



*Hôpitaux de Lyon*

# TRAITEMENT MEDICAL DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Gabriel SUSONG

Pharmacien

Hospices Civils de Lyon



# Introduction



# Introduction

- ESC 2009 : HTAP => Groupe 1
  - HTAP idiopathiques
  - HTAP familiales
  - Induites par des toxiques (anorexigènes)
  - Associées (connectivites, infection HIV, hypertension portale, cardiopathies congénitales, anémies hémolytiques chroniques et schistosomiasés)

# Introduction

- Maladie rare, grave et évolutive
- Avant traitements spécifiques :
  - D'Alonzo et al., 1991 : survie médiane = 2.8 ans
- Traitements spécifiques :
  - Galiè et al., 2009 : -43% mortalité / -61% hospitalisations VS traitements conventionnels

# Introduction

- Particularités de la prise en charge :
  - ▣ Estimation : gravité, vasoréactivité / efficacité
  - ▣ Médicaments onéreux
  - ▣ Effets secondaires
  - ▣ Prise en charge dans un centre de référence

Algorithmes complexes

**Table 14** Functional classification of pulmonary hypertension modified after the New York Heart Association functional classification according to the WHO 1998<sup>76</sup>

- |                  |   |
|------------------|---|
| <b>Class I</b>   | Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.   |
| <b>Class II</b>  | Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.   |
| <b>Class III</b> | Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.  |
| <b>Class IV</b>  | Patients with pulmonary hypertension with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnoea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity. |

**Table 1** Classes of recommendations

Classes of Recommendations	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.
<i>Class IIa</i>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
<i>Class IIb</i>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

**Table 2** Levels of evidence

Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials <sup>a</sup> or meta-analyses.
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial <sup>a</sup> or large non-randomized studies.
Level of Evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

<sup>a</sup>Or large accuracy or outcome trial(s) in the case of diagnostic tests or strategies.

# Introduction

## Traitements conventionnels

- Mesures générales
- Oxygénothérapie
- Anticoagulants
- Diurétiques
- Digitaliques

## Traitements spécifiques

- Inhibiteurs calciques
- Prostanoides
- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1
- Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5



# Traitements conventionnels

# Mesures générales

- Efforts (III-C)
- Séjour en altitude
- Bain chaud
- Tabac
- Anorexigènes, amphétamines
- Vaccination : pneumocoque, grippe, H. influenza (I-C)
- Grossesse (I-C)
- Soutien psychosocial (IIa-C)

# Oxygénothérapie (IIa-C)

- Symptomatique
- $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$  / Classes III-IV

# Anticoagulants oraux (IIa/b-C)

- Pourquoi ?
  - ▣ Lésions thrombotiques retrouvées en post mortem
  - ▣ Anomalies de la coagulation
  - ▣ Facteurs de risques
- INR cible : 2-3

# Diurétiques (I-C)

- Rétention hydrosodée et insuffisance cardiaque droite
- Furosémide +/- spironolactone
- ! K<sup>+</sup> et hypovolémie (chute du débit cardiaque)

# Digitaliques (IIb-C)

---

- Troubles du rythme supraventriculaires

A decorative horizontal bar at the top of the slide, consisting of an orange square on the left and a blue rectangle on the right.

# Traitements spécifiques

# Introduction

---

- Inhibiteurs calciques
- 3 approches :
  - ▣ Prostacycline
  - ▣ NO
  - ▣ Endothéline

# Inhibiteurs calciques (I-C)

- Vasoconstriction + Remodelage vasculaire
- Test de vasodilatation aigue
- Rythme cardiaque
  - ▣ Brady- : Nifédipine (1 20-240mg) / Amlodipine (20mg)
  - ▣ Tachy- : Diltiazem (1 40-720mg)
- Formes LP vs Effets secondaires (hypotension)
- Surveillance étroite sur le long terme

# Voie des prostacyclines

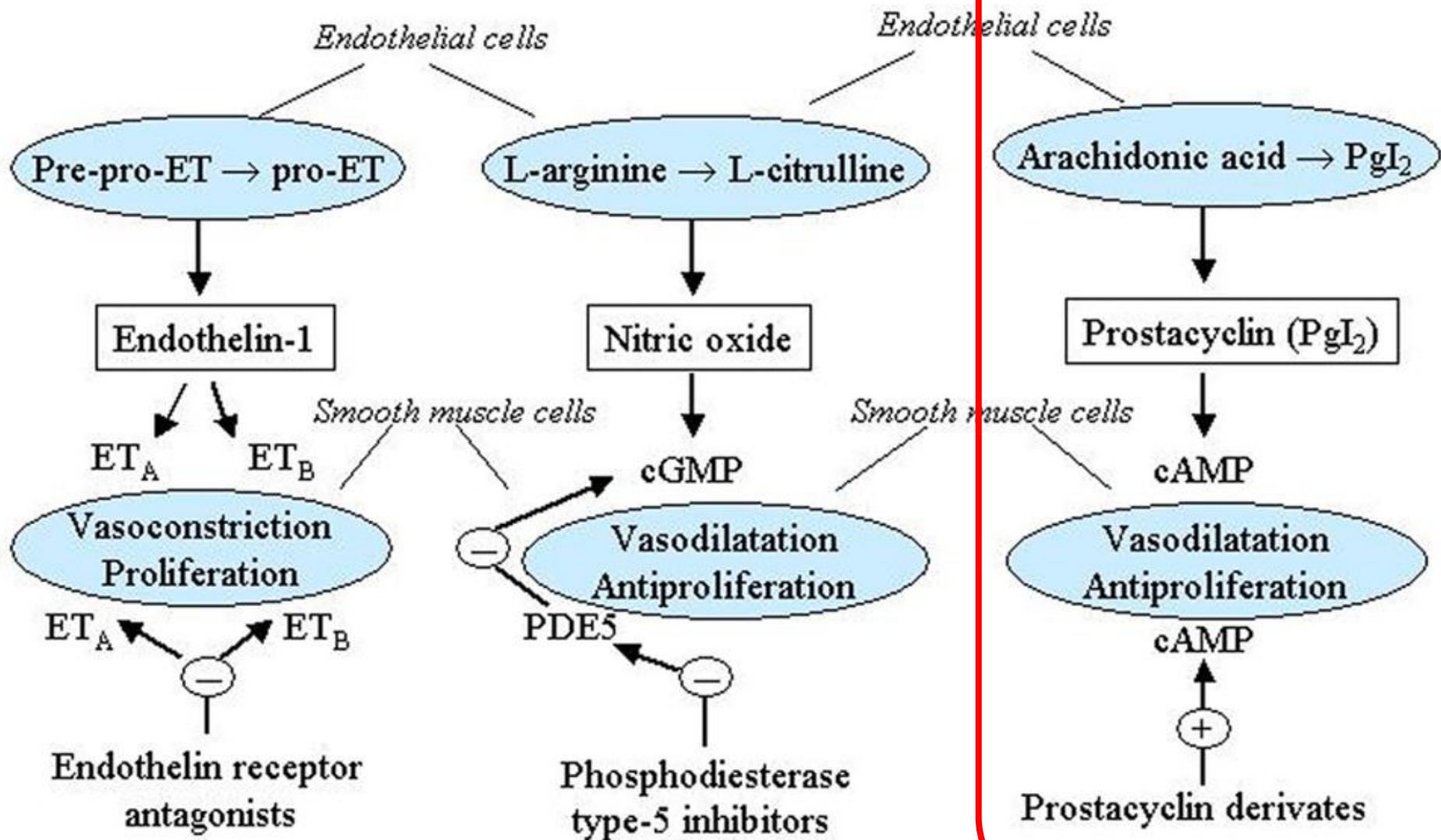
---

- Prostanoides

### Endothelin pathway

### Nitric oxide pathway

### Prostacyclin pathway



# Voie des prostacyclines

- EPOPROSTENOL (Flolan ®) – classes III-IV (I-A)
  - ▣ Analogue synthétique prostacycline
  - ▣ Remodelage vasculaire + tolérance à l'effort
  - ▣ Effets secondaires fréquents :
    - Douleurs mâchoires
    - Céphalées
    - Bouffées de chaleur
    - Douleurs membres inf
    - Troubles digestifs
  - ▣  $1/2$  vie courte (3-5min) => perfusion IV continue

# Voie des prostacyclines

- EPOPROSTENOL (Flolan ®)
  - Manipulation
  - Complications sévères : thromboses / infections
  - Interruption du traitement : aggravation brutale / décès
  - Barst et al., 1996; Badesh et al., 2000 : TM6, QoL, paramètres hémodynamiques, classe fonctionnelle, survie
  - SMR important / ASMR II

# Voie des prostacyclines

- ▣ ILOPROST (Ventavis ®) – classe III (I-A)
  - Aérosol
  - 6-12 x 10min /24h (1/2 vie courte)
  - Mieux toléré : toux, céphalées, bouffées de chaleur, douleurs mâchoires,
  - Olschewski et al., 2002 (AIR) : comb(+10% TM6' + classe fonctionnelle) > placebo
  - SMR modéré / ASMR IV

# Voie des prostacyclines

- ▣ TREPROSTINIL (Remodulin®) – classe III (I-B)
  - SC (mini-pompe ↔ insuline)
  - $t_{1/2}$  vie : 58 à 83min en SC (27min en IV)
  - Douleur au point d'injection : 85% des patients => facteur limitant
  - Simmoneau et al., 2002 : Efficacité modérée mais significative (doses faibles)
  - SMR modéré / ASMR IV

# Voie des prostacyclines

- ▣ Quid de la voie orale? => BERAPROST SODIQUE
- ▣ Effet s'estompe au bout de 3-6 mois / pas de bénéfice hémodynamique (Galiè et al., 2002; Barst et al., 2003)
- ▣ Pas d'AMM en France

# Voie des endothélines

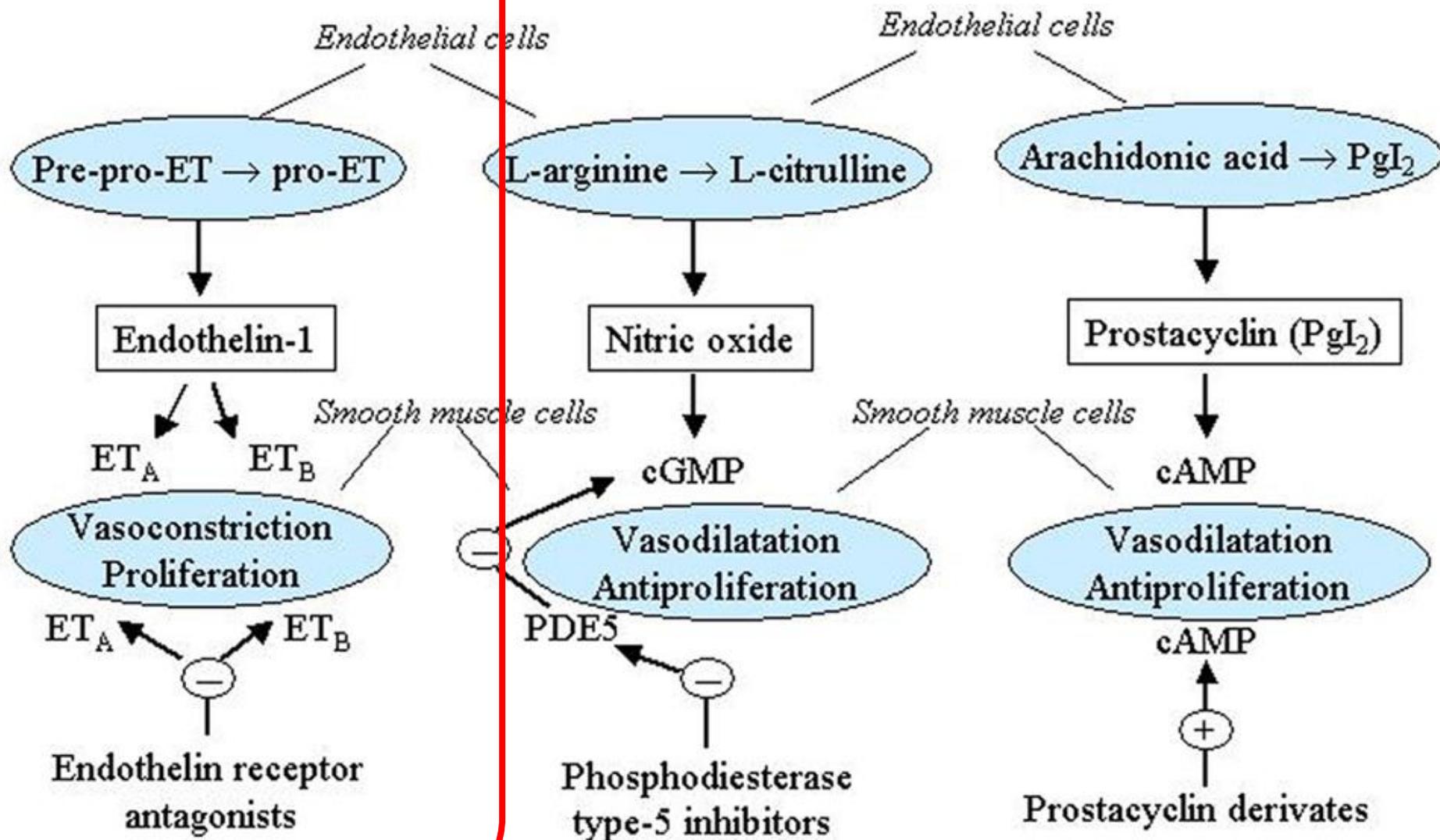
---

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

## Endothelin pathway

## Nitric oxide pathway

## Prostacyclin pathway



# Voie des endothélines

- BOSENTAN (Tracleer ®) – Classes II-III (I-A)
  - ▣ Antagoniste mixte (récepteurs types A et B)
  - ▣ VOIE ORALE
  - ▣ Anomalies doses dépendantes et réversibles du bilan hépatique
  - ▣ Œdèmes périphériques (≠ insuffisance cardiaque)
  - ▣ Anémies
  - ▣ Teratogène
  - ▣ Fertilité
  - ▣ Interactions nombreuses
  - ▣ Rubin et al., 2002 (BREATHE-I) : Délai avant aggravation, score de dyspnée, classe fonctionnelle, TM6
  - ▣ SMR modéré / ASMR III

# Voie des endothélines

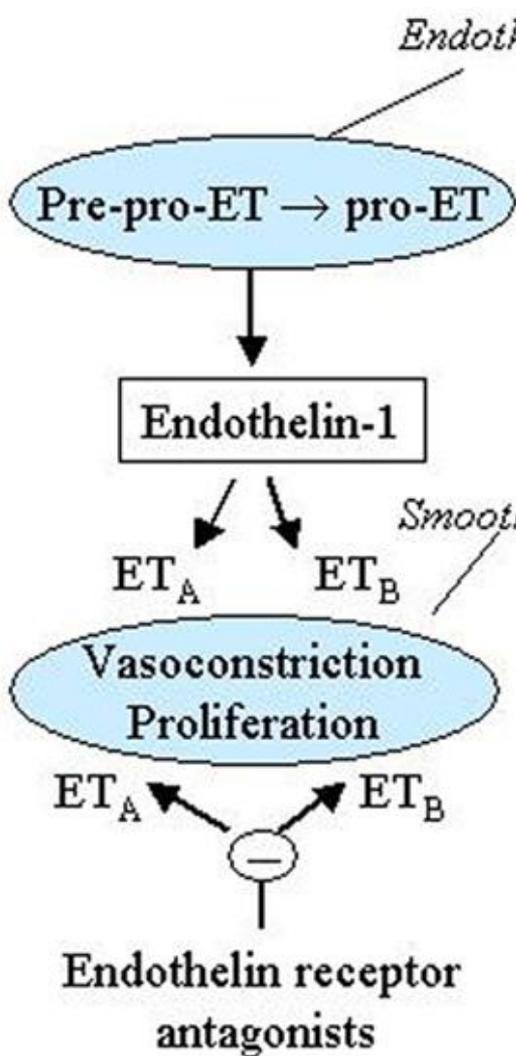
- SITAXENTAN (retiré du marché 2010 – hépatotoxicité)
- AMBRISENTAN (Volibris®) – classe II-III (I-A)
  - ▣ Antagonistes sélectif des récepteurs type A
  - ▣ Interactions <
  - ▣ Galiè et al, 2008 (ARIES 1-2) : QoL, BNP, Délai avant aggravation, classe fonctionnelle, score de dyspnée
  - ▣ SMR modéré / ASMR IV

# Voie du NO

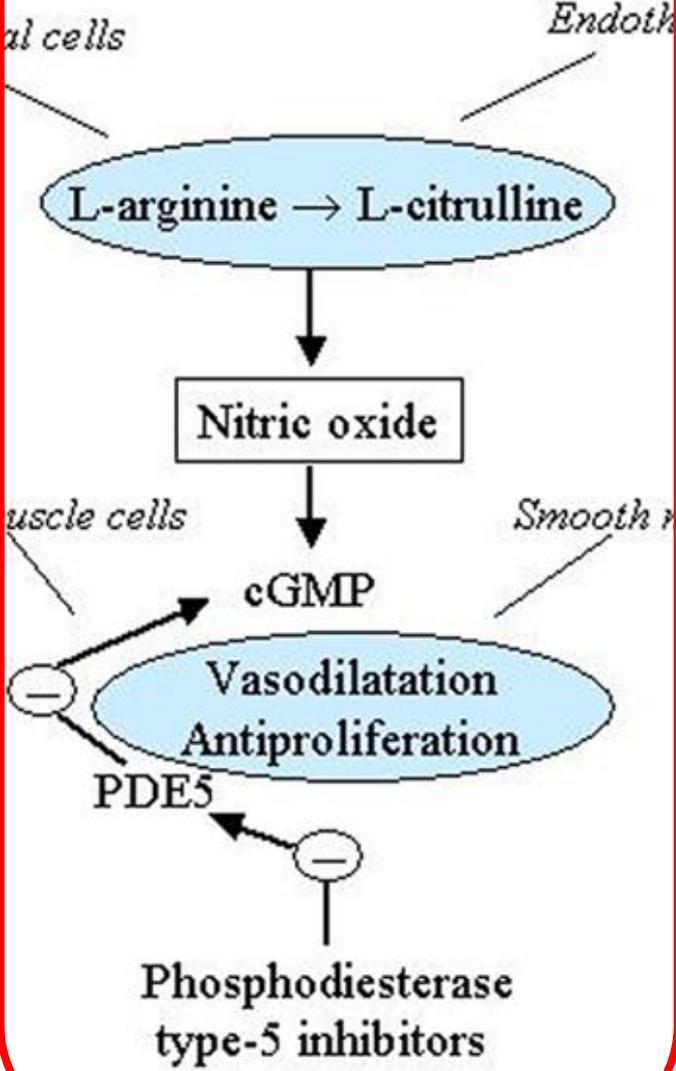
---

- Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5

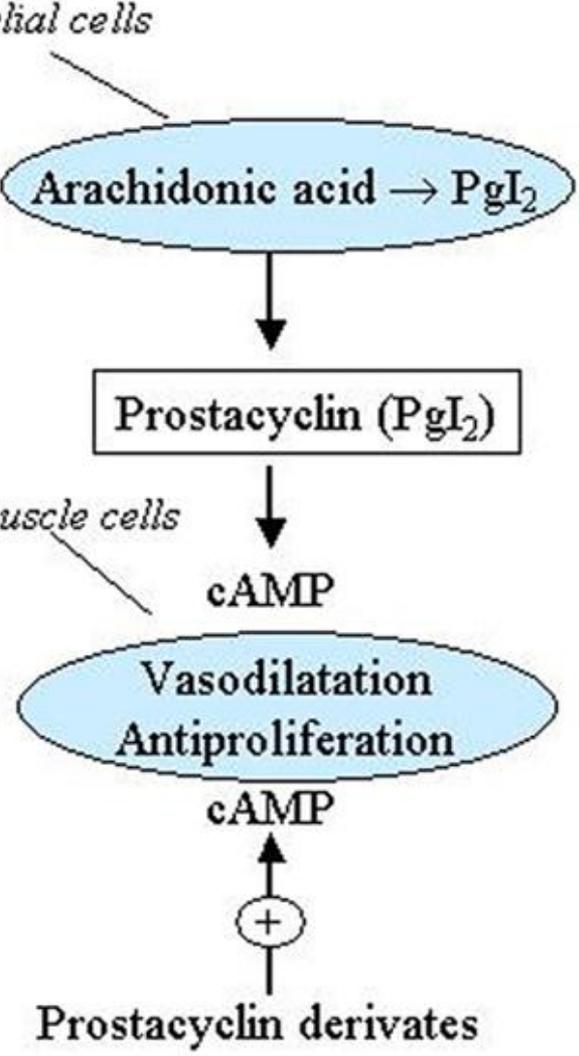
### Endothelin pathway



### Nitric oxide pathway



### Prostacyclin pathway



# Voie du NO

- Sildenafil (Revatio®) – classe II-III (I-A)
  - ▣ VOIE ORALE
  - ▣ Galiè et al. 2005 (SUPER-1) : TM6, hémodynamique, classe fonctionnelle
  - ▣ Effets secondaires : bouffées de chaleur, céphalées
- Tadalafil (Adcirca®) – classe II-III (I-B)
  - ▣ Galiè et al. 2009 (PHIRST) : TM6, QoL, hémodynamique, délai avant aggravation
- SMR modéré / ASMR IV

<b>Drug</b>	<b>Route of administration</b>	<b>Dosage</b>
<b>CALCIUM CHANNEL BLOCKERS</b>		
Nifedipine	Oral	120–240 mg/day
Diltiazem	Oral	240–720 mg/day
Amlodipine	Oral	20 mg/day
<b>PROSTANOIDS</b>		
Epoprostenol	Intravenous	1–40 ng/kg/min
Treprostinil	Subcutaneous/Intravenous	2–80 ng/kg/min
Iloprost	Inhalation	2.5–5 mcg, 6–9 time/day
<b>ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS</b>		
Bosentan	Oral	62.5–125 mg, 2 time/day
Ambrisentan	Oral	5–10 mg/day
<b>PHOSPHODIESTERASE TYPE-5 INHIBITORS</b>		
Sildenafil	Oral	20 mg, 3 time/day
Tadalafil	Oral	5–40 mg/day

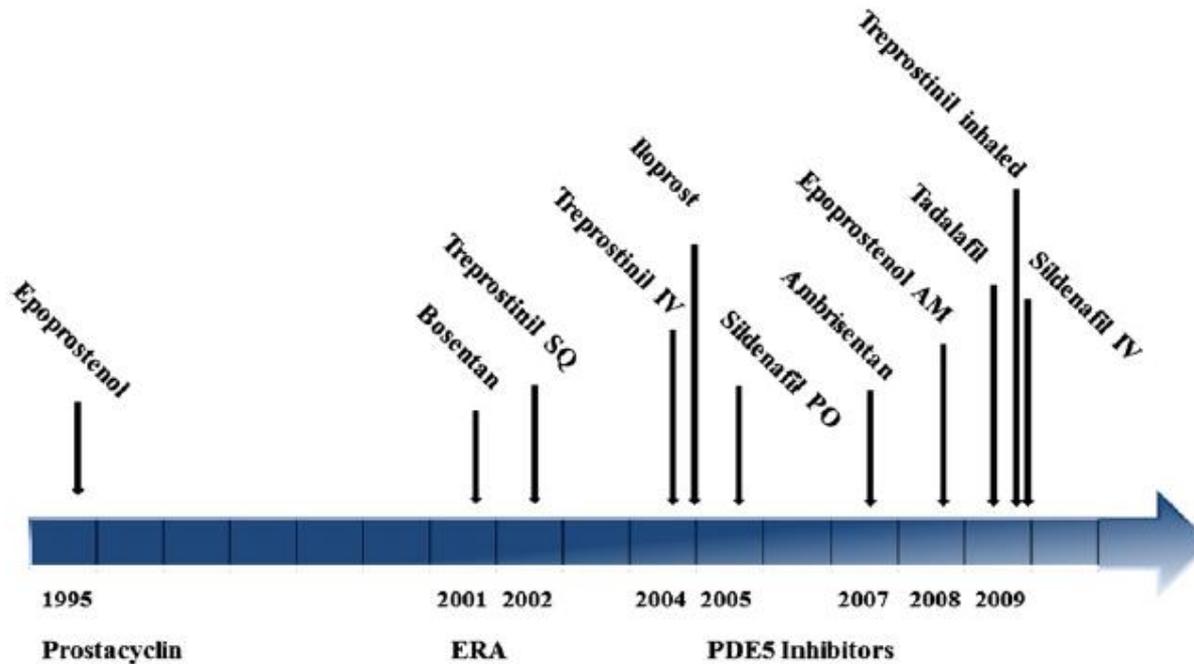
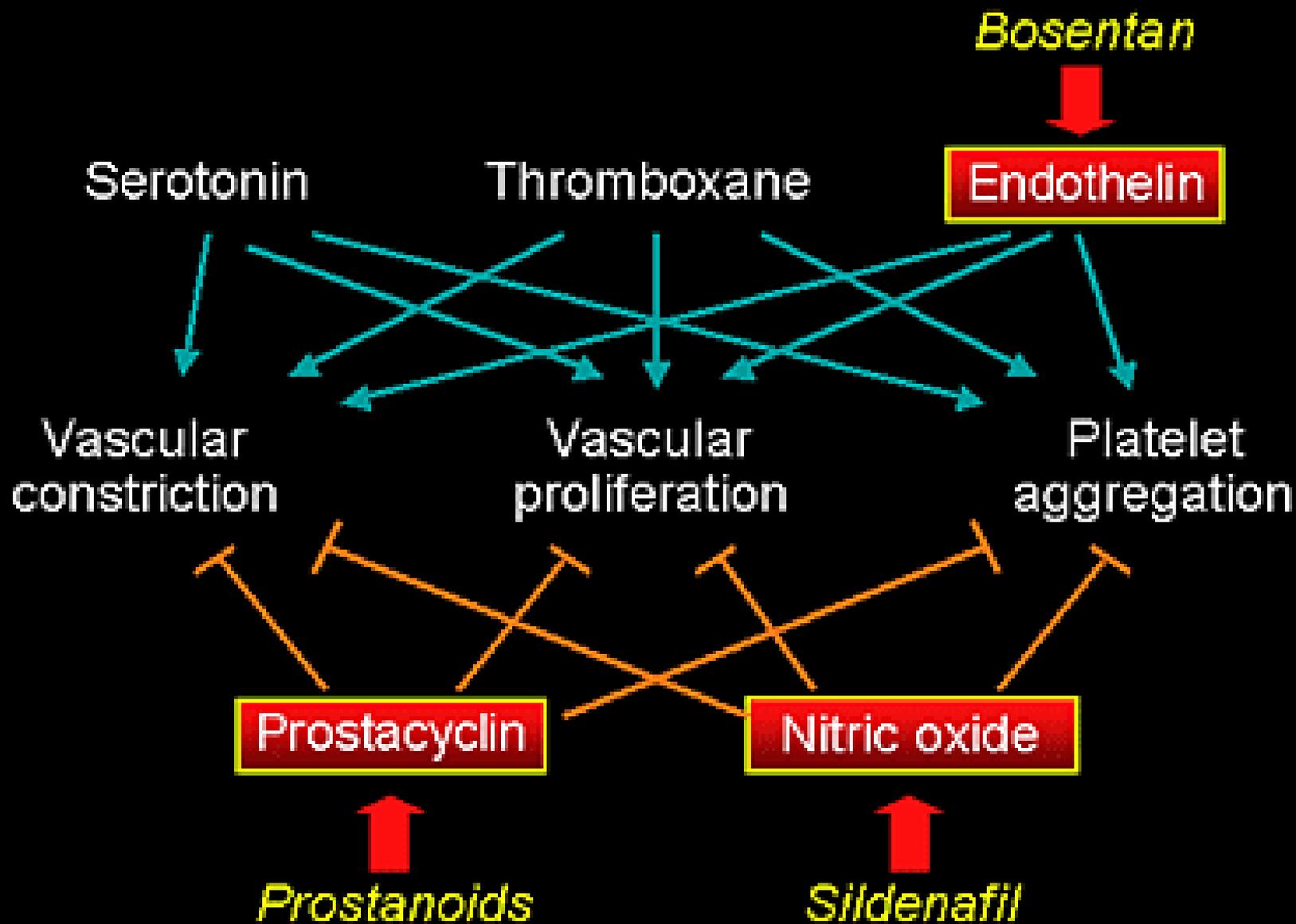


Fig. 1. Timeline of United States Food and Drug Administration approved therapies for World Health Organization Group 1 pulmonary arterial hypertension. SQ = subcutaneous; IV = intravenous; PO = per os; AM = arginine and mannitol excipients; ERA = endothelin receptor antagonists; PDE5 = phosphodiesterase-type 5.



# Traitements combinés



- Mc Laughlin et al., 2006 (STEP) / Hoeper et al., 2006 (COMBI)
  - ▣ Bosentan + Iloprost inh.
- Humbert et al., 2004 (BREATHE-2)
  - ▣ Epoprostenol + Bosentan
- Mc Laughlin et al., 2010 (TRIUMPH)
  - ▣ Sildenafil/Bosentan + Treprostinil inhalé
- Galiè et al. 2009 (PHIRST)
  - ▣ Bosentan + Tadalafil

- Simmoneau et al., 2008 (PACES)
  - 267 patients sous Epoprostenol
  - Ajout Sildenafil 3x80mg/Placebo
  - Amélioration : **TM6**, hémodynamique, QoL, délai avant aggravation
  - Combinaison efficace et bien supportée

- 
- ⇒ Bénéfice : effet de la nouvelle molécule ou de la combinaison?
  - ⇒ Méta-analyses : Fox et al., 2011 VS Bai et al., 2011
    - ⇒ Pas de réduction significative du critère combiné :  
(Décès, Hospitalisation, Escalade thérapeutique, Transplantation)

# Conclusion

- Questions :
  - Choix des molécules
  - Initial ou séquentiel?
  - Switch/ajout?
- ESC 2009 => ajout séquentiel si réponse inadéquate (IIa-B)

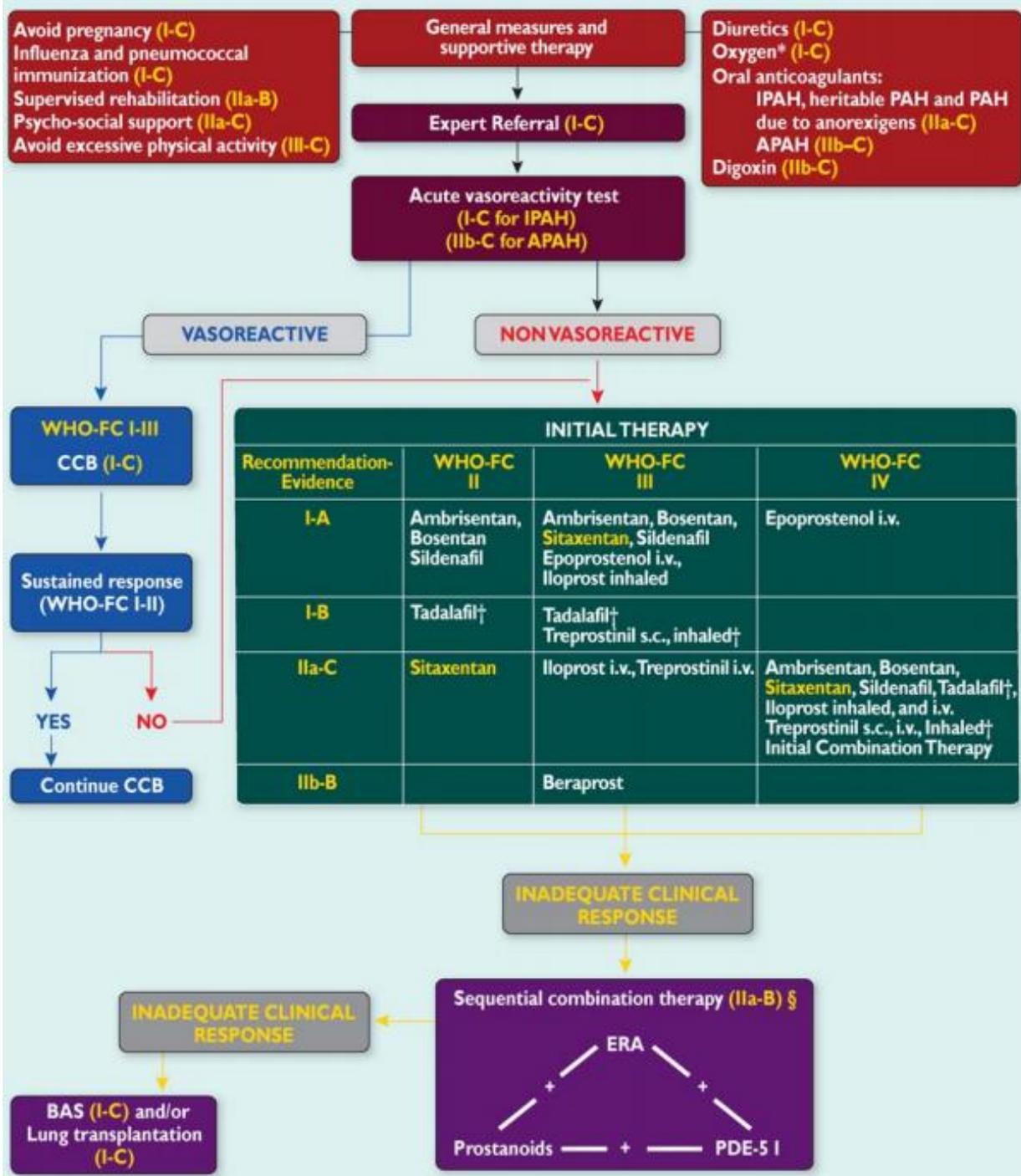


# Conclusion



# Perspectives

- Treprostinil orale (+ ERA et/ou PDEi)? FREEDOM
- Agonistes récepteurs IP : Selexipag (Phase II)
- ERA  $\alpha/\beta$  : Macitentan. SERAPHIN
- Imatinib (Glivec®)
  - ▣ Inhibiteur Tk PGDF
  - ▣ IMPRES : Phase III (HTAP avancée/patients non répondeurs)





*Hôpitaux de Lyon*



thériaque

Merci pour votre attention.