

13^{ème} Congrès national de médecine vasculaire

SAMEV

Avancées thérapeutiques dans les maladies vasculaires

06 et 07 Juin 2024
Hôtel Mercure, Alger

Thèmes :

- La pathologie des artères périphériques :
 - L'athérosclérose périphérique artérielle (APAA)
 - Les artériopathies vasculaires (AV)
 - Caractéristiques et traitement
- Stabilité type 2 - Nouveaux thérapeutiques et protection cardiovasculaire
- Actualités dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA)
- Traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) - Concomitant et syndrome de long terme ?
- Nouveaux anticoagulants : Quel de quel en Algérie ?
- Insuffisance rénale chronique - Modalités de prise en charge en 2024
- Nouvelles connaissances en lymphologie et prise en charge du lymphoedème
- Prise chronique d'origine vasculaire - Ateliers/ Masterclass

Abstracts, Informations et inscriptions sur : **SAMEV-DZ.COM**

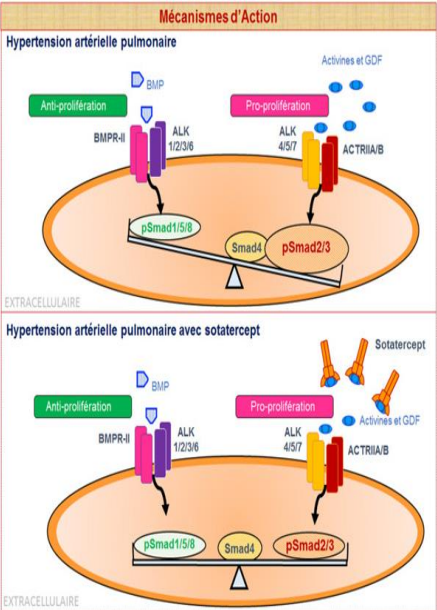
13^{ème} CONGRES NATIONAL DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MEDECINE VASCULAIRE, HÔTEL MERCURE, ALGER, 6 -7 JUN 2024



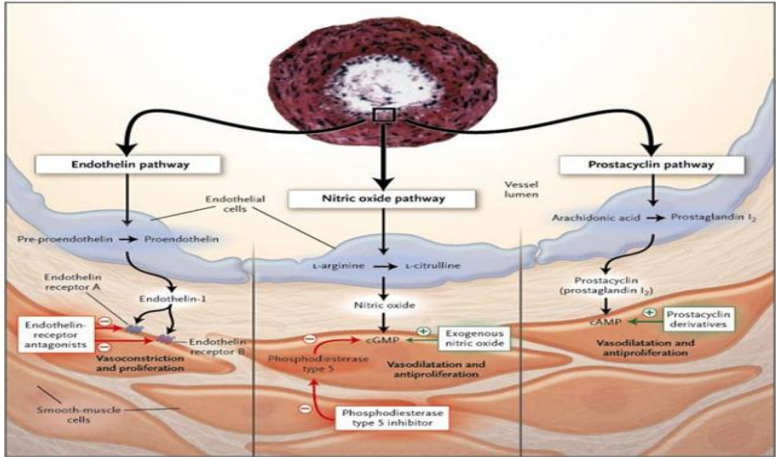
Nouveautés thérapeutiques dans l'HTAP

D Hakem

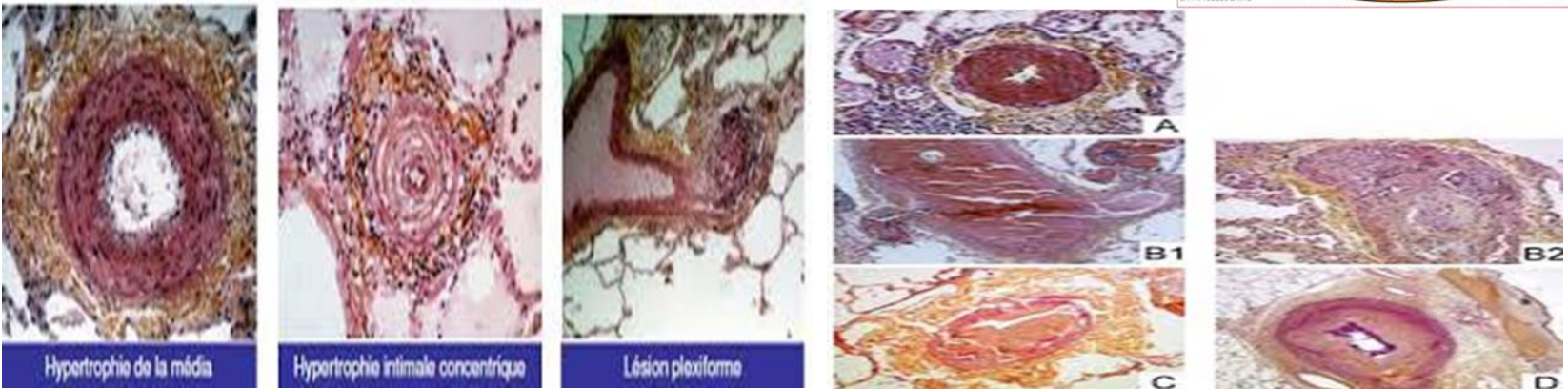
Médecine Interne, EPH Birtraria, El-Biar, Alger
SAHP



Targets for Current or Emerging Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension



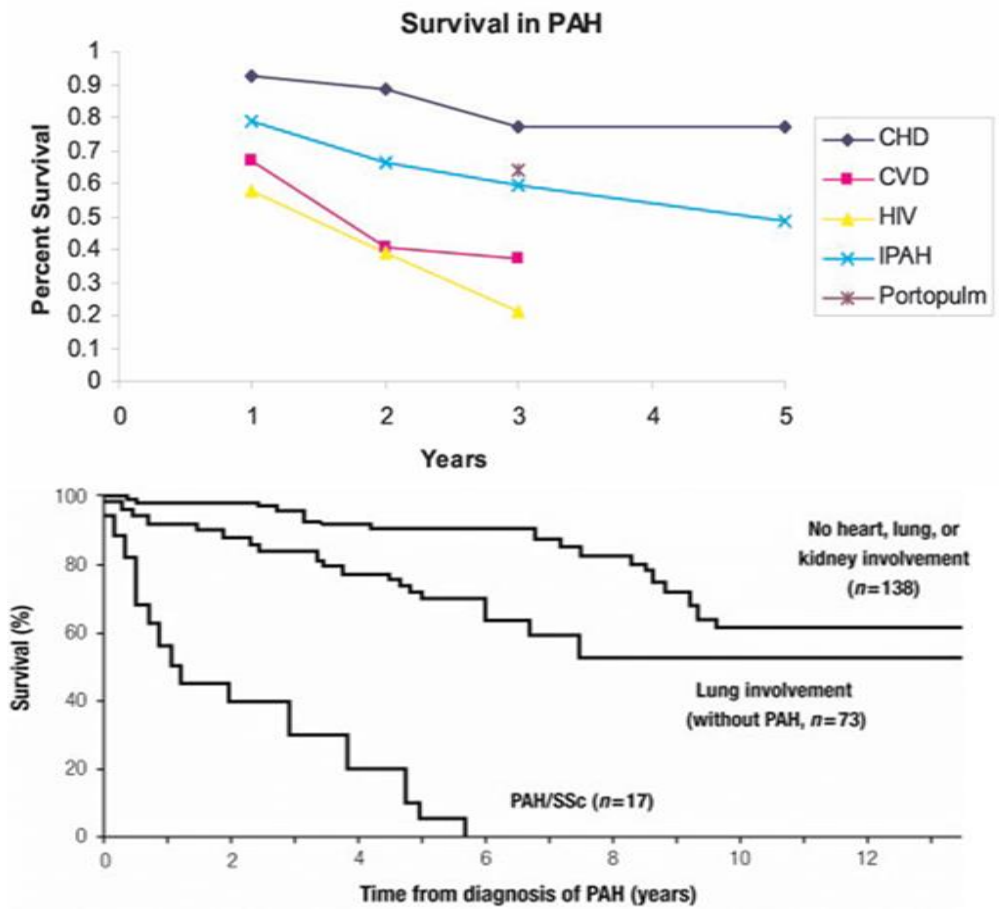
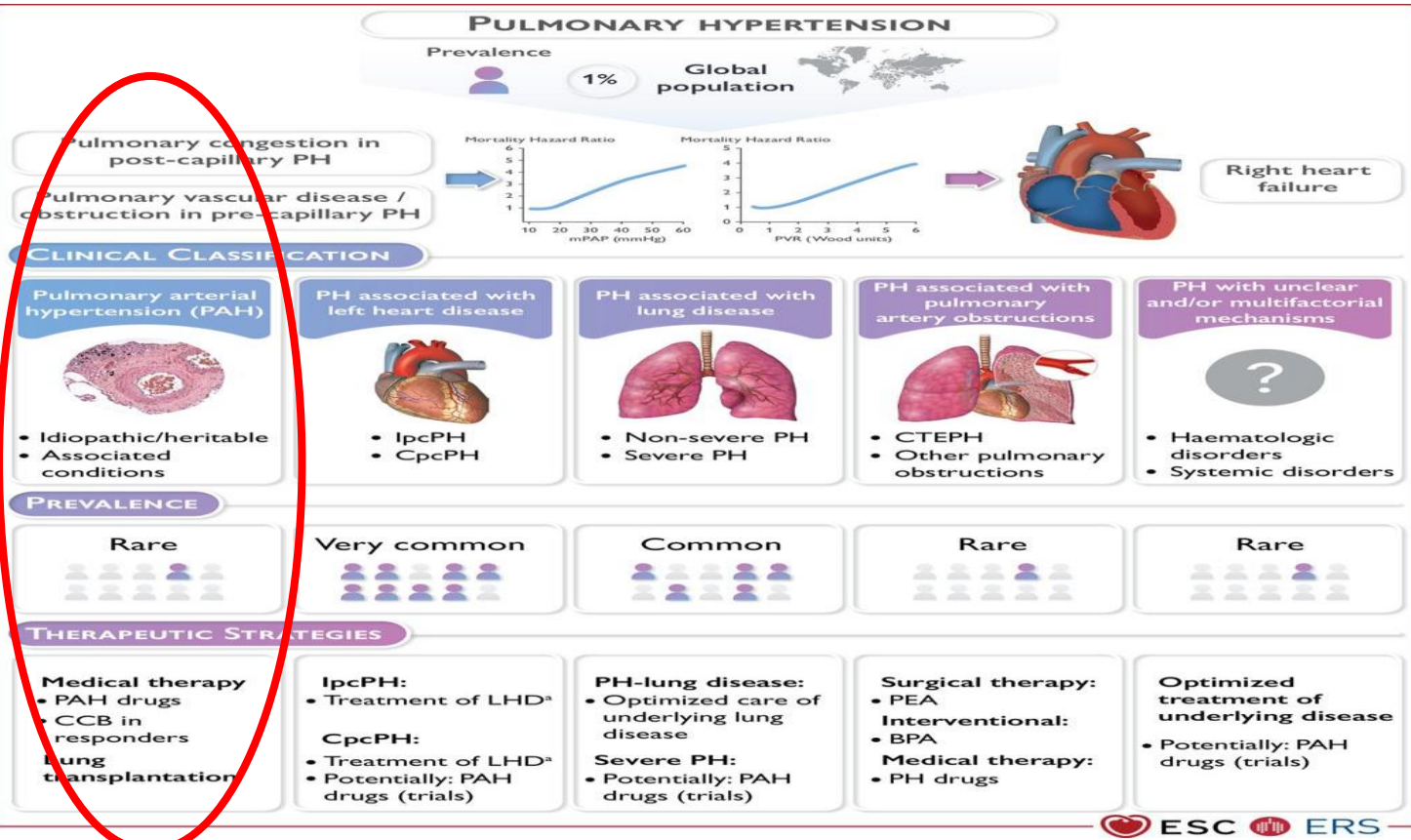
Humbert et al. N Engl J Med 2004; 351: 1425-36.



CLASSIFICATION EN 5 GROUPES DE L'H.T.P, ESC/ERS 2022

Hypertension pulmonaire : Classification clinique

Guidelines ESC/ ERS 2022



Incidence de l'HTAP ≈ 2,4 cas par million par an, alors que la prévalence ≈ 15 cas/million par an

Lan NS, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et traitement. *Maladies*. 2018;6(2):38.

Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A et al. Hypertension pulmonaire : prévalence et mortalité dans la cohorte d'échocardiographie Armadale. *Cœur*. 2012;98(24):1805-11.

DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE HTAP

DILATATION

ACTIVITÉ RÉDUITE

- OXYDANT STRESS
- INFLAMMATION
- ACTIVITÉ RÉDUITE PROSTACYCLINE
- NITRIC OXIDE
- VIP
- KV CHANNELS
- FIBRINOLYSE

**CAUSES ?
CONSEQUENCES ?**

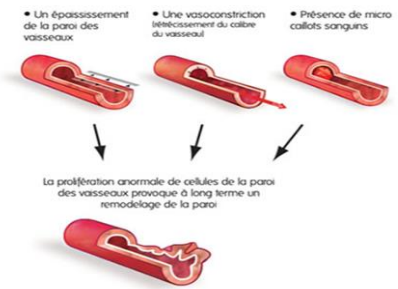
ACTIVITÉ AUGMENTÉE

- ENDOTHÉLINE-1
- SEROTONINE
- THROMBOXANE A2
- ANGIOPOIÉTINE-1 PAI-1
- GROWTH FACTORS
- OXYDANT STRESS
- INFLAMMATION

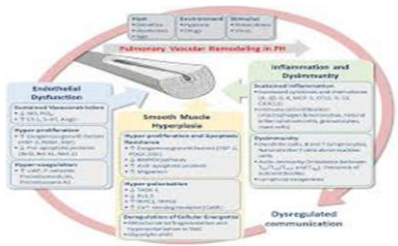
CONSTRICTION



shutterstock.com • 572170681



2 - Au cours de l'HTAP, trois mécanismes conduisent progressivement à une détérioration des vaisseaux pulmonaires qui altère la circulation du sang dans les poumons.



UNIVERSITY OF OTTAWA HEART INSTITUTE
INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA

La progression de l'hypertension pulmonaire dans les artères des poumons

L'hypertension pulmonaire est classée selon le degré auquel les symptômes de la maladie affectent la capacité du patient à fonctionner normalement.

Normal
Vaisseaux sanguins normaux
Classe I de la NYHA – Association (NYHA) – Aucun symptôme en période d'activité physique normale

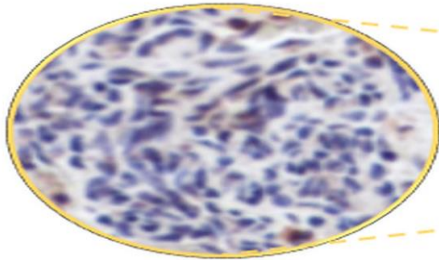
Légère hypertension pulmonaire
Épaississement léger à modéré des vaisseaux sanguins
Classe II de la NYHA – Essoufflement ou fatigue en période d'activité modérée (p. ex., monter deux volées d'escalier, gravir une colline, marcher vite, jardiner)

Hypertension pulmonaire grave
Épaississement et rétrécissement importants des vaisseaux sanguins
Classes III et IV de la NYHA – Essoufflement ou fatigue en période d'activité légère (p. ex., monter une volée d'escalier, travaux d'entretien légers, se vêtir, se doucher) et au repos

© Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa 2014

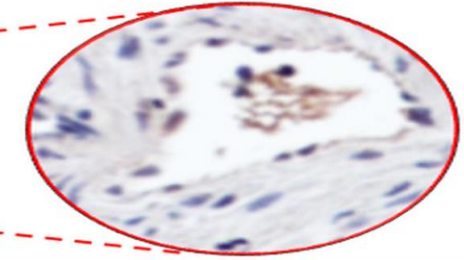
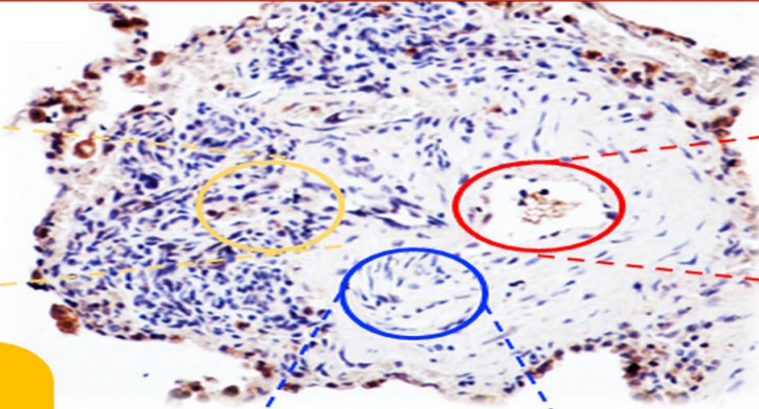
Concepts actuels des mécanismes moléculaires et cellulaires contribuant au développement et à la progression de l' HTAP.

Artère pulmonaire remodelée d'un patient HTAP



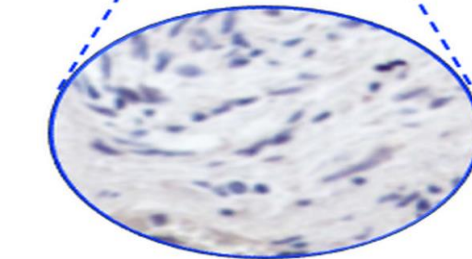
Désordres inflammatoires et immunitaires

- Infiltration adventitielle, plus ou moins prononcée, de différentes cellules inflammatoires et immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes-B, -T, mastocytes, neutrophiles, cellules *natural killer* (NK)...etc.)
- Présence de structures lymphoïdes organisées également appelées tissus lymphoïdes tertiaires
- Surabondance de divers médiateurs inflammatoires comme des cytokines, chimiokines, anticorps, autoanticorps et protéines du complément



Dysfonction de l'endothélium pulmonaire

- Perte de l'équilibre des facteurs vasoactifs en faveur de la vasoconstriction
- Modification des capacités prolifératives et de la sensibilité à l'induction de l'apoptose
- Phénotype pro-inflammatoire
- Perturbation des capacités angiogéniques
- Altération de certaines voies métaboliques
- Transition endothélio-mésenchymateuse (EndoMT)

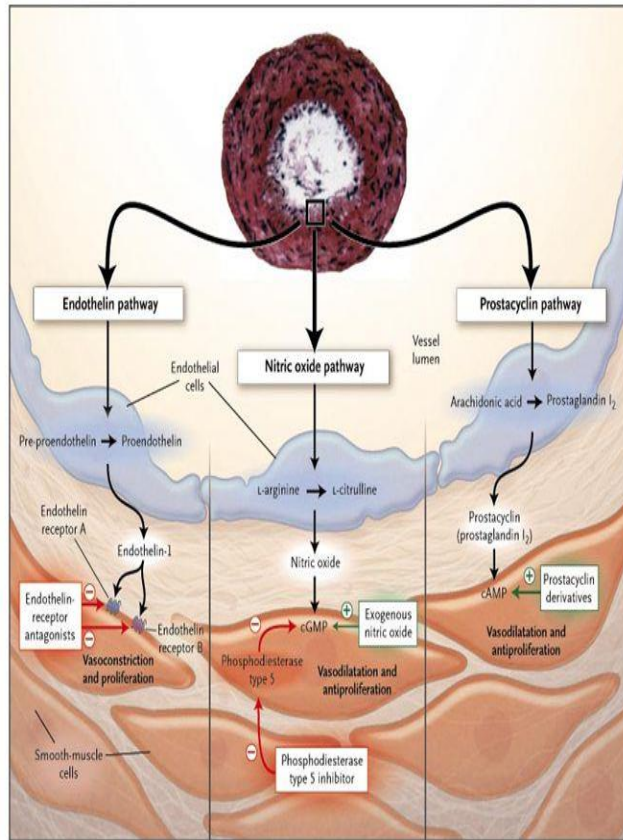


Dysfonction du muscle lisse vasculaire

- Perturbation des communications avec les cellules endothéliales pulmonaires
- Augmentation des capacités prolifératives
- Altération des mécanismes de réponse à l'induction de l'apoptose et de la sénescence
- Augmentation des capacités migratoires
- Altération de certaines voies métaboliques
- Défauts de mécanismes assurant le recrutement puis la différenciation de certains progéniteurs (péricytes, cellules PW1 positives ...etc.)

Bases physiopathologiques du traitement de l'HTAP

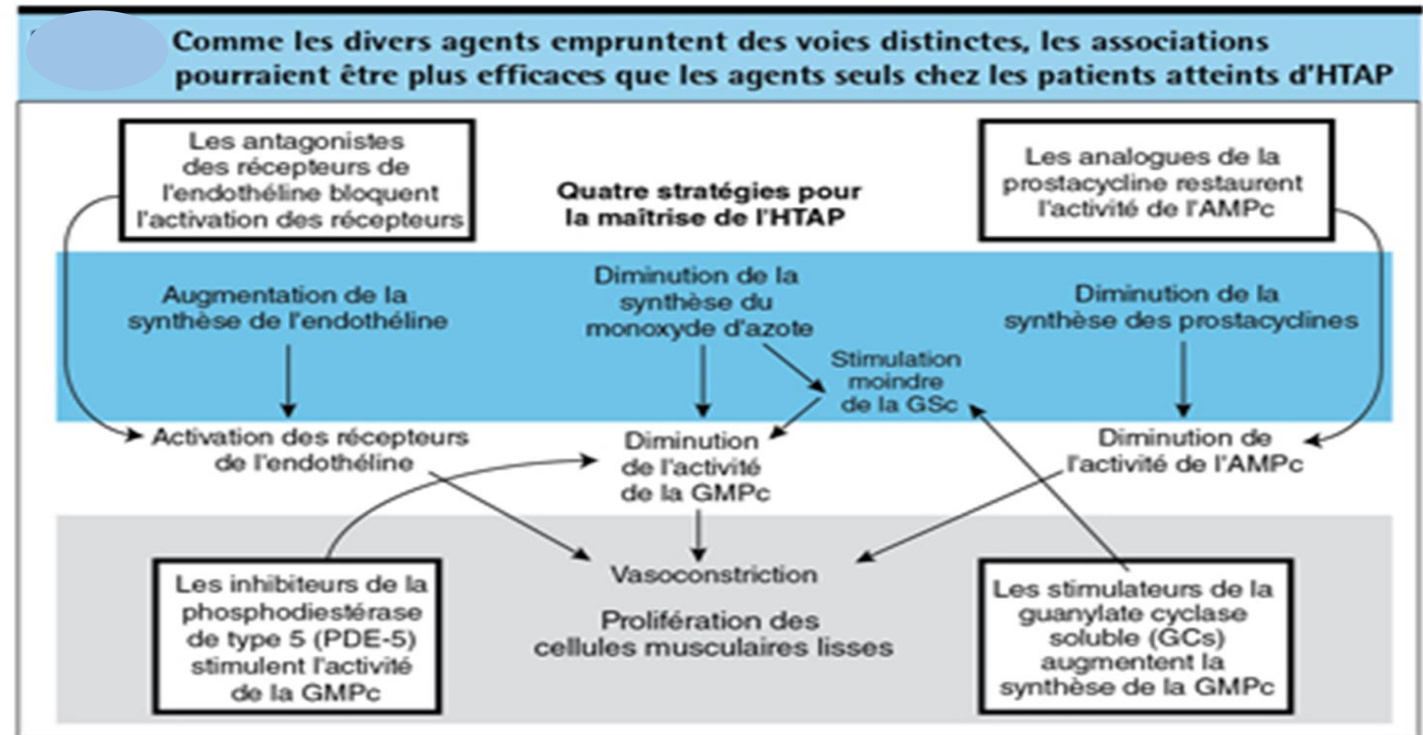
Targets for Current or Emerging Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension



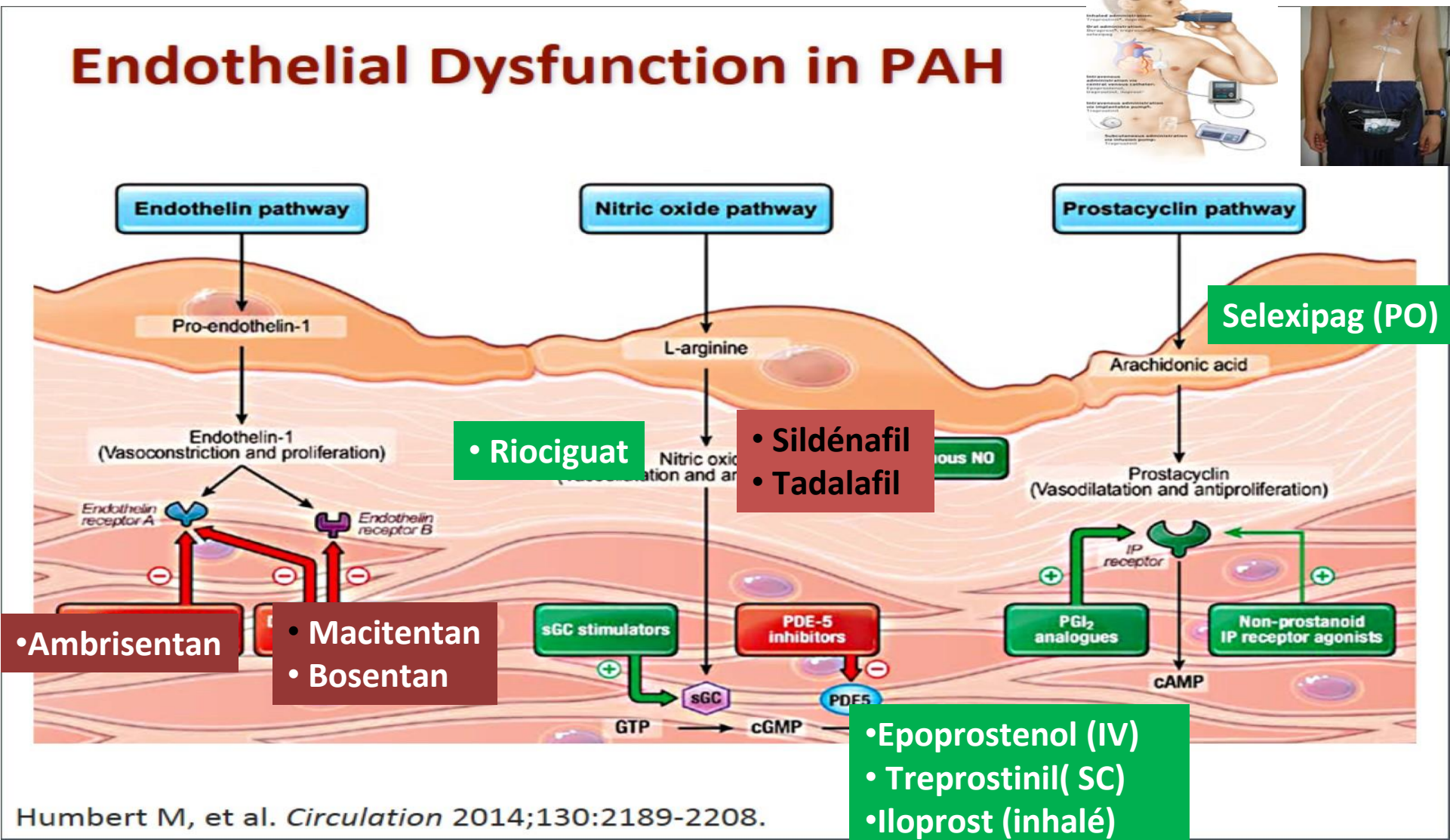
Humbert et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.

Médicaments ciblent 4 voies aberrantes impliquées dans l'HTAP

- Voie de l'endothéline
- Voie de l'oxyde nitrique
- Voie de la prostacycline



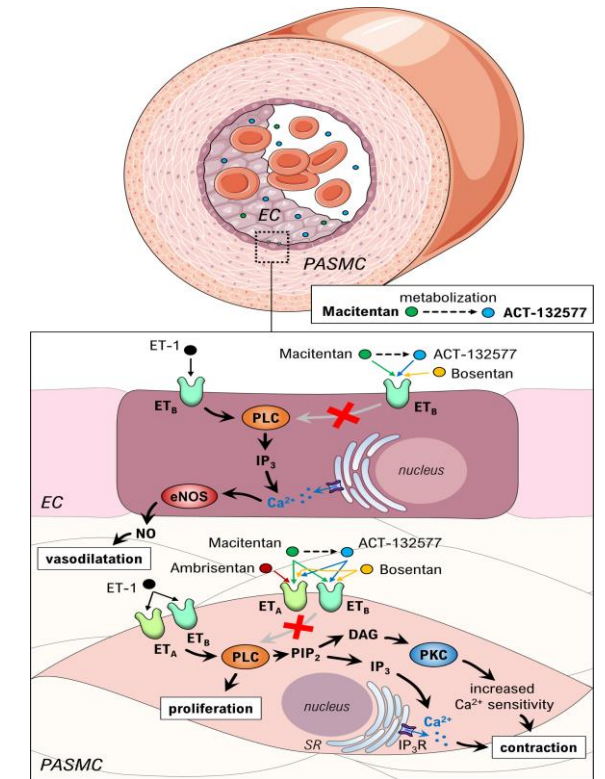
Bases physiopathologiques du TRT



Humbert M, et al. *Circulation* 2014;130:2189-2208.

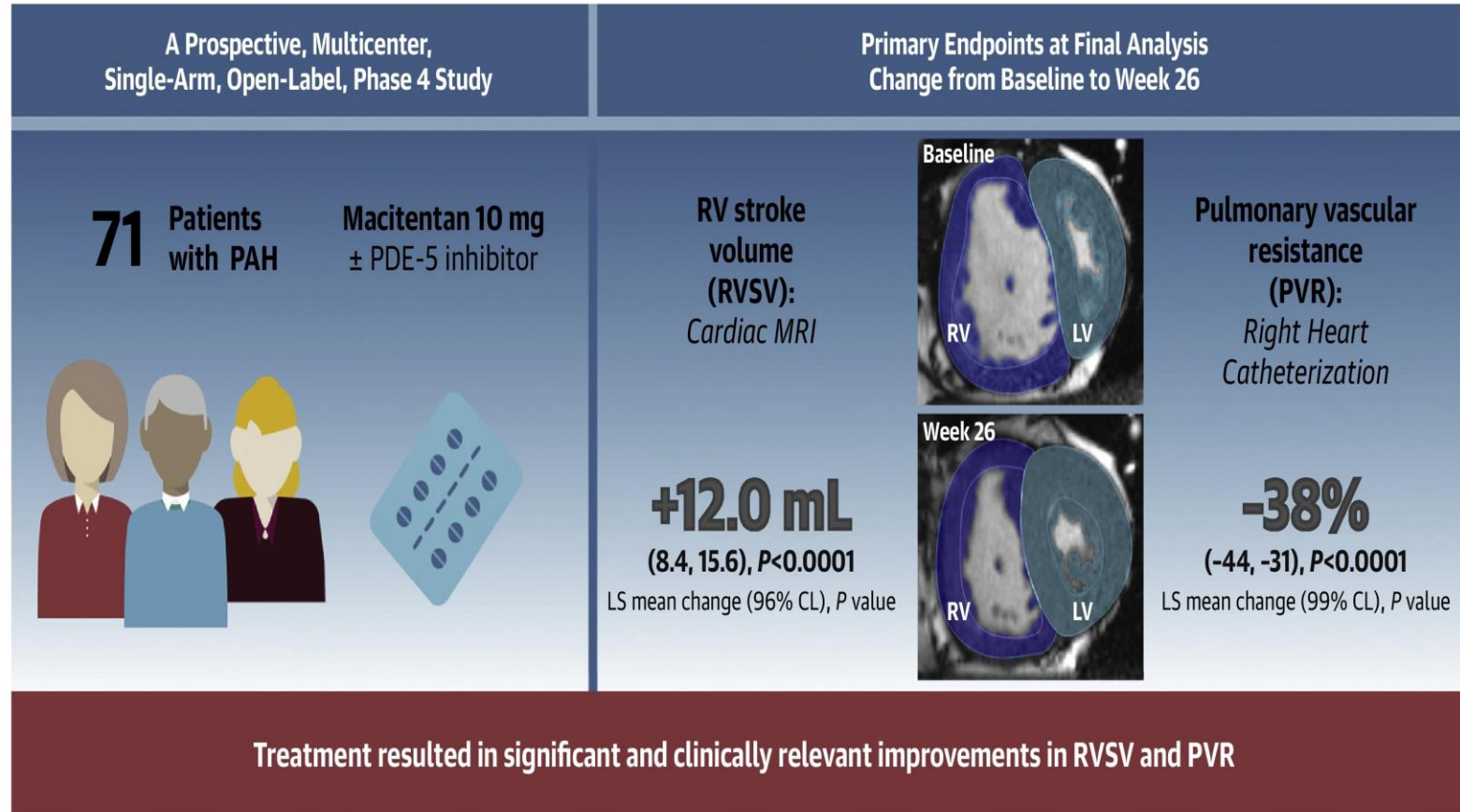
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

- ERA approuvées par la FDA/HTAP : bosentan, l'ambrisentan et le macitentan (2013).
- Bosentan, Essai EARLY, bénéfique dans l'HTAP de CF II.
- Macitentan : Essai SERAPHIN
- Ambrisentan, essai 12 semaines, patients randomisés pour recevoir de l'ambrisentan ou placebo, l'ambrisentan a amélioré 6MWD, délai d'aggravation clinique et la CF



Expression of ET_B receptors on vascular ECs and PASMCS with the associated signalling pathways and the pharmacodynamics of macitentan, its active metabolite ACT-132577, bosentan and ambrisentan. ECs, endothelial cells; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ET-1, endothelin-1; NO, nitric oxide; PASMCS, pulmonary arterial smooth muscle cells; PLC, phospholipase C; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; IP₃, inositol 1,4,5-trisphosphate; DAG, diacylglycerol; PKC, protein kinase C; SR, sarcoplasmic reticulum; IP₃R, inositol 1,4,5-trisphosphate receptor.

CENTRAL ILLUSTRATION: REPAIR: Effects of Treatment With Macitentan on Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension



Vonk Noordegraaf, A. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2022;15(2):240-253.

REPAIR est une étude de phase IV, ouverte, multicentrique et non contrôlée contre placebo,

REPAIR : Effects of Treatment With Macitentan on Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension

REPAIR is the largest multicenter clinical trial in pulmonary arterial hypertension to use a cardiac magnetic resonance variable as a primary endpoint.

Macitentan treatment, alone or in combination with a phosphodiesterase-type 5 inhibitor, led to statistically significant and clinically relevant improvements in right ventricular (RV) stroke volume and pulmonary vascular resistance at week 26, with improvements in RV stroke volume maintained at week 52.

Inhibiteurs des phosphodiérasés de Type 5

- Comprend le SILDÉNAFIL et le TADALAFIL et comme dernier arrivé RIOCIQUAT (2014)
- Action la voie du NO, entraînant une vasodilatation et des effets antiprolifératifs.

➤ Déficit de NO dans l'HTAP/ NO entraîne une vasodilatation et a un effet anti-proliférant en augmentant dans les cellules musculaires lisses le taux de GMP cyclique, lui-même dégradé par une enzyme, la phosphodiérase de type 5 (PDE5). On utilise un inhibiteur de cette enzyme pour empêcher la dégradation du GMPc. Les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, Revatio ©, tadalafil, Adcirca ©) sont des vasodilatateurs pulmonaires, qui agissent en augmentant la concentration intracellulaire de GMP cyclique. SILDÉNAFIL, REVATIO ©, TADALAFIL, ADCIRCA © : voie orale. Effet similaire aux ARE mais pas d'études comparatives

• Essai SUPER

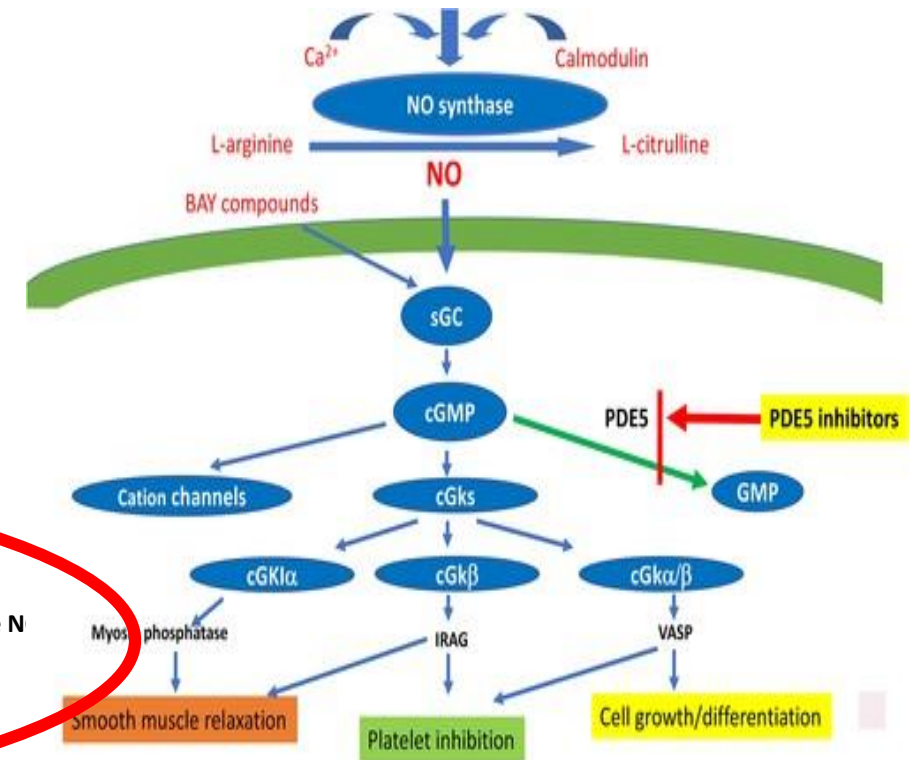
- SILDENAFIL Essai randomisé contrôlé par placebo, 278 patients différentes doses de sildénafil trois fois par jour.
- La CF la Papm et les RVP se sont améliorés après S12 d'essai dans le bras sildénafil.

• Essai PHIRST

- TADALAFIL FDA en 2009, ½ vie longue, 1 prise/ jour. Essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo portant sur 405 patients atteints d'HTAP.
- S16, 40 mg de tadalafil ont amélioré la capacité d'exercice et réduit le délai d'aggravation clinique.

• L'essai CHEST-1

- RIOCIQUAT. Stimule la synthèse de la GMPc par activation directe de la guanylate cyclase soluble, indépendamment de la NO endogène de N
- VO en 3 prises quotidiennes. Seul médicament à avoir l'AMM dans le TRT des HTPPEC inopérable/persistante après chirurgie.
- HTAP en CF III combiné aux ARE
- Essai CHEST-1, 261 patients, essai de phase III, randomisé en double aveugle.
- A S16 le riociguat améliore la capacité fonctionnelle et les RVP

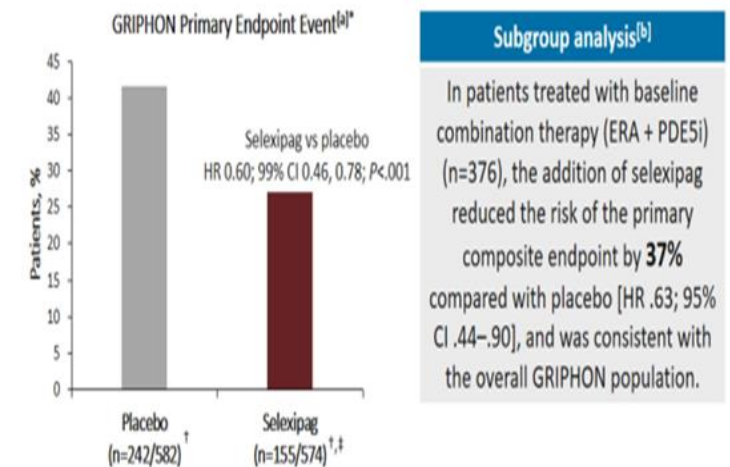


Les Prostanoides

- Prostanoides : Trt spécifique à l'HTAP, ciblant la voie des prostacyclines.
- Epoprosténol IV : 1^{er} agent étudié et approuvé pour le traitement de l'HTAP, ayant démontré une amélioration des Σ et une diminution de la mortalité.
- Tréprostinil améliore le 6MWD sous ses formes IV, sous-cutanée et inhalée.
- Tréprostinil oral est devenu le 1^{er} prostanoides oral à être approuvé par la FDA, après que **FREEDOM M** et **FREEDOM-EV** aient montré que le tréprostinil oral améliorerait le 6MWD en monothérapie et réduisait le temps d'aggravation clinique lorsqu'il était utilisé en association avec un ARA ou un iPDE5 .
- **Sélexipag : agoniste des récepteurs de la prostacycline (2015)**
- **Essai GRIPHON**

Effect of Selexipag on Primary Composite Endpoint in GRIPHON

Event-driven, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 1156 patients with PAH (IPAH or HPAH) who were treatment-naïve or receiving stable dose of ERA or PDE5i or both



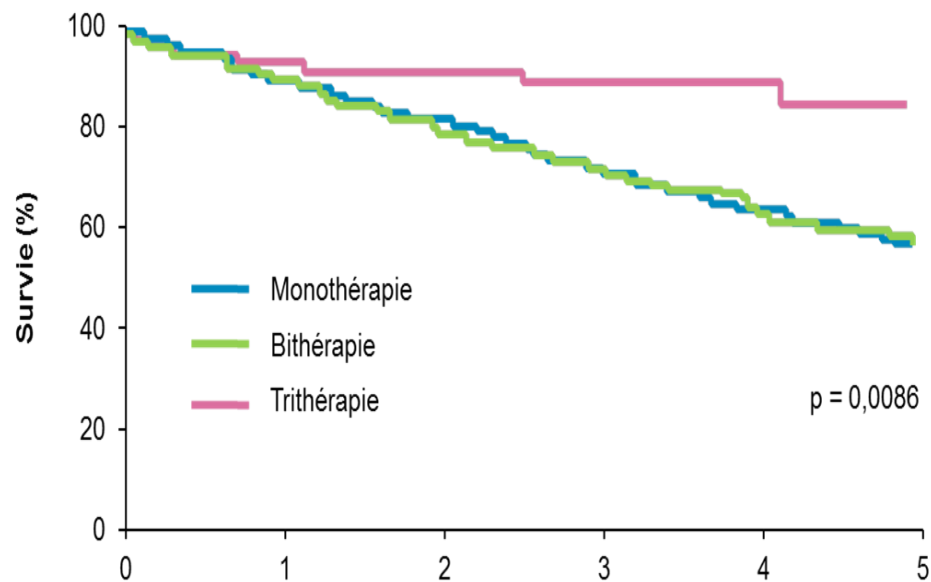
*Primary endpoint in a time-to-event analysis was a composite of death or a complication related to PAH, whichever occurred first, up to the end of the treatment period.

†Patients that had a primary endpoint event and consequently discontinued intervention/Randomly assigned.

‡Maximum dose of selexipag 1600 µg twice daily.

a. Sitbon O, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533; b. Coghlan JR, et al. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018.18(1):37-47.

Registre français de l'HTAP (2) : survie globale en fonction de la stratégie initiale de traitement



| | Années | | | | | |
|---------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients, (n) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Monothérapie | 814 | 577 | 462 | 343 | 244 | 175 |
| Bithérapie | 410 | 274 | 202 | 148 | 91 | 54 |
| Trithérapie | 71 | 54 | 41 | 34 | 23 | 15 |

STRATIFICATION DU RISQUE

- Chez les patients porteurs d'HTAP (groupe I), la **stratification du risque** (risque de décès dans l'année) est la pierre angulaire de la prise en charge.
- Détermine Pc, stratégie TRT, et le suivi.
- Stratification du risque « non invasive » à 4 strates (risque intermédiaire divisé en haut et bas risques), uniquement basée sur la NYHA, le NT proBNP (ou BNP) et le test de marche des 6 minutes, peut être utilisée au suivi.

| Score pronostic dans l'HT(A)P | | | | Paramètres de mauvais pronostic | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Classe | Score | Score | Score | Classe | Score | Score | Score |
| Classe I | 1 | 2 | 3 | Classe I | 1 | 2 | 3 |
| Classe II | 1 | 2 | 3 | Classe II | 1 | 2 | 3 |
| Classe III | 1 | 2 | 3 | Classe III | 1 | 2 | 3 |
| Classe IV | 1 | 2 | 3 | Classe IV | 1 | 2 | 3 |

Table 18 Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool

| Determinants of prognosis | Low risk | Intermediate-low risk | Intermediate-high risk | High risk |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| Points assigned | 1 | 2 | 3 | 4 |
| WHO-FC | I or II ^a | - | III | IV |
| 6MWD, m | >440 | 320-440 | 165-319 | <165 |
| BNP or NT-proBNP ^a , ng/L | <50 | 50-199 | 200-800 | >800 |
| | <300 | 300-649 | 650-1100 | >1100 |

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.
^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Guidelines ESC/ ERS 2022

Score pronostic simplifié

Table 18 Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool

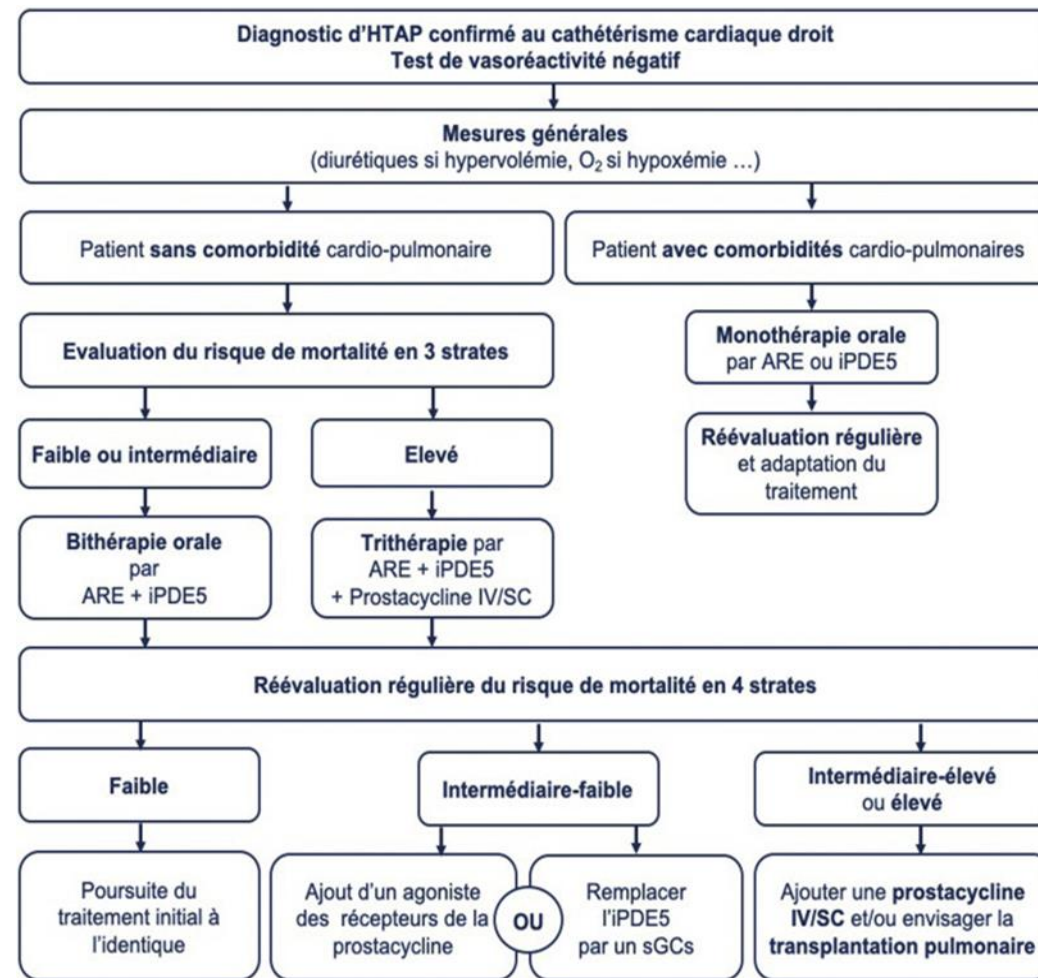
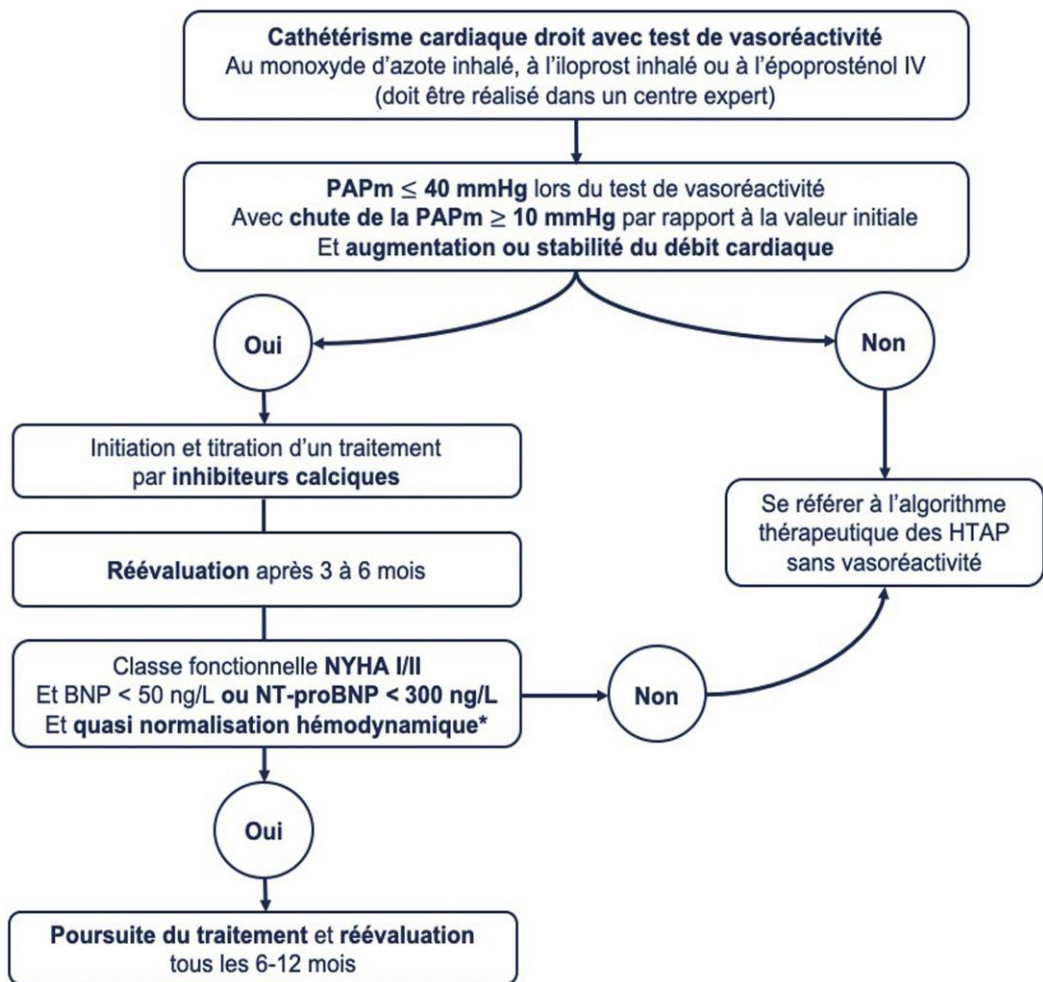
| Determinants of prognosis | Low risk | Intermediate-low risk | Intermediate-high risk | High risk |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| Points assigned | 1 | 2 | 3 | 4 |
| WHO-FC | I or II ^a | - | III | IV |
| 6MWD, m | >440 | 320-440 | 165-319 | <165 |
| BNP or NT-proBNP ^a , ng/L | <50 | 50-199 | 200-800 | >800 |
| | <300 | 300-649 | 650-1100 | >1100 |

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.
^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

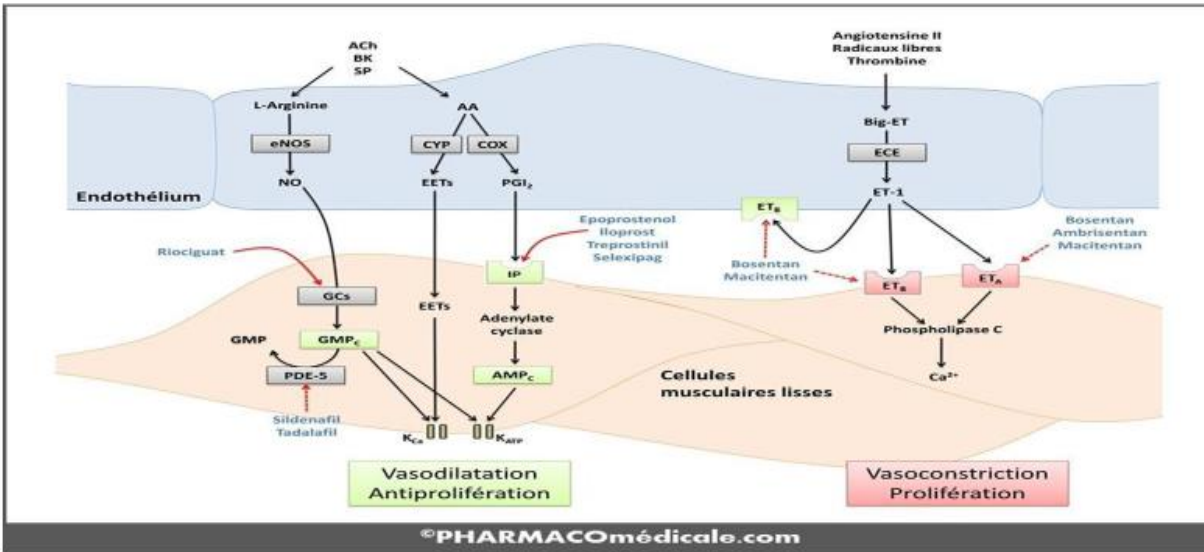
Une stratification du risque « non invasive » à 4 strates (risque intermédiaire divisé en haut et bas risques), uniquement basée sur la NYHA, le NTproBNP (ou BNP) et le test de marche des 6 minutes, peut être utilisée au suivi

Guidelines ESC/ ERS 2022

Algorithme thérapeutique des HTAP idiopathiques, héritables, associées à la prise d'anorexigène ou associées à une connectivite



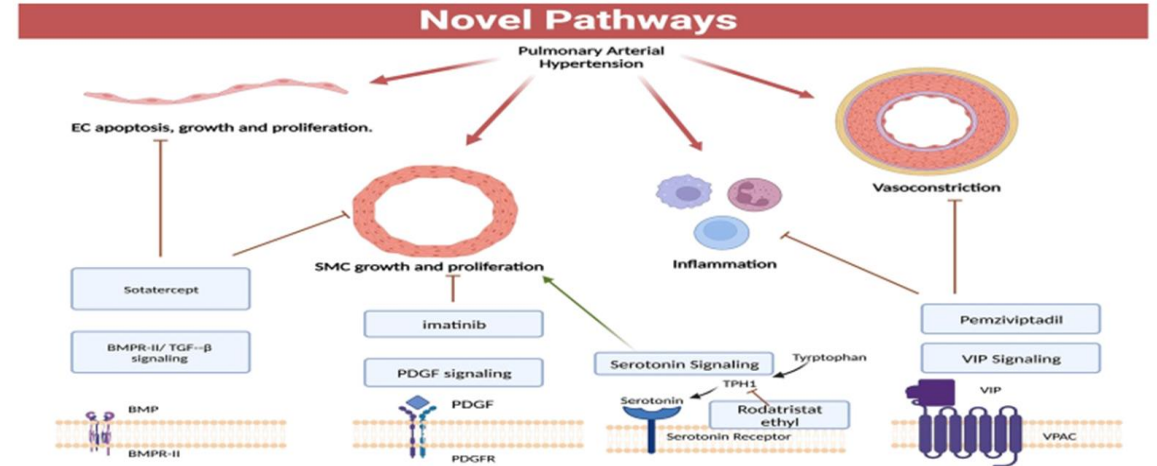
Nouvelles thérapies Continuum des thérapies classiques



Mécanisme d'action des médicaments de l'HTAP.

Les flèches pleines représentent une activation, les flèches en pointillés une inhibition.

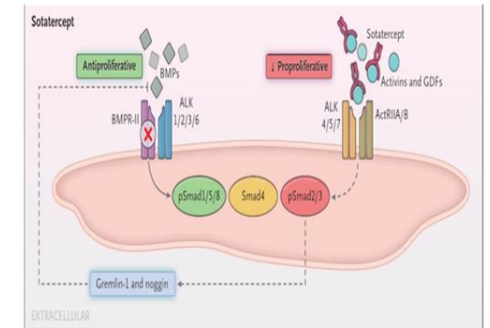
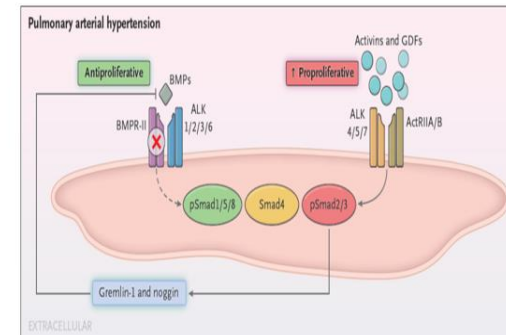
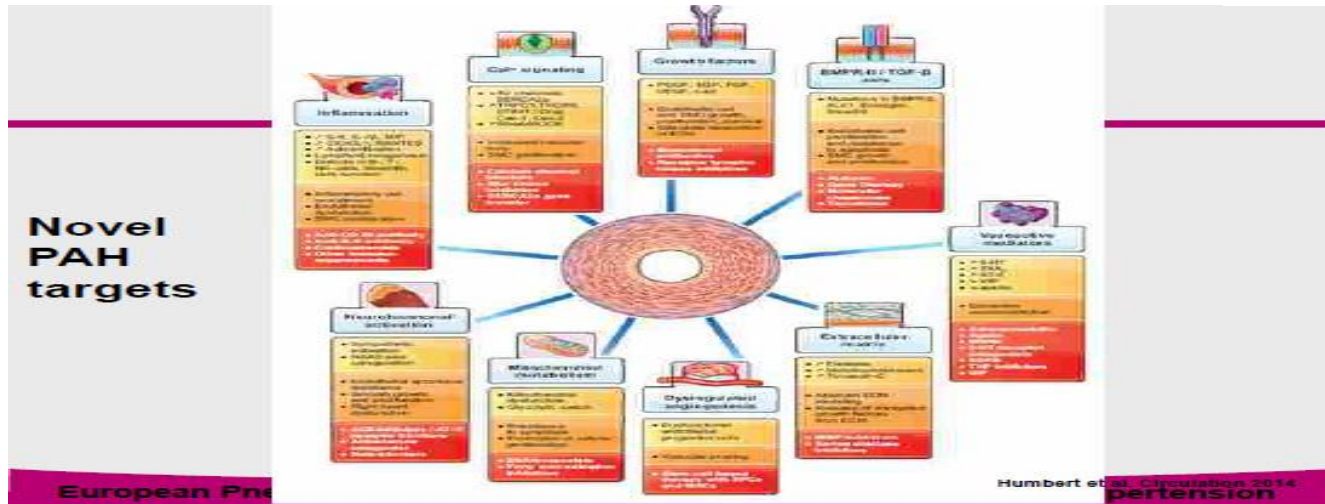
AA : acide arachidonique ; Ach : acétylcholine ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; Big-ET : big endothéline ; BK : bradykinine ; COX : cyclo-oxygénase ; CYP : cytochrome P450 ; ECE : enzyme de conversion de l'endothéline ; EETs : acides époxyicosatrénoïques ; eNOS : NO synthase endothéliale ; ET-1 : endothéline ; ET_A/ET_B : récepteurs de l'endothéline A/B ; GCs : guanylate cyclase soluble ; GMPc : guanosine monophosphate ; GMPc : GMP cyclique ; IP : récepteur IP ; NO : monoxyde d'azote ; PDE-5 : phosphodiestérase de type 5 ; PGI₂ : prostacycline ; SP : substance P.



Protéine morphogénétique osseuse BMP, récepteur BMPR-II BMP de type 2, cellules endothéliales EC, facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF, récepteur PDGFR PDGF, cellules musculaires lisses SMC, facteur de croissance transformant TGF-β, tryptophane hydroxylase 1 TPH1, VIP intestinal vasoactif peptide, récepteur peptidique intestinal vasoactif VPAC

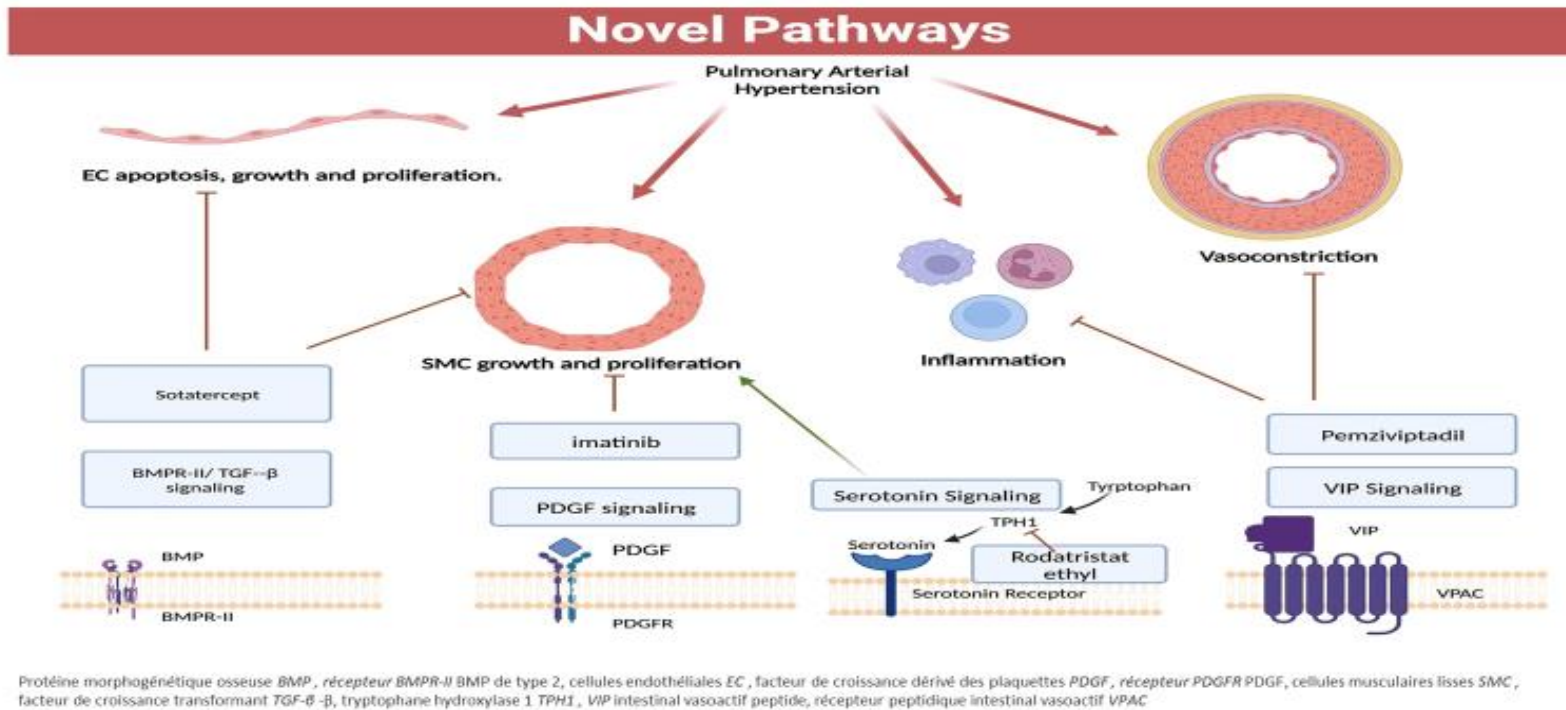
créées

HTAP ET LE SOTATERCEPT



Le sotatercept fonctionne comme un « piège à ligands des récepteurs de type IIA de l'activeine » et vise à rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire, en empêchant l'activation excessive des voies de prolifération vasculaire, prévenant ainsi le remodelage vasculaire.

Innovations thérapeutiques en cours de développement

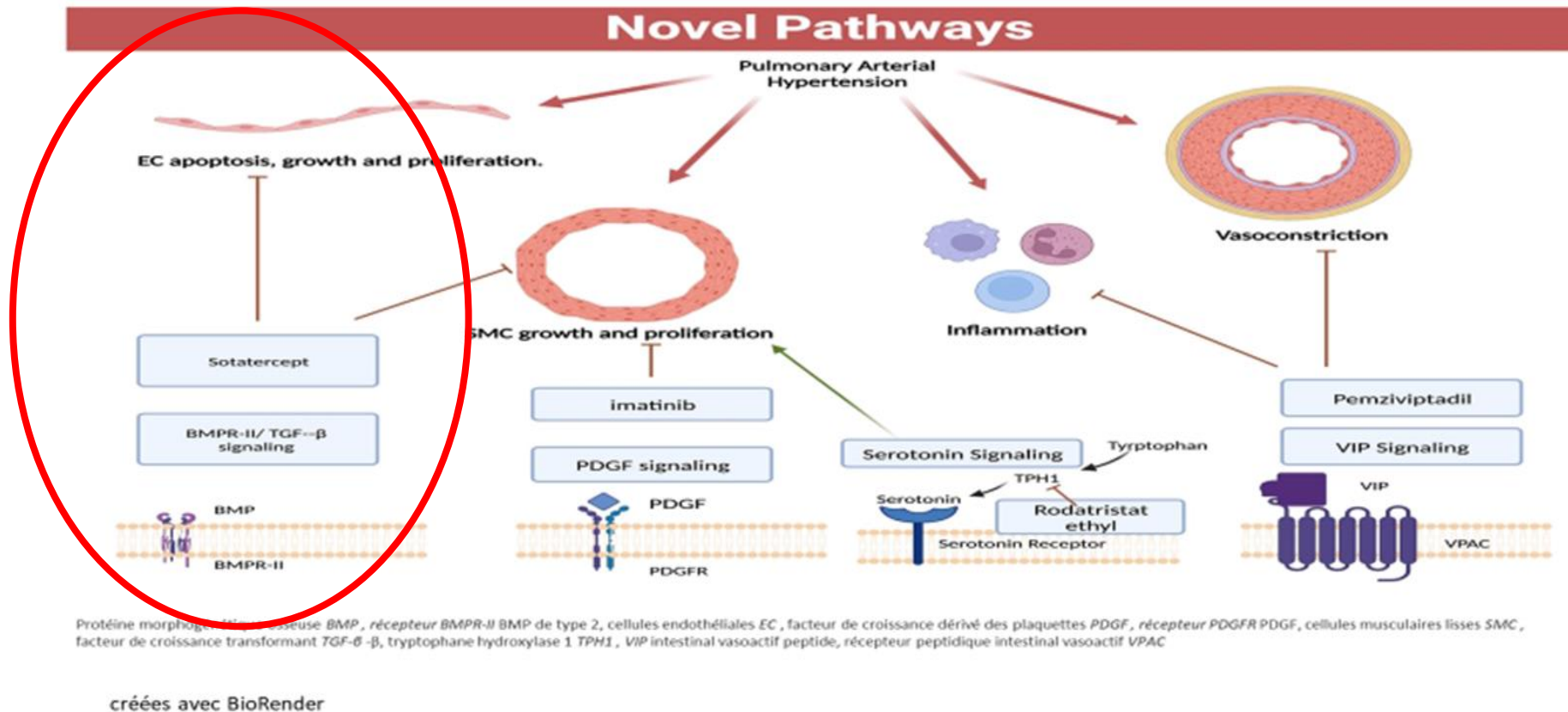


créées avec BioRender

- Visent à cibler divers mécanismes qui contribuent au développement de l'HTAP :
 - Inflammation
 - Vasoconstriction
 - Croissance anormale des cellules endothéliales et CML
 - Prolifération et l'apoptose.

- Des traitements administrés par VO ou inhalée actuellement en de phase 2/3
- Il s'agit avant tout de traitements ciblant
 - Voie famille des facteurs de croissance transformants (TGF)- β
 - Voie de la sérotonine (inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase 1 par VO)
 - Voie du facteur de croissance dérivé des plaquettes (inhibiteurs de tyrosine kinase par VO ou inhalée).
 - Voie de la prostacycline (agoniste du récepteur de la prostacycline par VO)
 - Voie du NO (stimulateurs de la guanylate cyclase par voie inhalée).

Transformation de la voie du facteur de croissance- β



Chez les patients HTAP, les mutations touchant le récepteur BMPR2 ont été rapportés.

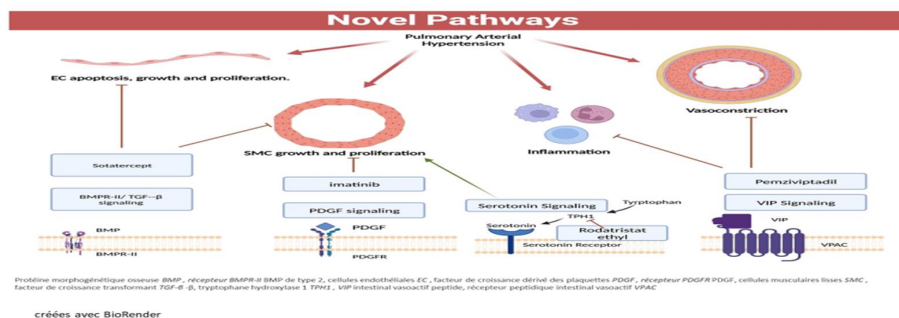
Ces mutations provoquent le phénotype pro-prolifératif et anti-apoptotique des cellules endothéliales.

La diminution ou la suppression de l'expression de BMPR2, conduit à la fixation de TGF- β , et à l'induction de phénotype pro-prolifératif.

Le sotatercept est capable de freiner la réponse pro-prolifératif tout en rééquilibrant la signalisation anti-prolifératif et pro-prolifératif. Ce qui permet de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.

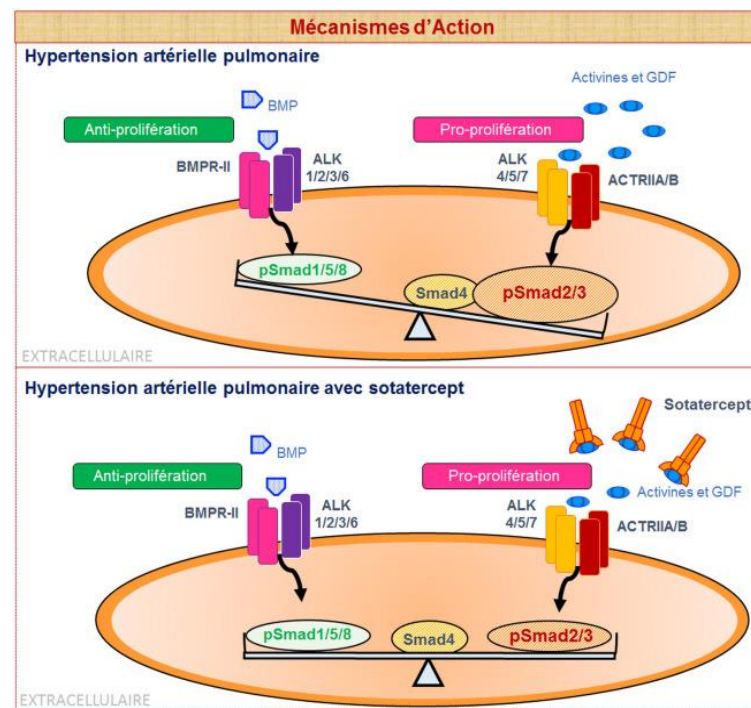
- Lorsque BMPR2 est supprimé, il y a une signalisation sans opposition du TGF- β , entraînant une prolifération des cellules vasculaires et un remodelage.
- La voie de la BMPR2 (bone morphogenic receptor type 2) est ciblé par le sotatercept, un nouveau médicament.
- BMPR2 est la mutation du gène la plus fréquente en cas HTAP héréditaire et d'HTAP idiopathique

Transformation de la voie du facteur de croissance-β



- **Sotatercept** : nouveau médicament qui agit sur le gène **BMPR2** et la voie **TGF-β** comme un ligand piège de la voie du **TGF-β**, il aide à supprimer le **TGF-β** et améliore le **BMPR2**.

Sotatercept, un biomédicament correspondant à la fusion de la partie extracellulaire du récepteur de type IIA de l'activine et du fragment constant d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Cette molécule hybride administrée par voie S/C toutes les 03 semaines agit comme un piège séquestrant les ligands de forte affinité pour le récepteur de type IIA de l'activine (activine A, activine B, growth differentiation factor (GDF)-8 et GDF-11, etc.), ce qui va rétablir le frein à la prolifération fourni par le signal de la branche BMP-GDF via les Smad 1/5/8 et limiter ainsi l'accumulation des cellules vasculaires dans les parois des petites artères pulmonaires. L'objectif de cette approche est de renouer le dialogue entre les deux branches de la superfamille du TGF-β et rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire



Activine membre de la super famille TGF-B

La liaison de BMP sur le **BMPR2** assure un phénotype anti-prolifératif après activation des **Smad 1/5/8**.

chez les patients HTAP, les mutations touchant le récepteur **BMPR2** ont été rapportés. Ces mutations provoquent le phénotype pro-prolifératif et anti-apoptotique des cellules endothéliales. La diminution ou la suppression de l'expression de **BMPR2**, conduit à l'activation des **Smad 2/3** suite à la fixation de **TGF-b**, et l'induction de phénotype pro-prolifératif.

Le sotatercept est capable de piéger les activines et les GDFs (qui sont des membres de la superfamille **TGF-β**) et donc freiner la réponse pro-prolifératif tout en rééquilibrant la signalisation anti-proliférative et pro-proliférative. Ce qui permet de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.

Mode d'action du sotatercept.

L'HTAP se caractérise par une suractivation des protéines Smad2/3 par rapport aux protéines Smad1/5/8 dans les cellules vasculaires pulmonaires, ce qui va faciliter la prolifération cellulaire. La capture de l'activine A, de l'activine B, du GDF-8 et du GDF-11 par le sotatercept va corriger cet équilibre et limiter l'accumulation des cellules vasculaires dans la paroi des petites artères pulmonaires. **ATCRIIA/B : récepteurs de l'activité de type IIA ou IIB**

A Significant Step Toward our Goal with Sotatercept in PAH



Currently Approved PAH-Specific Medicines
Multiple Pathways
Primarily Promote Vasodilation

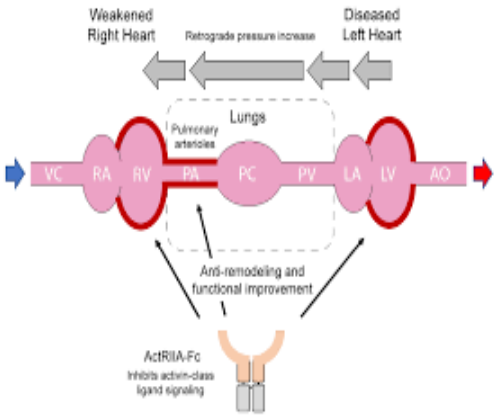
- Endothelin Receptor Antagonists (ERAs)
- PDE-5 Inhibitors
- sGC Stimulators
- Prostacyclin



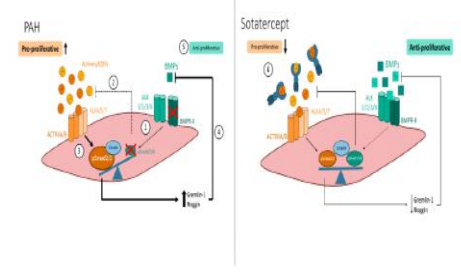
SOTATERCEPT
A novel investigational medicine

Initial goal: A combination approach with the potential to reverse vascular remodeling in patients with PAH

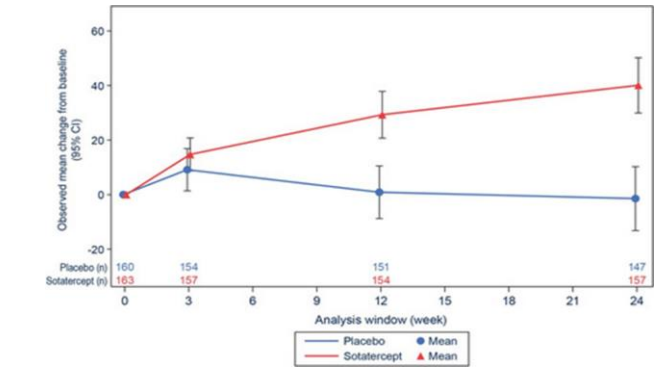
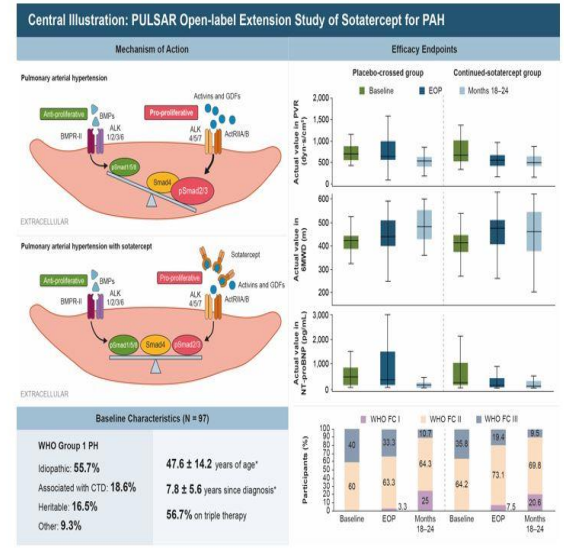
30 Sotatercept is an investigational therapy that is not approved for any use in any country.



Sotatercept: A novel mechanism of action with the potential to reverse pulmonary vascular remodeling¹

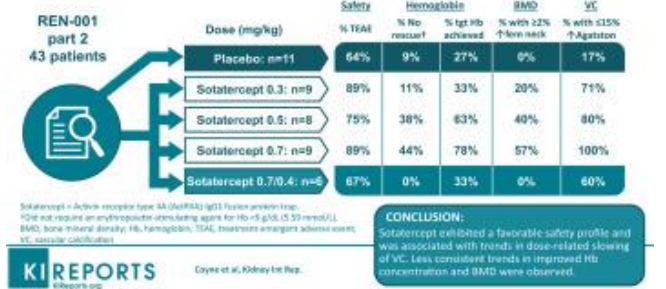


Central Illustration: PULSAR Open-label Extension Study of Sotatercept for PAH



Résultats positifs de l'étude de phase 3 d'un inhibiteur de la signalisation de l'activeine (sotatercept) pour le traitement de l'HTAP (étude STELLAR)

Sotatercept safety and effects on hemoglobin, bone, and vascular calcification

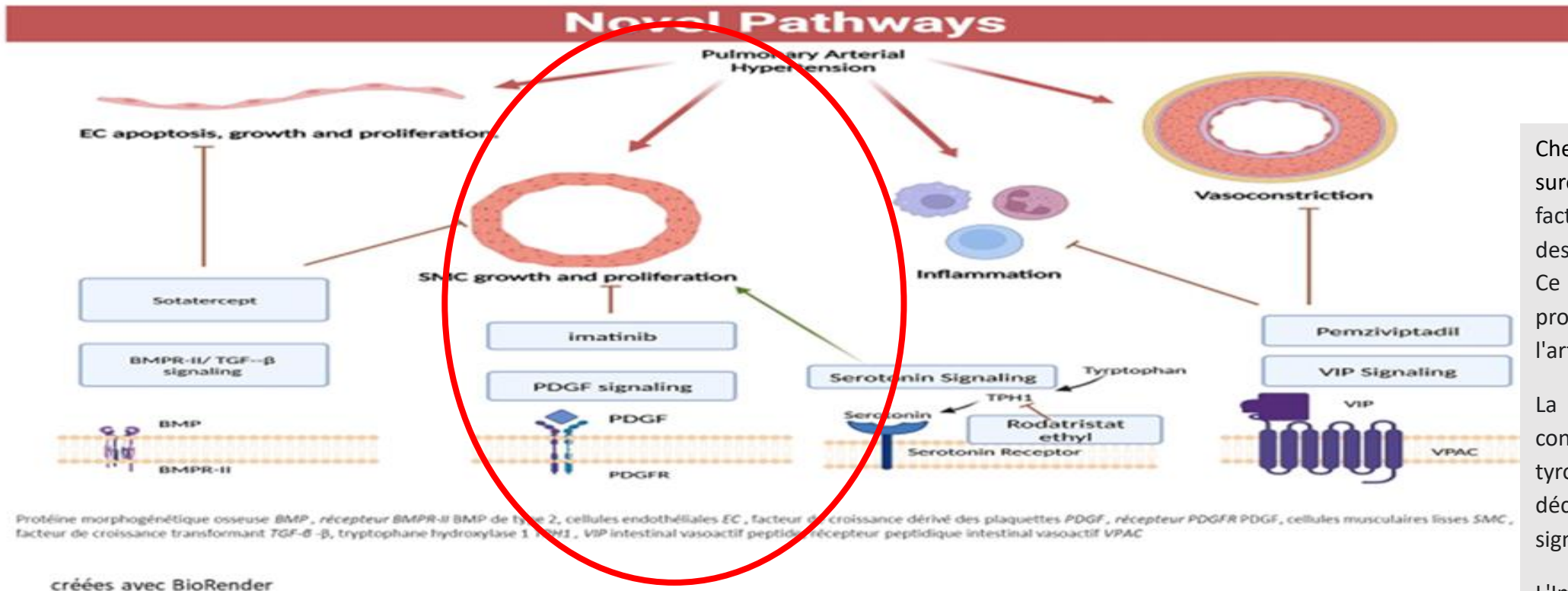


Résultats intermédiaires de la phase d'extension de l'étude PULSAR confirment une efficacité durable du traitement par sotatercept chez ces patients, après une durée de 48 semaines. Meilleure capacité à l'effort mesurée par TTM6mn minutes et de la CFAmélioration de biomarqueurs de la fonction cardiaque (NT-proBNP). Bonne tolérance en période prolongée de traitement (résultats définitifs de la période d'extension en ouvert seront publiés au terme de cette phase).

Désormais, trois nouvelles études de phase 3 ont débuté ou sont planifiées :

- **L'étude STELLAR (NCT04576988)** qui évalue la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez un plus grand nombre de patients recevant déjà un ou plusieurs traitements de l'HTAP ; le critère principal d'efficacité de cette étude sera le TTM6mn.
- **L'étude HYPERION (NCT04811092)** qui évalue la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez des patients atteints d'HTAP à risque intermédiaire et élevé dans les six mois qui suivent le diagnostic et l'instauration du traitement ; le critère principal d'efficacité de cette étude sera la durée jusqu'à la mort ou le premier événement clinique traduisant une dégradation de la maladie.
- **L'étude ZENITH (NCT04896008)** qui évalue la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez des patients atteints d'HTAP à risque très élevé, recevant déjà deux ou trois traitements de l'HTAP ; le critère principal d'efficacité de cette étude sera la mortalité et les hospitalisations pour HTAP.

Voie des facteurs de croissance dérivés des plaquettes



Chez les patients HTAP, une surexpression de PDGF (le facteur de croissance dérivé des plaquettes) a été notée. Ce qui entraîne la prolifération des CML de l'artère pulmonaire.

La liaison (PDGF - PDGFR) conduit à l'activation de la tyrosine kinase et le déclenchement de voies de signalisation spécifiques.

L'Imatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase et donc l'Imatinib bloque la prolifération des CML.

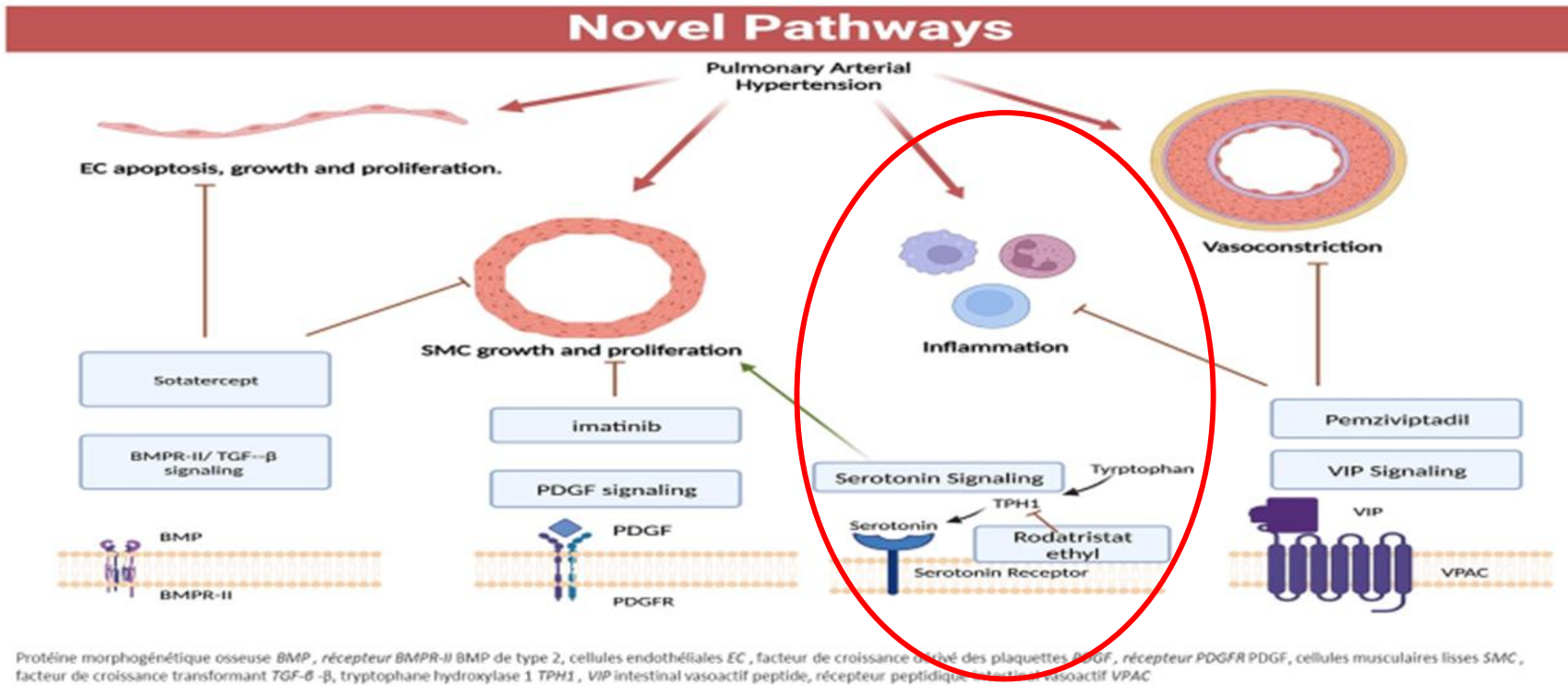
- Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) : jouerait un rôle dans l'HTAP.
- Le PDGF agit par l'intermédiaire des récepteurs transmembranaires de la tyrosine kinase
- Lorsque PDGF est surexprimé, cela entraîne une prolifération des CML de l'artère pulmonaire.
- Les patients atteints d'HTAP présentent une signalisation accrue de la voie PDGF.
- L'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, a été étudié dans l'HTAP

De l'Imatinib au Séralutinib inhalé

- Essai de phase II, randomisé, en double aveugle, incluant 59 patients atteints d'HTAP, avec pour critère d'évaluation du 6MWD ainsi que l'innocuité et la tolérabilité, n'a abouti à aucun changement significatif du 6MWD mais à une réduction significative de la RVP dans le bras de TRT. Cette étude suggère que **l'imatinib** était probablement sûr et bien toléré et a fourni une référence pour d'autres études .
- **L'essai IMPRES** : essai de phase III visant à évaluer l'effet de l'imatinib chez les patients atteints d'HTAP ; 202 patients ont été inclus, avec une RVP ≥ 10 unités de Wood et recevant ≥ 2 traitements pour l'HTAP. Le critère d'évaluation principal était le changement du 6MWD. **Après 24 semaines de suivi, l'imatinib oral a contribué de manière significative à réduire le 6MWD et les RVP. Cependant, l'étude a montré une incidence de 44 % d'événements indésirables graves, y compris un certain nombre de patients présentant un hématome sous-dural, et un taux élevé d'abandons de ce fait l'imatinib n'a pas été approuvé par la FDA pour l'HTAP .**
- **Essai de phase III (IMPAHCT, NCT05036135) étudie l'imatinib en poudre sèche chez les patients atteints d'HTAP.** L'imatinib n'aura probablement pas les effets indésirables systémiques observés dans l'étude IMPRES. Le critère d'évaluation principal de cet essai était d'établir une dose pour la phase III. Le critère d'évaluation principal de la partie phase III de l'essai est la variation du 6MWD à 24 semaines. Des formulations alternatives d'imatinib sont également à l'étude.

- **Le séralutinib inhalé : petite molécule unique inhibitrice du récepteur PDGF (PDGFR), du récepteur du facteur 1 de stimulation des colonies (CSF1R) et du c-KIT.**
- **Le séralutinib inhalé est en développement clinique dans l'HTAP.**
- **Essai de phase II TORREY a montré que les patients traités par séralutinib présentaient une amélioration statistiquement significative de la RVP/ placebo, de 14,3 %. Phase III prévue.**

Voies de la sérotonine

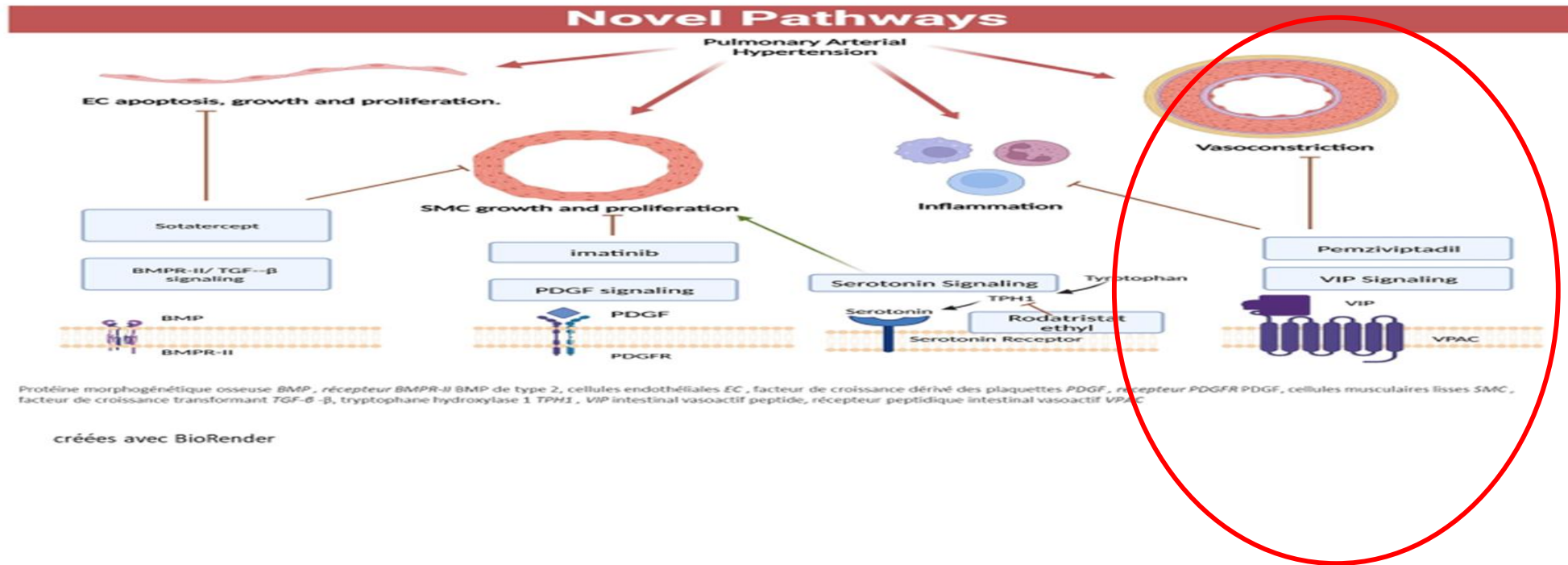


L'enzyme "tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) est responsable de la génération de la sérotonine à partir du tryptophane. Une fois la sérotonine fixée sur son récepteur, elle stimule la prolifération des CML (cellules musculaires lisses). Le Rodatristat inhibe l'enzyme TPH1 et donc bloque la prolifération des CML.

créées avec BioRender

- Voies de la sérotonine impliquées dans la physiopathologie de l'HTAP. Il a été démontré que la sérotonine favorise la prolifération des CML vasculaires pulm.
- **Rodatristat éthyl** agit sur la voie de la sérotonine en tant qu'inhibiteur de la tryptophane hydroxylase 1, → réduit la libération de sérotonine.
- **L'essai ELEVATE 2 (NCT04712669)** ; essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo,.
- Objectif de l'étude : inclure 90 patients et de randomiser soit du rodatristat éthyl 300 mgX2/jj, soit du rodatristat éthyl 600 mg X2 foi/J par rapport au placebo,
- Le principal résultat est le changement de la RVP à 24 semaines.

L'analogue du peptide intestinal vasoactif (VIP)



La liaison du peptide vasoactif intestinal (VIP) à son récepteur VPAC, active une voie de signalisation qui conduit à une vasodilatation au niveau des artères pulmonaires. L'administration de pemziviptadil, protéines recombinantes composé de VIP, induit une vasodilatation

- L'analogue du peptide intestinal vasoactif (VIP) pemziviptadil (PB1046) a été étudié dans l'HTAP
- Etudes interrompues en raison d'un mauvais recrutement (pandémie COVID-19)

La liaison du peptide vasoactif intestinal (VIP) à son récepteur VPAC, active une voie de signalisation qui conduit à une vasodilatation au niveau des artères pulmonaires. L'administration de pemziviptadil, protéines recombinantes composé de VIP, induit une vasodilatation

“Remarque: VIP is widely distributed in the central and peripheral nervous system as well as in the digestive, respiratory, reproductive, and cardiovascular systems as a neurotransmitter and neuroendocrine releasing factor.”

Autres voies thérapeutiques du conventionnel à l'innovant

- IPHE5 a l' action la plus prolongée prolongée
- L'udénafil (Zydena *) : PDE5i à action prolongée, avec un profil d'innocuité favorable.
- Essai de phase II, patients ont été randomisés en 03 groupes : placebo, udénafil 50 mg ou udénafil 100 mg.
- L'hémodynamique a été surveillée pendant 4 heures après l'administration du médicament.
- Résultats : réduction du mPAP pour les 02 doses et réduction de la RVP, avec une signification statistique dans le bras 50 mg.
- Chang et coll. VOLUME 41, NUMÉRO 8, P1499-1507,AOÛT 2019 Clinical Therapeutics a étudié l'udénafil dans un essai de phase IIb, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 16 semaines.
 - Soixante-trois patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit de l'udénafil 50 mg.
 - Les patients prenant de l'udénafil se sont significativement améliorés en 6MWD et l'udénafil avait un bon profil de sécurité

Voie de la prostacycline :

Ralinepag.....

- **Ralinepag** : médicament oral à libération immédiate agissant comme un agoniste non prostanoïde des récepteurs de la prostacycline qui agit sur la voie de la prostacycline, similaire au sélexipag mais avec une demi-vie plus longue.
- **Ralinepag** a été étudié dans un essai de phase II portant sur 61 patients.
- L'étude a montré des résultats prometteurs d'amélioration significative du TDM6mn d'une réduction significative de la RVP chez les patients en monothérapie ou bithérapie/placebo.
- **L'essai ADVANCE OUTCOMES (NCT03626688)** : essai de phase III en cours prévoit de recruter 700 patients. Il s'agira d'un essai multicentrique, randomisé et en double aveugle avec comme critère d'évaluation principal le délai d'aggravation clinique. Les patients seront randomisés pour recevoir soit un placebo, soit du ralinepag en plus des soins standard.

Nouveauté thérapeutique

Quelle dose optimale du macitentan ? Essai UNISIS

- La dose optimale de macitentan est actuellement à l'étude.
- Essai de phase III UNISUS (NCT04273945) : 900 patients randomisés pour recevoir soit 10 mg une fois par jour, soit un placebo correspondant de macitentan 37,5 mg pendant 4 semaines (augmentation de la titration) et un placebo correspondant de macitentan 75 mg par la suite.
- Le critère d'évaluation principal est le délai avant le premier événement de morbidité et de mortalité, défini comme un décès toutes causes confondues, une hospitalisation liée à l'HTAP ou une progression de l'HTAP.
- Résultats 2025/2026

Combinaison fixe ERA et PDH5i

- Aucune pilule combinée n'a été étudiée auparavant dans l'HTAP.
- Essai de phase III (NCT03904693), étude randomisée en double aveugle avec une cible de 187 patients atteints d'HTAP examinant une pilule combinée comprenant du macitentan et de l'ambrisentan par rapport aux deux médicaments pris individuellement.
- Le critère d'évaluation principal est l'évolution du PVR à 16 semaines.

Autres voies de thérapeutiques.....

- On pense que d'autres médicaments tels que la metformine sont utiles chez les patients atteints d'HTAP.
- On pense que la résistance à l'insuline est un facteur de risque d'HTAP.
- La metformine affecte la production de NO et de ROS et aide ainsi à prévenir la prolifération et le remodelage.

Conclusion

- L'HTAP est une maladie rare, complexe et multifactorielle dans laquelle le remodelage vasculaire pulmonaire joue un rôle prépondérant aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès des patients.
- En plus des 03 voies classiques qui ciblent essentiellement l'équilibre vasoconstriction/vasodilatation de nouvelles thérapeutiques ciblant les bases moléculaires du remodelage vasculaire pulmonaire innovent la prise en charge.
- Des recommandations internationales régulièrement révisées permettent de guider au mieux la stratégie de le prise en charge de ces patients.

Novel Drugs for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Where Are We Going?
Ayedh K. Alamri · Christy L. Ma · John J. Ryan *Drugs* (2023) 83:577–585