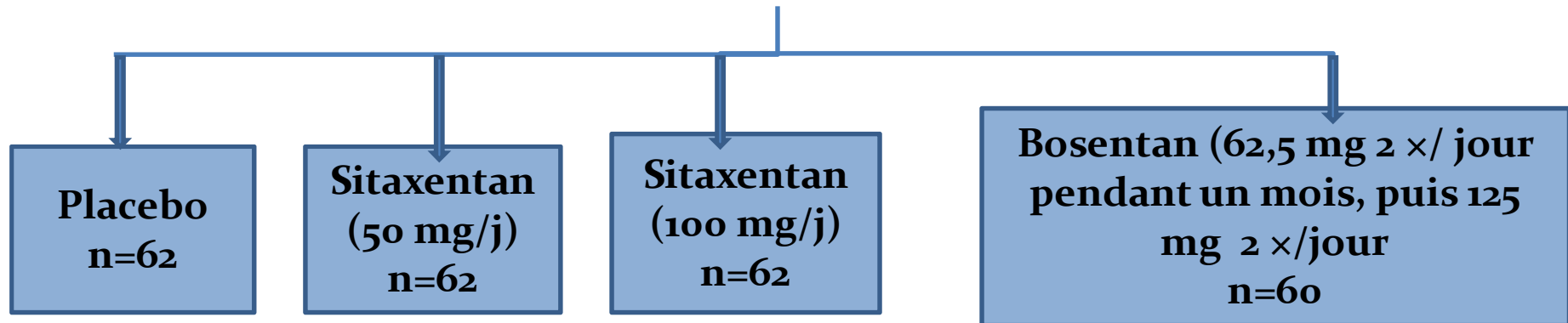


Figure 3. Change in World Health Organization functional class from baseline to week 18 in the placebo, sitaxentan 50-mg, sitaxentan 100-mg, and open label (OL) bosentan groups. * $p = 0.04$ for comparison between the 100-mg dose of sitaxentan and placebo; there was no difference for either the sitaxentan 50-mg group or the OL bosentan group vs. placebo. BL = baseline.

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Sitaxsentan

Sitaxsentan: approuvé à Canada et Australie, La posologie conseillée actuellement chez l'adulte est de 100 mg par voie orale une fois par jour, en traitement au long cours s'il n'y a pas des signes d'hépatotoxicité

Ambrisentan

Journal of the American College of Cardiology
© 2005 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 46, No. 3, 2005
ISSN 0735-1097/05/\$30.00
doi:10.1016/j.jacc.2005.04.050

Pulmonary Hypertension

Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Nazzareno Galić, MD,* David Badesch, MD,† Ronald Oudiz, MD,‡ Gérald Simonneau, MD,§
Michael D. McGoon, MD,|| Anne M. Keogh, MD,¶ Adaani E. Frost, MD,# Diane Zwicke, MD**
Robert Naeije, MD,†† Shelley Shapiro, MD, PhD,‡‡ Horst Olschewski, MD,§§ Lewis J. Rubin, MD|||
*Bologna, Italy; Denver, Colorado; Torrance, Los Angeles, and San Diego, California; Clamart, France;
Rochester, Minnesota; Darlinghurst, Australia; Houston, Texas; Milwaukee, Wisconsin; Brussels, Belgium;
and Giessen, Germany*



Une étude de 12 semaines en insu de la dose, mais sans groupe placebo:

À toutes les doses (1, 2,5, 5 ou 10 mg/j), les patients ont présenté une amélioration par rapport aux valeurs basales, du TM6, de la classe fonctionnelle, du score de dyspnée de Borg et de l'hémodynamique pulmonaire.

Une augmentation des transaminases hépatiques a été observée chez 3% des patients.

Dans le sous-groupe avec HTAP idiopathique, une relation dose-réponse a semblé se dégager pour le TM6.

Long-Term Outcomes With Ambrisentan Monotherapy in Pulmonary Arterial Hypertension

SHANNON E. BLALOCK,¹ SUSAN MATULEVICIUS,² LAURA C. MITCHELL,² SHARON REIMOLD,² JOHN WARNER,²
RONALD PESHOCK,² FERNANDO TORRES,² AND KELLY M. CHIN²

Dallas, Texas

ABSTRACT

Background: This study evaluated long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing treatment with ambrisentan monotherapy, a selective oral endothelin-1 receptor antagonist.

Methods and Results: Patients who participated in the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Efficacy Study (ARIES-1) clinical trial and extension phase at our institution were included. Cardiac catheterization, 6-minute walk distance (6MWD), and cardiac magnetic resonance (MRI) data were retrospectively reviewed. Twelve patients with PAH (11 idiopathic, 1 fenfluramine) had follow-up from 3 to 5.5 years from the initiation of ARIES-

1. Patients received ambrisentan therapy throughout the study period and were on ambrisentan monotherapy for the first 2 years. At year 1, improvements in median mean pulmonary arterial pressure (PA), cardiac output, and pulmonary vascular resistance (PVR) were seen ($P = .02$, $P = .03$, $P < .01$), and the improvement in PVR persisted at 2 years. 6MWD also improved significantly between baseline (350 m) and 1 and 2 years (397 m, $P < .01$ and 393 m, $P = .01$). Cardiac MRI results were more varied, with an increase in RV ejection fraction from 29% at baseline to 46% at 2 years ($P = .02$), but other MRI variables did not improve.

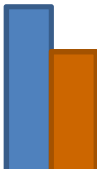
Conclusions: Ambrisentan monotherapy led to improvements in catheterization, 6MWD, and RV ejection fraction, and shows promise as a long-term treatment for pulmonary arterial hypertension. (*J Cardiac Fail* 2010;16:121–127)

Key Words: Pulmonary hypertension, right ventricle, cardiac MRI, 6-minute walk test.

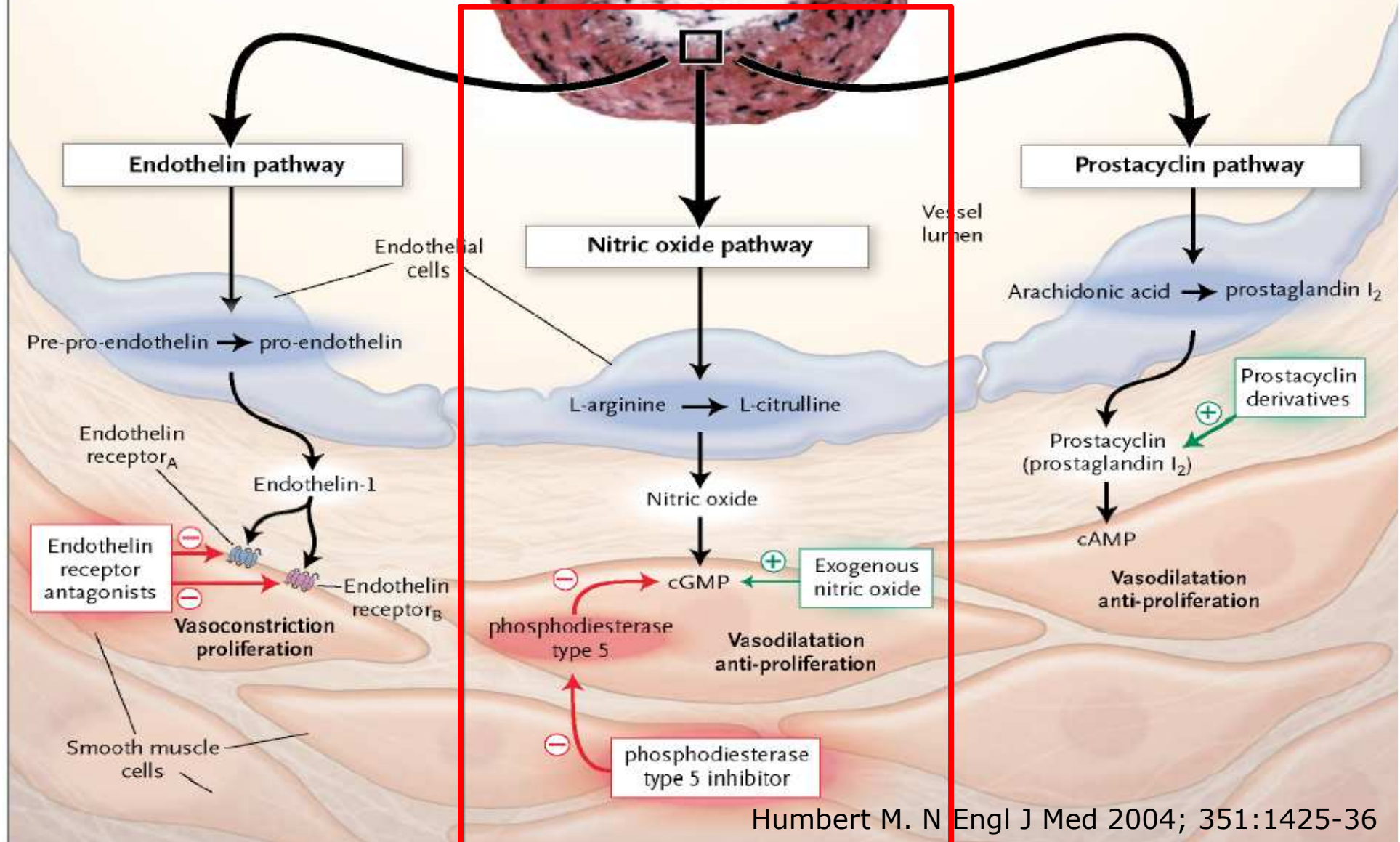
TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Antagonistes des récepteurs de
l'endothéline

- Fonction hépatique tous les mois et hémoglobine tous les 3 mois.
- Autres effets secondaires: œdème, effet tératogène, atrophie testiculaire et infertilité masculine



PAH: therapeutic approach



TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5

••**Sildénafil (Viagra®)** a un effet vasodilatateur pulmonaire démontré lors de tests de vasodilatation effectués chez des patients présentant une HTAP primitive ou secondaire à une fibrose pulmonaire.



- Plusieurs études ont rapporté l'efficacité de ce traitement dans l'HTAP.
- Il a l'intérêt de son administration par voie orale et de sa bonne tolérance en particulier hépatique (des diarrhées, des dyspepsies et des flushs)
- La dose optimale reste à définir: **la FDA-approuve la dose de 20 mg en trois prises quotidiennes.**

••**Tadalafil** : en cours d'évaluation

Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Nazzareno Galiè, MD; Bruce H. Brundage, MD; Hossein A. Ghofrani, MD; Ronald J. Oudiz, MD;
Gerald Simonneau, MD; Zeenat Safdar, MD; Shelley Shapiro, MD; R. James White, MD;
Melanie Chan, PhD; Anthony Beardsworth, MD; Lyn Frumkin, MD, PhD; Robyn J. Barst, MD;
on behalf of the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group*

405 patients avec
HTAP
idiopathique ou
associée

placebo



Tadalafil : 2,5-10-20-40
mg/j

Après 16
semaines

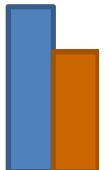
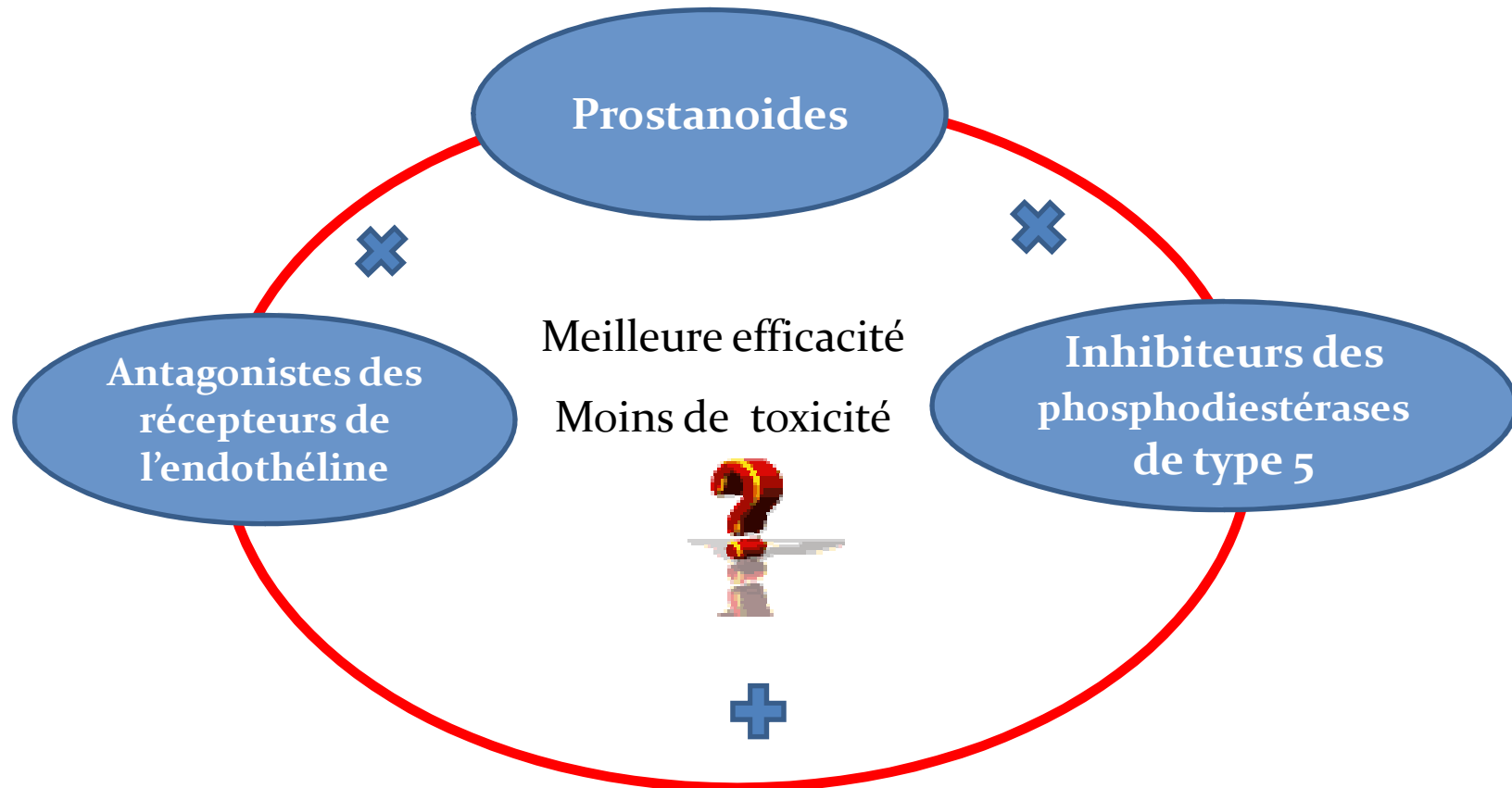
Tadalafil : 40
mg/j



**Amélioration significative
de valeurs basales du TM6
et de la qualité de vie**

**Pas d'amélioration
significative de classe
fonctionnelle de HTAP**

COMBINAISON THERAPEUTIQUES





-Quels sont les
molécules à combiner?
- quand combiner ?

Association thérapeutique

recommandée chez les patients ne
répondant pas à la monothérapie:

Évolution stable non satisfaisante

Evolution instable ou défavorable

La réévaluation doit
se faire dans un
centre de compétence

Table 1 Clinical studies evaluating combination therapy in pulmonary arterial hypertension.

Study	Current therapy	Added therapy	Patients (n)	Study duration	Primary endpoint	Effects of combination therapy
BREATHE-2	None	Bosentan and Epoprostenol	33	16 weeks	PVR	Non-significant reduction in PVR
STEP-1	Bosentan	Iloprost	67	12 weeks	6MWD	Delayed time to clinical worsening and borderline significant increase in 6MWD
COMBI	Bosentan	Iloprost	40	16 weeks	6MWD	Study terminated early
TRIUMPH-1	Bosentan or sildenafil	Treprostinil (inhaled)	235	12 weeks	6MWD	Placebo-adjusted increase in 6MWD (+20 m)
FREEDOM-C	Bosentan and/or sildenafil	Treprostinil (oral)	354	16 weeks	6MWD	Non-significant increase in 6MWD
PACES	Epoprostenol	Sildenafil	267	16 weeks	6MWD	Placebo-adjusted increase in 6MWD (+28 m) and delayed time to clinical worsening
PHIRST	Naïve or bosentan	Tadalafil	405 ^a (206)	16 weeks	6MWD	Greater increase in 6MWD in subgroup receiving baseline bosentan
EARLY	Naïve or sildenafil	Bosentan	185 ^a (29)	6 months	PVR/6MWD	Improved haemodynamics and delayed time to clinical worsening in subgroup receiving baseline bosentan

^a Total number of patients included (those receiving combination treatment are in brackets).

^b Clinical trials identifier NCT00325442.

**Algorithme de traitement de
l'hypertension artérielle pulmonaire
Selon l'évidence based médecine**

Mesure générales :
 éviction d'activité physique excessive (III-C), contre-indiquer la grossesse (I-C)
 vaccination contre pneumocoque et Haemophilus influenzae (I-C).

Traitement conventionnel

Centre de référence (I-C)

Diurétiques (I-C), Oxygène(I-C)
 anticoagulants : HTAPI (IIa-C)
 HTAPA (IIb-C)
 digoxine (IIb-C)

Test de vasoréactivité au NO en aigu (HTAPI I-C, HTAPA IIb-C)

Oui

Non

Recommandations évidence	Classe II NYHA	Classe III NYHA	Classe IV NYHA
I-A	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil	Ambrisentan Bosentan Sildenafil Sitaxentan Epoprostenol iv Iloprost (inhale)	Epoprostenol (iv)
I-B	Taladéfil	Taldéfil, Treprostinil (sc) Treprostinil (inhale)	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Sitaxentan, Iloprost (inhale et iv) , Treprostinil iv,sc, inhale, Taladéfil
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost, Treprostinil iv	
IIb-B		Beraprost	

Inhibiteurs calciques (voie orale)

Réponse maintenue

Oui

Non

Poursuivre les inhibiteurs calciques

REPONSE CLINIQUE INSUFFISANTE

Traitement combiné séquentiel



REPONSE CLINIQUE INSUFFISANTE

Atrioseptostomie (E/B) et/ou transplantation pulmonaire (E/A)

CONCLUSION



- Les progrès du traitement de l'HTAP ont été considérables au cours de ces dernières années.
- Cependant, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie et les réponses aux traitements ne sont pas uniformes.
- Le dépistage , un traitement précoce, une meilleure définition des objectifs thérapeutiques et les traitements combinés pourraient améliorer les résultats actuels.
- Les travaux actuels visant à mieux comprendre la physiopathologie de l'HTAP pourraient faire envisager l'émergence d'un traitement curatif de cette maladie orpheline.