

ANNÉE 2014

N° 042

THÈSE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille Lavenant

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2014*

*Hypertension artérielle pulmonaire : développement et perspectives du riociguat, stimulateur de la guanylate cyclase soluble.*

**Président :** Mr Gaël GRIMANDI, Professeur, Praticien hospitalier, Laboratoire de Pharmacie Galénique et Industrielle (Faculté de Pharmacie, Université de Nantes)

**Directeur de Thèse :** Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique (Faculté de Pharmacie, Université de Nantes)

**Membre du jury :** Mme Michèle GERMAN, Professeur d'Immunologie (Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud)

## **Remerciements**

Au Professeur Gaël Grimandi, qui me fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Au Professeur Jean-Michel Robert, pour avoir accepté la direction de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos commentaires sur ce travail.

Au Professeur Michèle German, pour m'avoir guidée tout au long de cette thèse. Votre disponibilité et vos conseils avisés m'ont permis la réalisation de ce travail. Je vous remercie également pour les enseignements de votre Master 2 « Développement et enregistrement international des médicaments » qui m'ont permis d'acquérir des connaissances scientifiques et réglementaires approfondies, ainsi qu'une culture internationale.

A mes parents, ma sœur et mon frère, pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mes études,

Au groupe des six « chicas », pour leur amitié et tous les bons moments partagés ces six dernières années,

A Philippe-Henri, pour son soutien et ses conseils précieux durant ce travail.

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>I. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE .....</b>	<b>13</b>
1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE: DEFINITION, CLASSIFICATION .....	13
1.1. Définition hémodynamique et histologique .....	13
1.2. Classification.....	14
2. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE : DIAGNOSTIC .....	16
2.1. Objectifs du diagnostic .....	16
2.2. Diagnostic clinique.....	17
2.2.1. Interrogatoire précis .....	17
2.2.2. Examens cliniques .....	20
2.3. Examens paracliniques.....	20
2.4. Dépistage.....	21
2.5. Confirmation du diagnostic .....	22
2.6. Bilan étiologique et évaluation de la sévérité de l'HTAP .....	23
2.6.1. Bilan étiologique.....	23
2.6.2. Evaluation de la sévérité de l'HTAP .....	25
3. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE: MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES .....	27
3.1. Aspects cellulaires .....	28
3.1.1. Les cellules endothéliales.....	29
3.1.2. Les cellules musculaires lisses .....	30
3.1.3. Les fibroblastes .....	31
3.1.4. Les cellules inflammatoires.....	31
3.1.5. Les plaquettes .....	32
3.2. Aspects moléculaires .....	33
3.2.1. Prostacycline et thromboxane A2 (TXA2).....	33
3.2.2. Endothéline-1 (ET-1) .....	34
3.2.3. Sérotonine .....	34
3.2.4. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP).....	34
3.2.5. Vascular endothelial growth factor (VEGF).....	34

3.2.6. Canaux potassiques .....	35
3.2.7. Monoxyde d'azote (NO) .....	35
4. EPIDEMIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE .....	37
4.1. Données épidémiologiques par zone géographique .....	38
4.1.1. France .....	38
4.1.2. Europe.....	40
4.1.3. Etats-Unis .....	40
4.1.4. Canada .....	41
4.1.5. Chine.....	41
4.2. Donnés épidémiologiques par sous-groupe étiologique.....	43
4.2.1. HTAP idiopathique.....	43
4.2.2. HTAP héréditaire .....	43
4.2.3. HTAP induite par la prise de médicaments ou de toxiques .....	44
4.2.4. HTAP associée aux connectivites.....	45
4.2.5. HTAP associée à l'infection par le VIH .....	45
4.2.6. HTAP associée à l'hypertension portale.....	46
4.2.7. HTAP associée aux cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche .....	46
4.2.8. HTAP associée à la bilharziose (schistosomiase) .....	47
4.2.9. HTAP associée aux anémies hémolytiques chroniques .....	48
<b>II. LES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'HTAP .....</b>	<b>49</b>
1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS L'HTAP .....	49
2. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES .....	51
2.1. Traitements symptomatiques.....	51
2.1.1. Oxygénothérapie .....	51
2.1.2. Diurétiques.....	52
2.1.3. Anticoagulants oraux .....	52
2.1.4. Digoxine .....	53
2.2. Traitements médicamenteux spécifiques.....	53
2.2.1. Inhibiteurs des canaux calciques .....	53
2.2.2. Analogues de la prostacycline (dérivés des prostanoïdes).....	54
2.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline.....	57
2.2.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 .....	59
2.2.5. Stratégie thérapeutique des traitements médicamenteux spécifiques .....	60
2.2.6. Traitements en association .....	64
2.3. Traitements chirurgicaux.....	66
2.3.1. Transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire.....	66
2.3.2. Atriostomie .....	66
<b>III. DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU TRAITEMENT DE L'HTAP: LE RIOCIGUAT .....</b>	<b>68</b>
1. PHARMACOLOGIE .....	68
1.1. La voie du monoxyde d'azote (NO) .....	68
1.2. Une cible : la guanylate cyclase soluble (GCs).....	70
1.3. Mécanisme d'action du riociguat.....	75

2. ETUDES CLINIQUES .....	76
2.1. <i>Etudes cliniques de phase I</i> .....	77
2.2. <i>Etudes cliniques de phase II</i> .....	78
2.2.1. Etude de phase IIa .....	79
2.2.2. Etude de phase IIb .....	79
2.3. <i>Etudes cliniques de phase III</i> .....	81
2.3.1. Etude PATENT-1 .....	81
2.3.2. Etude PATENT-2 .....	86
3. INTERET DU DEVELOPPEMENT DU RIOCIGUAT, MEDICAMENT ORPHELIN DANS L'HTAP .....	87
3.1. <i>Analyse du marché</i> .....	87
3.1.1. Analyse du marché de l'HTAP .....	87
3.1.2. Analyse du marché des médicaments orphelins .....	88
3.2. <i>Place du riociguat sur le marché de l'HTAP</i> .....	90
4. LA REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS ORPHELINS POUR L'ACCES AU MARCHE .....	93
4.1. <i>Généralités sur la réglementation des médicaments orphelins</i> .....	93
4.2. <i>Réglementation des médicaments orphelins, exemple du riociguat dans l'HTAP</i> .....	94
4.2.1. Etats-Unis .....	94
4.2.2. Canada .....	99
4.2.3. Europe .....	100
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>112</b>

## Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> : Nouvelle classification diagnostique de l'hypertension pulmonaire d'après les conclusions du Congrès mondial de Dana Point en 2008 .....	15
<u>Tableau II</u> : Facteurs de risque et pathologies associées à l'HTAP .....	17
<u>Tableau III</u> : Classification fonctionnelle de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).....	18
<u>Tableau IV</u> : Le test de marche de six minutes en pratique .....	26
<u>Tableau V</u> : Médiateurs vasculaires impliqués dans la pathogenèse de l'HTAP .....	33
<u>Tableau VI</u> : Répartition (en pourcentages) des différentes étiologies de l'HTAP en France entre octobre 2002 et octobre 2003 .....	39
<u>Tableau VII</u> : Principales interactions médicamenteuses observées avec les traitements spécifiques de l'HTAP d'après les recommandations des sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie .....	63
<u>Tableau VIII</u> : Etudes cliniques sur des combinaisons de traitements dans l'HTAP .....	64
<u>Tableau IX</u> : Résumé des caractéristiques des traitements de l'HTAP autorisés en 2014 en France pour les adultes .....	92

## Liste des figures

<u>Figure 1:</u> Schéma de la structure d'une artère .....	29
<u>Figure 2:</u> Diagramme schématique des cibles pharmacologiques dans le traitement de l'HTAP .....	36
<u>Figure 3:</u> Algorithme de la prise en charge de l'HTAP .....	61
<u>Figure 4:</u> Régulation de la relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire par le NO ... ..	69
<u>Figure 5:</u> Equilibre redox de la guanylate cyclase soluble (GCs) .....	71
<u>Figure 6:</u> La voie NO-GCs-GMPc et ses cibles thérapeutiques potentielles .....	74
<u>Figure 7:</u> Structure moléculaire du riociguat.....	76
<u>Figure 8:</u> Evolution et perspectives des ventes et des parts de marché des médicaments orphelins dans le monde de 1988 à 2018 .....	89
<u>Figure 9:</u> Désignations orphelines annuelles aux Etats-Unis et en Europe entre 1983 et 2012 .....	99
<u>Figure 10:</u> Distribution par aire thérapeutique des médicaments ayant obtenu la désignation orpheline en 2012 en Europe.....	109

## Abréviations

ACC/AHA: *American College of Cardiology* (Collège américain de Cardiologie)/*American Heart Association* (Association américaine du Cœur)

ALK1: Activin-Like Kinase-type 1

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AMPC: Adénosine MonoPhosphate cyclique (=cAMP)

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARE : Antagoniste des Récepteurs de l'Endothéline

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BMPR-II: *Bone Morphogenic Protein Receptor type II* (récepteur de type II pour la protéine morphogénique osseuse)

BNP: *Brain Natriuretic Peptide* (peptide natriurétique cérébral)

BPC: Bonnes Pratiques Cliniques

BPCO: BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CE: Commission Européenne

CFR: *Code of Federal Regulations* (Code des règlements fédéraux)

CHMP: *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité des médicaments à usage humain)

COMP: *Committee for Orphan Medicinal products* (Comité des médicaments orphelins)

COMPERA: *Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*

CYP450: Cytochrome P450

DCI: Dénomination Commune Internationale

DLCO: Diffusion Libre du monoxyde de carbone

ECG: Electrocardiogramme

eCTD: *Electronic Common Technical Document*

EMA: *European Medicines Agency* (Agence Européenne du Médicament)

EoPI: *End Of Phase I*

EoPII: *End Of Phase II*

ESC: *European Society of Cardiology* (Société européenne de cardiologie)

ESP: *European Society of Pneumology* (Société européenne de pneumologie)

ET-1: Endothéline-1

ETA: Endothéline-A

ETB: Endothéline-B

ETT: Echographie cardiaque TransThoracique

FDA: *Food and Drug Administration* (Fédération américaine des aliments et drogues)

GCP: *Good Clinical Practice* (Bonnes Pratiques Cliniques)

GCs: Guanylate Cyclase Soluble

GLP: *Good Laboratory Practice* (Bonnes Pratiques de Laboratoire)

GMP: *Good Manufacturing Practice* (Bonnes Pratiques de Fabrication)

GMPC: Guanosine MonoPhosphate cyclique (=cGMP)

GTP: Guanosine TriPhosphate

HAS: Haute Autorité de Santé

HHV-8: Herpès Virus Humain de type 8

HPTC : Hypertension Pulmonaire Thromboembolique Chronique

5-HT: 5-HydroxyTryptamine

HTAP: HyperTension Artérielle Pulmonaire

HTAPi: HyperTension Artérielle Pulmonaire idiopathique

HTP: Hypertension Pulmonaire

IC: Intervalle de Confiance

IPDE-5: Inhibiteur de la Phosphodiesterase de type 5

IL : Interleukine

IND: *Investigational New Drug*

INR: *International Normalized Ratio* (rapport international normalisé)

IV: Intra Veineux

LEE : Limitante Elastique Externe

LEI : Limitante Elastique Interne

MCT: MonoCroTaline

MMP: *Matrix metalloproteinase* (métalloprotéinases de matrice)

NDA: *New Drug Application* (demande d'enregistrement pour un nouveau médicament)

NDS : *New Drug Submission*

NIH: *National Institute of Health* (Institut National de la santé)

NO: monoxyde d'azote

NOC: *Notice Of Compliance*

NOD: *Notice of Deficiency*

NOD-W: *Notice of Deficiency -Withdrawal*

NON: *Notice of Non compliance*

NORD: *The National Organization for Rare Disorders* (Organisation nationale pour les maladies rares)

NOS: NO synthase

NRG: *Name Review Group*

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

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OOPD: *Office of Orphan Products Development* (Bureau pour le développement des médicaments orphelins)

PAI-1: *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

PAPm: Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne

PAPO: Pression Artérielle Pulmonaire Occluse

PAPs: Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

PARP: *Poly (ADP-ribose) Polymerase*

PATENT: *Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial*

Pcp: *Pulmonary Capillary Pressure* (pression pulmonaire capillaire)

PDE5: PhosphoDiEstérase de type 5

PDGF: *Platelet-Derivated Growth Factor* (facteur de croissance dérivé des plaquettes)

PGI2 : Prostaglandine I2

PME: Petites et Moyennes Entreprises

PTL: *Product Team Leader* (chef de produit)

R&D: Recherche & Développement

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

REVEAL: *Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management*

RVP: Résistance Vasculaire Pulmonaire

RVS : Résistance Vasculaire Systémique

RVPT: Résistance Vasculaire Pulmonaire Totale

SAWP: *Scientific Advice Working Party* (groupe de travail “avis scientifique”)

SC: Sous-Cutané

SIPD: *Submission Information Policy Decision*

TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor beta* (facteur de croissance transformant bêta)

TM6: Test De Marche de six minutes

TPD: *Therapeutic Product Directorate*

TXA2: Thromboxane A2

UE: Union européenne

US: *United States* (Etats-Unis)

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (facteur de croissance vasculaire endothélial)

VIH: Virus de l’Immunodéficience Humaine

VIP: *Vasoactive Intestinal Peptide*

VO: Voie Orale

VRT: Vitesse du flux de Régurgitation Tricuspidale

WSPH: *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (symposium mondial sur l’hypertension pulmonaire)

## Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, sévère, caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liée à la prolifération cellulaire de la paroi des petites artérioles, conduisant à une insuffisance cardiaque droite.

Parfois idiopathique, elle est le plus souvent associée à une pathologie sous-jacente (cardiopathie, infection par le VIH, hypertension portale, connectivite...) ou à la prise de substances exogènes (anorexigènes, amphétaminiques, drogues).

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence est estimée autour de 30 à 50 cas par million d'habitants dans le monde. L'incidence et la prévalence de cette maladie sont difficiles à évaluer du fait d'une symptomatologie peu spécifique.

Les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP ont permis le développement de médicaments antiprolifératifs et vasodilatateurs spécifiques, qui ont apporté un bénéfice clinique en améliorant les symptômes de la maladie, la tolérance à l'effort, les paramètres hémodynamiques ainsi que la survie des patients.

Néanmoins, malgré ces avancées thérapeutiques, il n'existe pas actuellement de traitement curatif de l'hypertension artérielle pulmonaire et le pronostic, bien qu'amélioré, reste encore sévère.

Face à ce constat, ce travail s'intéresse aux perspectives de la mise sur le marché du riociguat, première molécule de la nouvelle classe thérapeutique des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Ce travail présente l'hypertension artérielle pulmonaire, puis les traitements actuels de cette maladie. Dans une troisième partie, le développement clinique du riociguat, première molécule de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble est étudié, pour finir par les particularités de son enregistrement aux Etats-Unis, au Canada et en Europe comme médicament orphelin.

## **I. L'hypertension artérielle pulmonaire**

### **1. L'hypertension artérielle pulmonaire: définition, classification**

#### **1.1. Définition hémodynamique et histologique**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires et évoluant vers une insuffisance cardiaque droite et le décès en l'absence de traitement spécifique (1, 2).

Les symptômes de l'HTAP étant aspécifiques (dyspnée, douleur thoracique, syncope...), un délai important (18 à 24 mois) peut s'écouler entre l'apparition de ces symptômes et le diagnostic de la maladie (3, 4). Par ailleurs, en l'absence de traitement, cette maladie évolue vers la défaillance du ventricule droit et la mort en quelques mois ou quelques années.

La définition d'une hypertension pulmonaire (HTP) est hémodynamique, répondant à une élévation persistante de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-dessus de 25 mm Hg au repos. Par opposition, une valeur de PAPm comprise entre 8 et 20 mm Hg est établie comme normale, la signification de chiffres compris entre 21 et 24 mm Hg devant encore faire l'objet d'études ultérieures.

Le sous-groupe de l'hypertension artérielle pulmonaire proprement dite (HTAP), de type pré-capillaire, est précisé par le critère additionnel de la pression artérielle pulmonaire capillaire, plus correctement appelée pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO), qui doit être inférieure ou égale à 15 mm Hg, avec un débit cardiaque normal ou diminué.

Sur le plan histopathologique, plusieurs processus coexistent au sein des artérioles pulmonaires, incluant inflammation, vasoconstriction, remodelage de la paroi vasculaire et formation de thrombus *in situ*. Notre connaissance actuelle des lésions histologiques observées dans l'HTAP repose sur l'examen histologique d'explants pulmonaires, de prélèvement post-mortem et plus rarement de biopsies pulmonaires chirurgicales.

L'HTAP comporte des lésions histologiques vasculaires caractéristiques affectant les artérioles pulmonaires musculaires dites de petit calibre (moins de 500 µm de diamètre) :

- Hypertrophie simple de la media
- Artériopathie plexiforme, lésion complexe composée de trois parties successives :
  - sténose concentrique nette de l'artère,
  - lésion plexiforme correspondant à une prolifération focale de cellules endothéliales entourées de myofibroblastes, de cellules musculaires lisses et de matrice extracellulaire,
  - lésion de dilatation.
- Artériopathie thrombotique (oblitération, recanalisation).

## 1.2. Classification

Le but d'une classification des hypertension pulmonaires est de regrouper des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge thérapeutique (5, 6).

La classification actuelle a été revue lors du 4<sup>e</sup> symposium mondial sur l'HTAP de Dana Point en 2008. Elle est issue des classifications précédentes dont celle de Venise de 2003 (Tableau I) (6). L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) appartient au premier des cinq grands groupes d'hypertensions pulmonaires. L'HTAP est une hypertension pulmonaire pré-capillaire. En effet, la classification distingue les hypertension pulmonaires (HTP) de cause bien identifiée (défaillance cardiaque gauche, hypoxique, embolique), des hypertension artérielles pulmonaires proprement dites, dont l'HTAP idiopathique anciennement dénommée « primitive », partageant des caractéristiques histopathologiques communes, mais associées à des causes favorisantes très diverses.

Les modifications principales de cette nouvelle classification sont survenues dans le groupe 1. Les hypertension artérielles pulmonaires dites « héritables » regroupent les HTAP « familiales » et idiopathiques avec mutations. La bilharziose et les anémies hémolytiques ont été incluses dans le groupe 1.

Tableau I: Nouvelle classification diagnostique de l'hypertension pulmonaire d'après les conclusions du Congrès mondial de Dana Point en 2008 (d'après (6))

<b>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</b> 1.1 Idiopathique (HTAPi) 1.2 Héritaire 1.2.1 Associée à une mutation BMPR2 1.2.2 Associée à une mutation ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler) 1.2.3 Inconnue 1.3 Induite par des toxiques ou des médicaments 1.4 Associée à : 1.4.1 Connectivite (sclérodermie, CREST, etc.) 1.4.2 Infection par le VIH 1.4.3 Hypertension portale 1.4.4 Cardiopathie congénitale 1.4.5 Schistosomiase 1.4.6 Anémie hémolytique chronique (thalassémie, drépanocytose) 1.5 Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
<b>1' Maladie veino-occlusive et hémangiomatose capillaire pulmonaire</b>
<b>2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche</b> 2.1 Dysfonction systolique 2.2 Dysfonction diastolique 2.3 Valvulopathie
<b>3. Hypertension pulmonaire due à une pathologie pulmonaire ou une hypoxémie</b> 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 3.2 Pneumopathie interstitielle 3.3 Autres pathologies pulmonaires restrictives ou obstructives 3.4 Pathologie du sommeil 3.5 Hypoventilation alvéolaire 3.6 Exposition chronique à l'altitude 3.7 Anomalies du développement
<b>4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</b>
<b>5. Hypertension pulmonaire d'origine non déterminée et/ou multifactorielle</b> 5.1 Pathologie hématologique (maladie myéloproliférative, splénectomie, etc.) 5.2 Pathologies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vasculite, etc.) 5.3 Pathologie du métabolisme : maladie de stockage du glycogène, maladie de Gaucher, troubles thyroïdiens 5.4 Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée

Les maladies regroupées sous le terme d'HTAP sont séparées en cinq sous-groupes étiologiques distincts selon la nouvelle classification :

- les HTAP idiopathiques,
- les HTAP héréditaires en rapport avec des anomalies génétiques définies (mutation BMPR2, ALK1 ou endogline) ou non,
- les HTAP induites par la prise de médicaments ou de toxiques,
- les HTAP associées à diverses maladies (connectivite, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathie congénitale, schistosomiase, anémie hémolytique chronique),
- l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.

A été ajouté le groupe « 1' » spécifique de la maladie veino-occlusive pulmonaire et de l'hémangiomatose capillaire pulmonaire. Ces pathologies ont été séparées du groupe 1 car les phénotypes sont très différents des autres HTAP avec toutefois des similitudes nombreuses au niveau clinique et physiopathologique.

## **2. L'hypertension artérielle pulmonaire : diagnostic**

Classiquement décrite chez le sujet de 30 à 50 ans avec une prédominance féminine marquée (environ deux femmes pour un homme), l'HTAP se rencontre en fait à tout âge et ne doit jamais être écartée en présence d'une symptomatologie inexplicée par ailleurs.

L'enjeu actuel consiste à soulever et préciser le diagnostic d'HTAP le plus tôt possible ; en effet, le diagnostic de l'HTAP a longtemps été posé tardivement, à un stade évolué de l'affection lorsqu'elle est devenue fortement symptomatique. Ce retard du diagnostic et par conséquent, de la mise en place d'une prise en charge spécifique et efficace, grève potentiellement le pronostic vital.

### **2.1. Objectifs du diagnostic**

- Détecter et confirmer l'hypertension artérielle pulmonaire,
- Classer l'hypertension artérielle pulmonaire en recherchant une éventuelle pathologie associée,
- Évaluer la sévérité et les conséquences socioprofessionnelles ou scolaires de la maladie (7).

## 2.2. Diagnostic clinique

### 2.2.1. Interrogatoire précis

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence n'excède pas 3 à 5 cas pour 100 000 habitants (8). Toutefois, la fréquence est beaucoup plus importante au sein des groupes à risque, se retrouvant par exemple chez 0,5 % des patients infectés par le VIH (9), chez 2 % des patients présentant une hypertension portale (10) ou chez 8 à 16 % des patients atteints de sclérose systémique (11). La rareté de cette pathologie contribuant à la difficulté d'en établir le diagnostic, l'identification de ces facteurs de risque et des pathologies associées est donc d'une importance primordiale (Tableau II) (6).

Tableau II : Facteurs de risque et pathologies associées à l'HTAP (d'après (6))

	Facteurs de risque		
Niveau de risque	Iatrogènes et toxiques	Facteurs de risque démographiques et médicaux	Pathologies associées
<b>Risque certain</b>	- Anorexigènes - Huile de colza toxique	- Sexe féminin	- Infection VIH
<b>Risque probable</b>	- Amphétamines - L- Tryptophane - Méthamphétamines		- Hypertension portale - Atteinte hépatique chronique - Connectivite - Cardiopathie congénitale avec shunt
<b>Risque possible</b>	- Cocaïne - Agents de chimiothérapie - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	- Grossesse - Hypertension artérielle systémique	- Dys-thyroïdie
<b>Risque peu probable</b>	- Contraceptifs oraux - Œstrogénothérapie - Tabagisme	Obésité	

Un autre obstacle au diagnostic de l'HTAP est celui du tableau clinique initial non spécifique.

a- Le symptôme d'appel correspond souvent à un symptôme d'effort et générateur de handicap fonctionnel.

- La dyspnée d'effort est présente dans plus de 90 % des cas. Elle est constante et progressivement croissante, parfois brutalement aggravée à l'occasion d'une complication de la maladie. Son ancienneté peut être difficile à établir, le patient réduisant spontanément, plus ou moins consciemment, son activité à ses capacités fonctionnelles (abandon du jardinage, de marches sur des terrains accidentés...).

La capacité fonctionnelle sera alors évaluée pour attribuer un grade selon la classification OMS, allant de I à IV (Tableau III).

Tableau III : Classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (d'après (6))

<b>I.</b>	<b>Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles</b> ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.
<b>II.</b>	<b>Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques</b> ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais, des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
<b>III.</b>	<b>Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques</b> ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais, des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
<b>IV.</b>	<b>Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite</b> . La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

Cette classification comporte des limites car elle est clairement subjective et fondée sur un interrogatoire peu standardisé. De plus, les patients limitant eux-mêmes leur activité de façon

spontanée, ils sous estiment souvent leur handicap fonctionnel. Néanmoins, cette classification reste largement utilisée dans la pratique quotidienne.

Actuellement, 70 % des patients sont déjà en classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic. Par ailleurs, la classe fonctionnelle de l'OMS étant reconnue comme un facteur important déterminant le pronostic des patients, des progrès importants doivent être réalisés dans le diagnostic des patients atteints d'HTAP.

- Une asthénie persistante est rapportée par la majorité des malades.
- Les douleurs thoraciques (46 %), survenant plutôt à l'effort, n'ont pas d'explication univoque : angor fonctionnel, mise sous tension des artères pulmonaires proximales lors de l'exercice avec compression coronaire. Elles ont une signification péjorative.
- Des syncopes ou, *a minima*, des lipothymies, survenant pendant un effort sont présentes dans 41 % des cas.
- Des palpitations sont rapportées dans 33 % des cas.
- Un phénomène de Raynaud est plus fréquemment observé que dans la population générale, notamment dans les HTAP liées aux connectivites (sclérodermie).
- La maladie progressant, apparaissent les signes d'insuffisance cardiaque droite, incluant œdèmes des membres inférieurs et ascite.

b- Des antécédents peuvent orienter une étiologie spécifique : sclérodermie, hypertension portale liée ou non à une cirrhose du foie, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, infection VIH, séjour en zone d'endémie de la schistosomiase...

c- L'exposition antérieure à des médicaments ou à des substances reconnues ou suspectées de favoriser l'HTAP sera toujours recherchée : anorexigènes dérivés de la fenfluramine, amphétaminiques, cocaïne, antécédent de chimiothérapie.

d- La pathologie d'un parent compatible avec ce diagnostic. Dans sa forme héréditaire, l'HTAP est une maladie :

- de transmission autosomique (peut toucher les femmes et les hommes),
- dominante, ce qui signifie qu'une seule anomalie génétique va donner un risque à la personne de développer la maladie,

- de pénétrance incomplète, ce qui signifie qu'une personne peut être porteuse de l'anomalie génétique mais ne jamais développer la maladie.

### 2.2.2. Examens cliniques

Ils rechercheront :

- Des signes traduisant la présence et les conséquences de l'hypertension artérielle pulmonaire : signes d'insuffisance cardiaque droite tels que tachycardie, distension jugulaire, reflux hépato-jugulaire...
- Des signes révélateurs d'une pathologie associée à l'HTAP : un examen des téguments (sclérodactylie, télangiectasies et calcifications sous-cutanées) évoquant une sclérodermie, des signes indirects de pathologie hépatique...

### 2.3. Examens paracliniques

L'examen clinique du patient peut être complété par des examens paracliniques « usuels » :

- une radiographie thoracique : elle est anormale dans 90 % des cas, au moment du diagnostic (12). On peut observer une hypertrophie des hiles correspondant à une dilatation des artères proximales, contrastant parfois avec une raréfaction vasculaire périphérique. Une cardiomégalie à prédominance droite apparaît lorsque la maladie progresse.
- un électrocardiogramme (ECG) : il révèle des signes d'hypertrophie ventriculaire droite et de déviation axiale droite chez 87 % des patients atteints d'HTAP.

Cependant, l'ECG a une sensibilité (55 %) et une spécificité (70 %) insuffisantes pour pouvoir détecter l'HTAP de façon significative.

Par ailleurs, une radiographie thoracique normale ou un ECG normal n'exclut pas la présence d'une HTAP. Ces deux épreuves ne constituent donc pas des méthodes de dépistage de l'HTAP (13).

#### 2.4. Dépistage

Contrairement à l'hypertension artérielle systémique, l'inaccessibilité relative de l'arbre artériel pulmonaire participe à la difficulté du diagnostic de l'HTAP.

Le dépistage de l'HTAP repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) couplée au Doppler. Cette épreuve est recommandée :

- En cas de suspicion clinique d'hypertension artérielle pulmonaire,
- Dans le cadre d'un dépistage annuel systématique chez les patients asymptomatiques à haut risque (individus ayant une mutation BMPR2 connue, parent au premier degré d'un patient atteint d'HTAP familiale, sclérodermie, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, drépanocytose, hypertension portale au moment du bilan prégreffe hépatique) (7).

L'ETT permet de rechercher une élévation de la pression artérielle pulmonaire par l'estimation relativement fiable de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) ; la PAPs est évaluée par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (VRT).

Quand la VRT est inférieure à 2,8 m/s, le diagnostic d'HTAP est très improbable. Quand la VRT est supérieure à 3,4 m/s, le diagnostic d'HTAP est fort probable ; entre ces deux valeurs, la probabilité dépend du contexte clinique et des autres signes échocardiographiques (14).

L'ETT permet également de montrer la présence d'anomalies anatomiques associées, telles qu'une dilatation des cavités droites associée ou non à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire et l'existence éventuelle d'un épanchement péricardique.

Par ailleurs, l'ETT est intéressante pour exclure les causes cardiaques d'hypertension pulmonaire : recherche d'une dysfonction cardiaque gauche systolique ou diastolique et recherche d'une valvulopathie.

Enfin, elle permet de rechercher une cardiopathie congénitale ou un shunt droit-gauche par réouverture du foramen ovale.

## 2.5. Confirmation du diagnostic

En cas de détection d'une HTAP par échographie cardiaque, le bilan hémodynamique réalisé par cathétérisme cardiaque droit reste la référence indispensable à la confirmation du diagnostic. Le cathétérisme cardiaque droit permet la caractérisation précise de l'hypertension pulmonaire (pré- ou post-capillaire).

Le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif, qui consiste à introduire dans une veine périphérique, après anesthésie locale, un cathéter radio opaque ou sonde de Swan Ganz, relié à un manomètre, pour explorer les cavités cardiaques droites, afin de mesurer les pressions.

Sous contrôle continu, le cathéter est progressivement conduit dans l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire, puis bloqué en position capillaire à l'extrémité de l'artère pulmonaire afin de mesurer les pressions à ce niveau.

Le diagnostic repose alors sur la mise en évidence :

- d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg au repos,
- avec une pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO)  $\leq 15$  mm Hg, avec un débit cardiaque normal ou diminué.

Le critère de résistance vasculaire pulmonaire (RVP) supérieure à 3 unités Wood n'est plus nécessaire.

Le seuil de PAPm supérieur à 30 mm Hg à l'exercice, faisant antérieurement partie de la définition, a été retiré des recommandations issues de la Conférence de Dana Point en 2008 en raison, d'une part, de l'absence de standardisation des tests d'exercice proposés et, d'autre

part, d'un comportement différent à l'effort des pressions pulmonaires en fonction de l'âge, ce dernier élément intervenant peu sur les mesures au repos.

Lors de la réalisation du cathétérisme, des tests pharmacologiques vasodilatateurs peuvent être réalisés. En effet, les patients présentant une réversibilité ont un meilleur pronostic et sont susceptibles de répondre au traitement par inhibiteurs calciques.

En cas d'HTAP non idiopathique, le taux de réponse au traitement par inhibiteur calcique étant faible, la réalisation de ce test sera décidée au cas par cas. L'agent vasodilatateur le plus souvent utilisé est le NO inhalé (à une dose de 10 à 40 ppm pendant 5 minutes), les autres options étant l'époprosténol ou l'adénosine en IV. La réponse au test pharmacologique est définie par une baisse de la PAPm d'au moins 10 mm Hg permettant d'obtenir une PAPm < 40 mm Hg en valeur absolue, sans diminution du débit cardiaque.

Il peut être intéressant de compléter l'examen par la recherche d'une hypertension portale en mesurant la pression veineuse sus-hépatique d'occlusion comparée à la pression de la veine cave inférieure (gradient de pression veineuse hépatique pathologique au-delà de 5 mm Hg).

## 2.6. Bilan étiologique et évaluation de la sévérité de l'HTAP

### 2.6.1. Bilan étiologique

Une fois le diagnostic d'HTAP établi, la première étape consiste à rechercher une cause éventuelle à l'HTAP (7). Pour cela, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires, afin d'exclure les hypertensions pulmonaires secondaires à des pathologies respiratoires, cardiaques ou thromboemboliques :

- Radiographie pulmonaire à la recherche de signes évocateurs d'HTAP et d'anomalies parenchymateuses suggérant une pathologie respiratoire associée ou une forme particulière d'HTAP.
- Explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO (diffusion libre du monoxyde de carbone) et gazométrie artérielle pour détecter et évaluer une éventuelle pathologie respiratoire sous-jacente.

- Oxymétrie nocturne ou enregistrement polysomnographique en cas de suspicion de pathologie respiratoire liée au sommeil (en particulier de syndrome d'apnées du sommeil).
- Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour éliminer une maladie thromboembolique chronique, un examen normal permettant d'exclure ce diagnostic.
- Angiographie pulmonaire qui sera réalisée si la scintigraphie pulmonaire est évocatrice d'une maladie thromboembolique chronique, afin de confirmer le diagnostic, évaluer les lésions et déterminer si une opération est envisageable.
- Angioscanner thoracique associé à des coupes parenchymateuses millimétriques pour dépister une pathologie respiratoire associée et apporter des éléments pouvant suggérer une forme particulière d'HTAP (maladie veino-occlusive). Elle permet également la recherche de signes en faveur d'une maladie thromboembolique chronique (thrombus organisés dans les artères pulmonaires proximales, défauts excentrés, aspect de perfusion en mosaïque sur les coupes parenchymateuses). Néanmoins, les données actuelles soulignent les limites de la tomodensitométrie pulmonaire dans le diagnostic d'une maladie thromboembolique chronique. Par conséquent, un angioscanner thoracique normal ne permet pas d'exclure ce diagnostic.
- Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire lorsqu'il existe une suspicion de maladie veino-occlusive sur les données cliniques et scanographiques.
- Recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité pour dépister une éventuelle connectivite. Elle comportera au minimum la recherche de facteurs antinucléaires qui sera complétée, si le titre est élevé, par la recherche d'anticorps anticentromère, anti SCL 70, anti DNA natifs et anti RNP.
- Sérologie VIH après accord du patient.
- Échographie hépatique avec doppler du tronc porte en cas de suspicion de maladie hépatique, pour rechercher une hypertension portale. Cet examen pourra être complété si nécessaire, en fonction du contexte, par une endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) ou par la mesure du gradient portal lors du cathétérisme cardiaque droit (7).

### 2.6.2. Evaluation de la sévérité de l'HTAP

Elle a pour but d'évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie, mais également de rassembler les éléments pronostiques (7). En effet, certaines maladies associées à l'HTAP comme la sclérodermie ou la maladie veino-occlusive conditionnent un pronostic plus sévère.

Le diagnostic de sévérité de l'HTAP est indispensable avant la détermination d'une stratégie thérapeutique, en raison de sa valeur pronostique initiale, bien établie essentiellement dans l'HTAP idiopathique et de l'intérêt de son suivi tout au long de la prise en charge de l'HTAP. Aucun indice pris isolément n'est cependant suffisant pour évaluer un pronostic individuel qui s'appuiera plutôt sur de multiples variables concordantes.

La gravité de l'HTAP est appréciée par les éléments suivants:

- L'interrogatoire: antécédent de malaises ou syncopes, éléments témoignant de l'installation d'une défaillance cardiaque droite progressive.
- L'évaluation de la tolérance à l'effort: classe fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) (Tableau III) (6) et test de marche de six minutes (TM6).

L'association de ces deux derniers paramètres constitue le meilleur moyen à l'heure actuelle, de mettre en évidence une amélioration ou une aggravation de la maladie et d'apprécier l'efficacité d'un traitement (15).

Le test de marche de six minutes (mesure de la distance totale parcourue en six minutes) permet une évaluation objective, simple, reproductible et presque toujours réalisable de la capacité fonctionnelle des patients, tout en reflétant les activités de la vie quotidienne ainsi que la qualité de vie (Tableau IV) (15).

La distance initiale parcourue est un marqueur pronostique indépendant et inversement corrélé au grade fonctionnel de la NYHA.

La distance parcourue après trois mois de traitement est également prédictive de la survie.

Néanmoins, l'apport du TM6 est peut-être moindre pour juger d'une HTAP débutante, car la distance parcourue est alors peu altérée et donc peu sujette à des modifications significatives. S'il est important de tenir compte du sujet étudié (âge, sexe, indice de masse corporelle, comorbidités pouvant gêner la réalisation du test, niveau d'entraînement physique), on manque encore de valeurs de référence sur de larges cohortes de sujets sains à tous les âges.

Tableau IV: Le test de marche de six minutes en pratique (d'après (15))

Effectuer un test de marche d'apprentissage au préalable. Les tests suivants seront effectués dans les mêmes conditions (examineur, oxygène portable...).
Utiliser un couloir dégagé d'au moins 30 mètres de long.
Consignes standardisées : « Le but du test est de marcher aussi loin que possible pendant six minutes. Il vous est permis de ralentir, d'arrêter et de vous reposer durant le test si nécessaire. Dans ce cas, vous devez recommencer à marcher dès qu'il vous est possible de le faire. » Pas d'encouragement en cours de test.
Utilisation optionnelle d'un oxymètre.
Evaluation de la dyspnée par une échelle de Borg <sup>1</sup> avant et à la fin du test de marche.
Le test doit être effectué dans un environnement où des mesures d'urgence peuvent être appliquées rapidement.

<sup>1</sup>Echelle de Borg permet une évaluation par le patient de la gêne respiratoire ressentie par une échelle de 0 à 10 (0= aucune gêne et 10= gêne intolérable)

- Les données hémodynamiques obtenues lors du cathétérisme cardiaque droit (en particulier la pression auriculaire droite, l'index cardiaque, la pression artérielle pulmonaire moyenne, les résistances vasculaires pulmonaires, la saturation veineuse en oxygène).
- Certains paramètres échocardiographiques permettent d'évaluer la fonction ventriculaire droite et donnent des indices pronostiques.

- Le dosage plasmatique de certains marqueurs biochimiques :

- le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) s'affirme au fil des études publiées, comme un bon marqueur pronostique initial ainsi qu'un paramètre de suivi des patients.
- une troponine T élevée (et sa persistance) est un facteur de mauvais pronostic.

Une fois le diagnostic d'HTAP posé, il est recommandé d'orienter le patient vers un centre de référence de l'HTAP. En effet, l'HTAP est une maladie rare et progressivement chronique qui est mortelle et invalidante, mais traitable par des médicaments coûteux. Il est donc indispensable que le patient soit pris en charge par des spécialistes dans les centres de compétence de l'HTAP.

### **3. L'hypertension artérielle pulmonaire: mécanismes physiopathologiques**

La vasoconstriction des artères pulmonaires de petit calibre et des artéioles pré-capillaires constitue une composante précoce de la pathogenèse de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par ailleurs, le remodelage vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre semble jouer un rôle prépondérant. L'obstruction artérielle qui en résulte est aggravée par des thromboses *in situ*. Vasoconstriction, remodelage et thrombose sont à l'origine de l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires caractérisant l'HTAP.

Par ailleurs, un dysfonctionnement des cellules endothéliales semblerait jouer un rôle déterminant dans la pathogenèse de l'HTAP. Ce dysfonctionnement endothélial se traduit par un défaut de production de vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline, et par la surproduction de vasoconstricteurs tels que le thromboxane A2 et l'endothéline-1. Ces substances vasoactives ont également un impact sur la prolifération cellulaire. Le déséquilibre de leur production favorise donc la prolifération des cellules musculaires lisses et, par conséquent, le remodelage vasculaire pulmonaire. Le dysfonctionnement endothélial se traduirait également par une altération de la production de facteurs impliqués dans le contrôle de la coagulation (augmentation ou diminution de la production selon le facteur), favorisant la thrombose *in situ* (16).

Les causes du dysfonctionnement endothélial à l'origine de l'HTAP sont encore mal définies. Cependant, il semble que des stimuli tels qu'une infection virale (VIH), l'hypoxie, des contraintes de cisaillement ou encore des toxiques circulants (anorexigènes), puissent favoriser ce dysfonctionnement endothélial chez les patients génétiquement prédisposés.

### 3.1. Aspects cellulaires

Une artère est constituée de trois couches tissulaires disposées de façon concentrique (Figure 1) :

- l'intima: couche la plus interne, elle délimite la lumière des vaisseaux. Elle se compose d'un endothélium, d'une couche intermédiaire de tissu conjonctif lâche (subendothélium) et d'une couche externe de fibres élastiques appelée limitante élastique interne (LEI) ;
- la média: cette partie des artères est une couche épaisse. Elle se compose de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques ;
- l'adventice: elle constitue la paroi externe de l'artère. Elle est constituée d'un tissu conjonctif formé de fibres de collagène et d'élastine ainsi que de cellules adipeuses (adipocytes). Elle contient des petits vaisseaux (*vasa vasorum*) qui pénètrent dans la partie externe de la média pour apporter oxygène et nutriments.

L'artère pulmonaire est une artère dite élastique, c'est-à-dire dont la média est riche en fibres élastiques permettant un étirement passif à chaque contraction cardiaque. Elle fait partie des artères de conduction ayant pour rôle le transport du sang loin du cœur.

Les artérioles sont de petites artères situées dans les tissus avant les capillaires. Les artérioles ont un faible diamètre et une paroi très mince. Leur rôle est de contrôler le débit sanguin vers les capillaires d'un tissu, par modification de leur diamètre en réponse à plusieurs facteurs.

La vasodilatation artériolaire entraîne une augmentation du débit sanguin vers les capillaires, tandis que la vasoconstriction artériolaire entraîne une diminution du débit sanguin vers les capillaires.

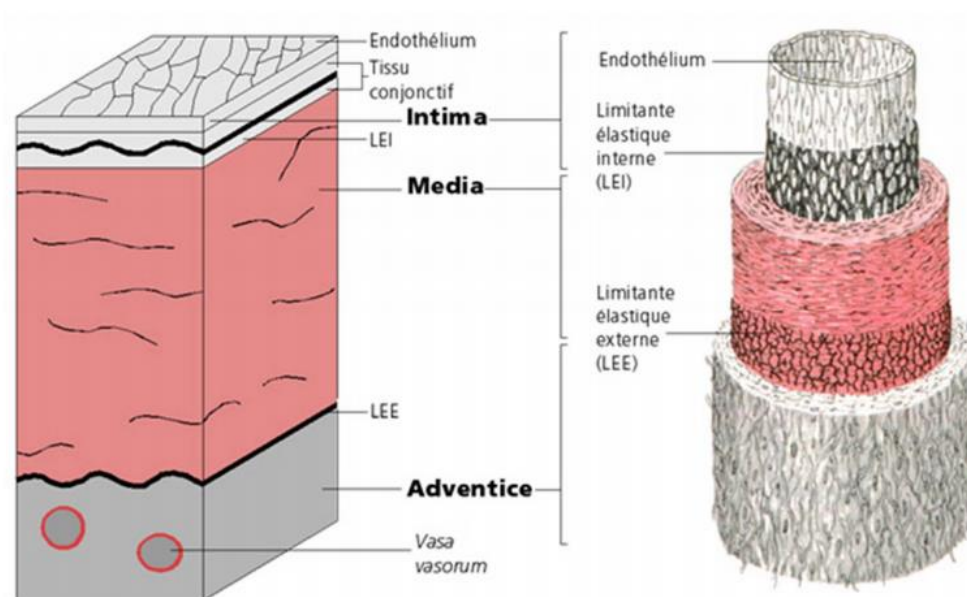


Figure 1 : Schéma de la structure d'une artère (17)

LEE= Limitante élastique externe    LEI= Limitante élastique interne

Dans l'HTAP, le processus de remodelage vasculaire concerne toutes les tuniques de la paroi du vaisseau et tous les types cellulaires qui les composent: cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes, cellules inflammatoires et plaquettes.

### 3.1.1. Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales constituent une barrière semi-perméable entre la lumière vasculaire et le reste de la paroi vasculaire. Elles jouent un rôle dans la régulation du tonus vasculaire, de la coagulation, des passages cellulaires et des transferts de liquides entre les compartiments intra et extravasculaires. Au cours de l'HTAP, les cellules endothéliales des artères pulmonaires présentent un phénotype anormal. Les facteurs déclenchant les modifications des cellules endothéliales n'ont pas encore été complètement élucidés, mais pourraient inclure l'hypoxie alvéolaire, les contraintes de cisaillement, l'inflammation, la réponse à des médicaments (dexfenfluramine...) ou à des agents pathogènes tels que le virus herpès humain de type 8 HHV-8 dans un contexte de prédisposition génétique (18).

Les cellules endothéliales anormales entraînent :

- l'élévation de la pression artérielle pulmonaire causée par une diminution de la production de substances chimiques vasodilatatrices comme le monoxyde d'azote et la prostacycline, et une augmentation de la production de substances chimiques vasoconstrictrices comme l'endothéline-1 et la sérotonine,
- la croissance accrue des cellules endothéliales dans les artères pulmonaires,
- la prolifération anormale des cellules endothéliales dans les artères pulmonaires à l'origine de la constitution des lésions plexiformes (19),
- le rétrécissement et la fermeture des artères pulmonaires dus à la croissance et au nombre accru d'autres cellules dans les parois des artères pulmonaires, telles que les cellules des muscles lisses et les fibroblastes,
- le rétrécissement et la fermeture des artères pulmonaires causés par la cicatrisation des parois des vaisseaux sanguins,
- la formation accrue de caillots sanguins dans les artères pulmonaires (thrombose),
- des concentrations plasmatiques élevées en facteur de von Willebrand.

### 3.1.2. Les cellules musculaires lisses

Dans l'HTAP, on retrouve une néomuscularisation des petites artères pulmonaires périphériques normalement non musculaires, jusque dans l'acinus respiratoire. Ce phénomène de prolifération exagérée des cellules musculaires lisses aboutit à l'obstruction des vaisseaux pulmonaires de petit calibre. Des travaux ont cherché à mieux caractériser la cellule musculaire lisse des vaisseaux pulmonaires et à reproduire, sur des cellules en culture ou des fragments de vaisseaux isolés, les modifications observées *in situ* (20). Chez l'Homme, il existe une hétérogénéité dans les cellules musculaires lisses isolées à partir de différents sites anatomiques (artères pulmonaires proximales ou distales). Ainsi, dans l'HTAP les cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires distales (<1 mm de diamètre) prolifèrent plus que les cellules proximales (> 8 mm de diamètre) et sont plus sensibles à l'effet antiproliférant d'analogues de la prostacycline (21). Les mécanismes cellulaires responsables de la muscularisation des artères pulmonaires dans l'HTAP ne sont pas complètement élucidés.

Cette néovascularisation se développe principalement dans l'adventice, bien qu'elle puisse s'étendre aux parties externes de la média.

### 3.1.3. Les fibroblastes

L'une des caractéristiques de l'hypertension pulmonaire sévère est la formation d'une couche de myofibroblastes et de matrice extracellulaire entre l'endothélium et la lamina élastique interne, appelée néo-intima. Dans certains modèles, en particulier dans les modèles hypoxiques, les fibroblastes adventitiels semblent être les premières cellules activées impliquées dans un mécanisme de prolifération et de synthèse de matrice extracellulaire en réponse au stimulus hypertensif pulmonaire (22). Les mécanismes impliqués dans la migration des fibroblastes adventitiels dans la média et dans l'intima à un stade plus évolué, sont peu connus. La surexpression des métalloprotéinases de matrice MMP2 et MMP9 pourrait en partie expliquer ce phénomène (23).

### 3.1.4. Les cellules inflammatoires

Des mécanismes inflammatoires semblent jouer un rôle important dans certains types d'hypertension pulmonaire comme l'HTAP secondaire à des maladies auto-immunes ou à l'infection par le VIH (24). Dans certaines HTAP sévères associées à un lupus érythémateux, les paramètres hémodynamiques et cliniques des patients ont été améliorés grâce à un traitement immunosuppresseur, soulignant l'importance de la composante inflammatoire chez ces malades. Par ailleurs, certaines HTAP idiopathiques sont associées à des troubles immunologiques, ce qui plaide en faveur du rôle possible de l'inflammation dans cette maladie (24). Enfin, il a été montré que 10 à 40 % des patients atteints d'HTAP ont des auto-anticorps circulants, dont des anticorps antinucléaires, ainsi que des concentrations plasmatiques élevées en cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 (25, 26). L'analyse histologique des poumons révèle aussi la présence d'infiltrats inflammatoires (macrophages, lymphocytes B et T, mastocytes et cellules dendritiques) au niveau des lésions plexiformes dans les HTAP sévères, ainsi qu'une expression accrue des chimiokines RANTES et fractalkine au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire (27).

Des études portant sur le rôle des mécanismes inflammatoires sont nécessaires pour comprendre si cette composante de l'HTAP est pertinente pour sa physiopathologie. Des travaux allant dans ce sens ont montré que certains génotypes du gène de l'IL- 6 augmentent le risque de développer une HTAP secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive (28). Il a également été montré que l'inflammation pulmonaire d'origine allergique augmente la sensibilité vasculaire pulmonaire à la sérotonine, au thromboxane, à l'angiotensine II et à l'endothéline 1 (29). L'inflammation pourrait donc favoriser l'HTAP chez des sujets prédisposés, en augmentant la réactivité du lit vasculaire pulmonaire.

### 3.1.5. Les plaquettes

Les anomalies vasculaires rencontrées dans l'HTAP peuvent conduire à la libération de différents facteurs procoagulants, vasoactifs ou mitogènes par les plaquettes. En effet, la fonction des plaquettes n'est pas limitée à la coagulation. Les plaquettes stockent et libèrent des médiateurs qui interviennent dans la vasoconstriction et le remodelage, tels que le thromboxane A2 (TXA2), le « Platelet-Derived Growth Factor » (PDGF), la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), le « Transforming Growth Factor beta » (TGF- $\beta$ ), le VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor »).

Des lésions thrombotiques sont fréquemment mises en évidence chez les patients souffrant d'HTAP (30, 31). Ces lésions peuvent aboutir à une occlusion complète de la lumière vasculaire et participent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. La présence de ces lésions d'artériopathie thrombotique est associée à l'âge et à la durée de la maladie, mais n'est pas spécifique du type d'hypertension pulmonaire (32). Ces lésions de thrombose *in situ* peuvent être déclenchées par des anomalies de la cascade de la coagulation et du système fibrinolytique, le dysfonctionnement endothélial et l'activation des plaquettes. Une élévation des taux plasmatiques de fibrinopeptide A a été mise en évidence chez des patients souffrant d'HTAP idiopathique (33). Le système fibrinolytique est également affecté : une élévation du taux plasmatique de plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène, et une diminution de la thrombomoduline soluble plasmatique ont été rapportées au cours de l'HTAP idiopathique (34). Le facteur von Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes, est une protéine essentielle dans les interactions entre la cellule endothéliale et les plaquettes. Des

taux circulants et une activité *in vitro* élevés de facteur von Willebrand ont été mis en évidence au cours de l'HTAP (35).

### 3.2. Aspects moléculaires

La pathogenèse de l'HTAP est un processus complexe faisant intervenir un grand nombre de médiateurs vasculaires (Tableau V).

Tableau V: Médiateurs vasculaires impliqués dans la pathogenèse de l'HTAP

Médiateurs vasculaires	Production dans l'HTAP	Réponse vasculaire		
		Vasoconstriction	Prolifération Cellulaire	Thrombose
TXA2	Augmentée	+		+
Prostacycline	Diminuée	+	+	+
NO	Diminuée	+	+	+
Endothéline	Augmentée	+	+	
Sérotonine	Augmentée	+	+	+
VIP	Diminuée	+	+	+
VEGF	Augmentée		+	
Canaux potassiques	Diminuée	+	+	
TXA2 = Thromboxane A2 ; NO = Oxyde nitrique ; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor ; VIP = Vasoactive Intestinal Peptide				

#### 3.2.1. Prostacycline et thromboxane A2 (TXA2)

La prostacycline (prostaglandine PGI<sub>2</sub>) est un métabolite de l'acide arachidonique synthétisé par l'endothélium vasculaire. Elle présente des propriétés vasodilatatrices puissantes, anti-agrégantes et antiprolifératives, alors que le thromboxane A2 est un puissant vasoconstricteur et un pro-agrégant. L'HTAP est caractérisée par un déséquilibre entre la production endothéliale de ces deux médiateurs, en faveur du TXA2. De plus, il a été démontré chez des sujets atteints d'HTAP, une diminution de l'expression de la prostacycline synthase et donc de la synthèse de la prostacycline par les cellules endothéliales des artères pulmonaires de petit et moyen calibre (16).

### 3.2.2. Endothéline-1 (ET-1)

L'endothéline-1 est un puissant vasoconstricteur sécrété par les cellules endothéliales. L'ET-1 agit par liaison à deux types de récepteurs spécifiques : ETA et ETB. Elle stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. L'expression de l'endothéline-1 par les cellules endothéliales des artères pulmonaires est augmentée dans l'HTAP (16).

### 3.2.3. Sérotonine

La sérotonine est un vasoconstricteur principalement stocké dans les plaquettes. Ce médiateur vasculaire entraîne également la prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. Une augmentation de la concentration plasmatique de sérotonine et une réduction de sa concentration plaquettaire ont été démontrées chez les patients atteints d'HTAP (16).

### 3.2.4. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)

Le VIP est un neuropeptide doué de puissantes propriétés vasodilatatrices systémiques et pulmonaires. Il présente également des propriétés antiprolifératives et diminue l'agrégation plaquettaire. Des concentrations sériques basses et une immunoréactivité diminuée du VIP ont été mesurées dans les artères pulmonaires de patients atteints d'HTAP (16). De plus, a été mise en évidence une augmentation de l'expression et de l'affinité des récepteurs du VIP à la surface des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires issues de patients ayant des HTAP idiopathiques. Ceci reflète vraisemblablement la carence physiologique en VIP.

### 3.2.5. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales vasculaires. Dans l'HTAP, ce facteur de croissance est exprimé par les cellules endothéliales au niveau des lésions plexiformes (16). Le rôle du VEGF dans la pathogenèse de l'HTAP reste cependant à préciser.

### 3.2.6. Canaux potassiques

Les canaux potassiques voltage dépendants (canaux Kv) des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires sont responsables de l'équilibre entre les concentrations intra et extracellulaires de potassium et de calcium.

Chez les sujets atteints d'HTAP, la vasoconstriction pulmonaire observée se développe par l'intermédiaire de l'inhibition d'un ou plusieurs canaux Kv. En effet, cette inhibition des canaux Kv est à l'origine d'une dépolarisation membranaire provoquant l'augmentation du calcium intracellulaire et la contraction des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (36).

### 3.2.7. Monoxyde d'azote (NO)

Puissant vasodilatateur produit par l'endothélium vasculaire, le NO est un important régulateur du tonus vasculaire. Au niveau du poumon, il assure un rapport ventilation/perfusion optimal en régulant la perfusion pulmonaire. En complément de ses propriétés hémodynamiques, le NO a également des propriétés anticoagulantes et antiprolifératives.

Le NO est synthétisé par conversion de la L-arginine en L-citrulline sous l'action de la NO synthase en présence d'oxygène. Trois isoformes de la NO synthase ont été caractérisées. Deux formes constitutives exprimées par les neurones et les cellules endothéliales sont calcium-dépendantes ; la troisième, inductible, est exprimée au niveau des macrophages et d'autres cellules après stimulation par des cytokines.

Une réduction de l'expression de la NO synthase et donc de la synthèse de NO, a été démontrée au niveau des cellules endothéliales de patients atteints d'HTAP, comparativement à des sujets sains (37).

Ainsi, beaucoup d'auteurs considèrent que la vasoconstriction pulmonaire est un élément précoce de la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire. Une vasoconstriction excessive a été liée à un défaut dans la fonction ou l'expression des canaux potassiques et à un dysfonctionnement endothélial. Un tel dysfonctionnement entraîne la diminution de la production de vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline ainsi que

la production exagérée de vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1. Par ailleurs, la plupart des stimuli qui augmentent fortement la vasoconstriction provoquent également une prolifération cellulaire (induite par exemple par l'endothéline-1) et jouent probablement un rôle dans le remodelage artériel pulmonaire (38). Ainsi, des progrès constants dans la compréhension de la maladie ont permis d'identifier les principales voies métaboliques impliquées dans la pathogenèse de l'HTAP. A ce jour, trois cibles pharmacologiques pertinentes sont exploitées en thérapeutique pour interférer avec les trois voies de signalisation: la voie de l'endothéline, la voie de la prostacycline et la voie du NO, avec le développement respectif des antagonistes de l'endothéline, des analogues de la prostacycline et des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (Figure 2).

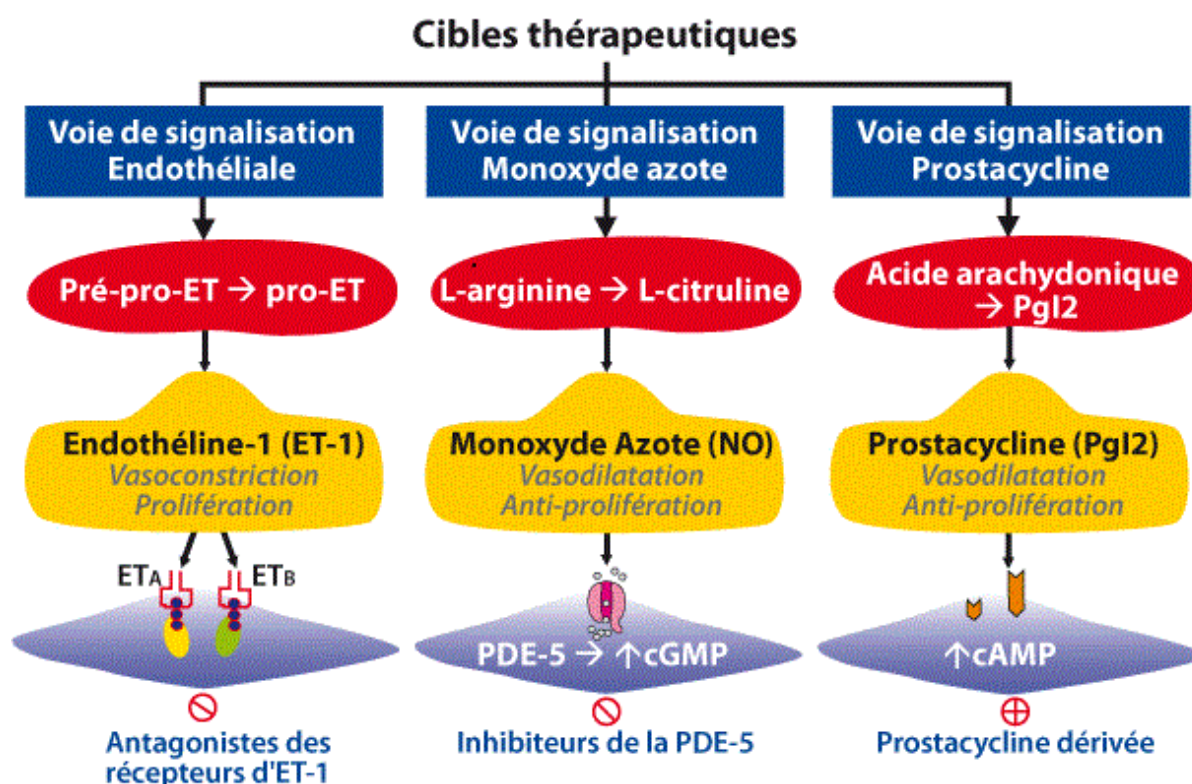


Figure 2: Diagramme schématisé des cibles pharmacologiques dans le traitement de l'HTAP (38)

#### **4. Epidémiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire**

L'HTAP est une maladie rare qui, selon les estimations, toucherait environ 260 000 personnes, avec une prévalence de 30 à 50 personnes par million d'habitants dans le monde (39). Cette prévalence est probablement sous-estimée du fait de la faible spécificité des signes cliniques dominés par la dyspnée d'effort. Cependant, les progrès récents de l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) couplée au Doppler ont grandement facilité le dépistage de la maladie.

L'HTAP affecte des individus de tout âge, de toute origine ethnique et de toute zone géographique. Elle touche majoritairement les femmes (environ 2 femmes pour 1 homme) avec quelques disparités dans le rapport femmes/hommes selon la zone géographique (39). Par ailleurs, des études laissent supposer que certains facteurs génétiques pourraient jouer un rôle (40).

Au cours des vingt dernières années, des changements notables ont été observés dans le phénotype des patients atteints d'HTAP. Ainsi, l'âge moyen des patients atteints d'HTAP idiopathique était de  $36 \pm 15$  ans dans le premier registre créé en 1981 (U.S. National Institutes of Health Registry) (41). Aujourd'hui, l'HTAP est plus fréquemment diagnostiquée chez les patients âgés, avec un âge moyen au moment du diagnostic entre  $50 \pm 14$  et  $65 \pm 15$  ans dans les registres actuels français et américain aussi bien pour les hommes que pour les femmes (42). Cependant, dans les pays en développement, l'âge moyen de diagnostic de l'HTAP est moins élevé, comme par exemple en Chine où il était de 36 ans dans un registre établi entre 2007 et 2009 (43).

Une explication de ce changement de phénotype des patients atteints d'HTAP au cours des dernières décennies pourrait être le développement des connaissances sur cette maladie et du dépistage des malades en raison de la mise sur le marché de traitements efficaces. Etant donné qu'à l'époque du premier registre américain, en 1981 (U.S. National Institutes of Health Registry), l'HTAP était considérée comme une maladie rare touchant surtout les jeunes femmes, il est probable que les patients âgés et les hommes étaient souvent exclus des dépistages. Aujourd'hui, l'HTAP est sûrement détectée plus fréquemment chez les patients âgés étant donné que la population de la plupart des pays occidentaux vieillit (41).

La moyenne de survie des patients sans traitement est approximativement de 2,8 ans après diagnostic tandis qu'avec un traitement le taux de survie est de 91 % à 1 an, 70 % à 3 ans et

50 % à 5 ans (13). Le pronostic de la maladie reste donc très médiocre et associé à une forte morbidité. La qualité de vie des patients, malgré les traitements, reste elle aussi insatisfaisante.

#### 4.1. Données épidémiologiques par zone géographique

Il est très important de réaliser des études épidémiologiques dans plusieurs pays du monde, les résultats d'une étude étant difficilement transposables aux patients d'un autre pays en raison des différences entre les populations, mais aussi des habitudes de vie ou de l'environnement.

##### 4.1.1. France

En France, un registre réalisé à partir d'une cohorte de 674 patients inclus entre octobre 2002 et octobre 2003 dans 17 centres de référence a permis d'obtenir des données épidémiologiques plus précises sur l'HTAP (44). La prévalence minimale de l'HTAP en France est ainsi estimée à 15 cas par million d'habitants adultes et le taux d'incidence au minimum à 2,4 cas par million d'habitants adultes et par an. Le taux de prévalence de l'HTAP idiopathique (cause la plus fréquente) est de l'ordre de 5,9 cas par million d'habitants adultes.

En 2011, 4909 patients étaient recensés dans le registre français de l'HTAP (45).

La prévalence des différentes classes de l'HTAP est variable. Ainsi, l'HTAP idiopathique représente la cause la plus fréquente de la maladie, suivie par l'HTAP associée à une connectivite. La prévalence de l'HTAP associée à une hypertension portale et à la prise d'anorexigènes est similaire, supérieure à celle de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale (Tableau VI) (44).

Tableau VI : Répartition (en pourcentages) des différentes étiologies de l’HTAP en France entre octobre 2002 et octobre 2003 (44)

Type d’HTAP	Prévalence
Idiopathique	39,2 %
Familiale	3,9 %
Associée à une connectivite	15,3 %
Associée à une cardiopathie	11,3 %
Associée à une hypertension portale	10,4 %
Associée au VIH	6,2 %
Associée à la prise d’anorexigènes	9,5 %

Les résultats de ce registre montrent qu’en 2003, l’HTAP touchait plus les femmes que les hommes (rapport de 1,9 :1) (44). D’après ce registre, l’âge moyen de diagnostic était de 50 ans en 2003, aussi bien pour les hommes que pour les femmes, avec 25 % de patients de plus de 60 ans et 9,1 % de plus de 70 ans, ce qui souligne la possibilité de développer l’HTAP à tout âge. Chez les patients âgés, les deux causes majoritaires de la maladie sont l’HTAP idiopathique (85 %) et l’HTAP associée à la prise d’anorexigènes (12 %) (44).

Le taux de survie à 1 an dans ce registre français (entre octobre 2002 et octobre 2003) est de 88.4 % (44).

Ce registre montre que, malgré les avancées dans la compréhension et le traitement de l’HTAP et probablement une meilleure sensibilisation à cette maladie, les patients sont toujours diagnostiqués à un stade avancé d’atteinte clinique. En effet, 75 % des patients sont identifiés quand la dyspnée est en classe fonctionnelle NYHA III ou IV.

#### 4.1.2. Europe

Le taux de prévalence en Europe est estimé entre 1,4 et 2,7 personnes pour 10 000 habitants (pour la population de l'UE, Norvège, Islande, Liechtenstein), ce qui équivaut à un total compris entre 71 000 à 137 000 personnes atteintes d'HTAP (46).

Le registre « COMPERA » (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) est une étude européenne lancée en juin 2007 par les sociétés allemandes de cardiologie et de médecine respiratoire (47). La date de fin de cette étude est prévue pour mai 2016. Jusqu'à ce jour, le nombre de patients recrutés est estimé à plus de 5000. Il a été prévu de les suivre pendant au minimum 3 ans. Les centres de recrutement sont les centres de référence de l'HTAP situés dans les pays suivants : Autriche, Belgique, Allemagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Suisse et Royaume-Uni. Par ailleurs, depuis juillet 2013, il est possible d'inclure dans le registre « COMPERA-KIDS » les enfants de n'importe quel âge ayant une HTP ou une HTAP.

L'analyse des données recueillies jusqu'à aujourd'hui dans cette étude COMPERA montre que les caractéristiques démographiques des patients atteints d'HTAP idiopathique sont en train de changer. Cette étude confirme les observations précédentes montrant que le nombre de patients âgés atteints d'HTAP idiopathique est en augmentation, au moins dans les pays européens où la population vieillit. En effet, 63 % des patients de la cohorte de cette étude avaient plus de 65 ans. L'âge médian lors du diagnostic était de 71 ans (âge moyen de 65 ans).

#### 4.1.3. Etats-Unis

Le premier registre américain du National Institute of Health (NIH) a rassemblé de façon prospective les données de 187 patients atteints d'HTAP dans 32 centres aux Etats-Unis entre juillet 1981 et septembre 1985 (48). A cette époque, aucun traitement médical spécifique de l'HTAP n'était disponible et la médiane de survie des patients après diagnostic était alors de 2,8 ans. Dans ce registre, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 36 ans et 59 % des patients étaient des femmes. Les taux de survie étaient de 68 % à 1 an, 48 % à 3 ans et 34 % à 5 ans (48).

Le registre REVEAL (The Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) a inclus les données provenant de 2967 patients adultes dans 54 centres américains de référence sur l'HTAP entre mars 2006 et septembre 2007 (49). Ce registre a révélé que 1 patient atteint d'HTAP sur 5 avait signalé l'apparition des symptômes plus de 2 ans avant que sa maladie soit diagnostiquée. En particulier, les patients les plus jeunes ou souffrant de troubles respiratoires courants avaient le plus de risque que le diagnostic soit retardé. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 50 ans ; 79,5 % des patients de ce registre étaient des femmes et 5 % des patients diagnostiqués avaient 75 ans ou plus. Sur les 1892 patients inclus dans l'analyse du registre REVEAL, (pour être comparable au registre NIH), 66 % des patients étaient atteints d'HTAP idiopathique et 34 % d'HTAP associée à une connectivite. Les données obtenues avec le registre REVEAL montrent un taux de survie à 1 an de 86 % pour les HTAP associées à une connectivite et de 93 % pour les HTAP idiopathiques (49). Les paramètres associés à une mortalité plus élevée sont : une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) supérieure à 32 Unités Wood, la classe fonctionnelle NYHA IV, les hommes de plus de 60 ans et un contexte familial d'HTAP (50). D'après un registre américain paru en 2005, l'HTAP a entraîné la mort de 15 668 personnes et l'hospitalisation de 260 000 personnes aux Etats-Unis, entre 1980 et 2002 (51). Aujourd'hui aux Etats-Unis, on estime à près de 100 000 le nombre de personnes souffrant d'HTAP, sans compter sans doute de nombreux patients non diagnostiqués.

#### 4.1.4. Canada

Au Canada, le nombre global de personnes souffrant d'HTAP serait actuellement de 2 000 à 10 000 personnes avec une incidence de 250 à 500 personnes par an (8).

#### 4.1.5. Chine

Une étude a été réalisée dans deux hôpitaux de Chine entre janvier 1999 et octobre 2004: 72 patients atteints d'HTAP idiopathique ou familiale ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de diagnostic était de 35,9 ans et le rapport femmes/hommes était de 2,4:1. Sur ces 72 patients, 11,1 % (8 patients) avaient moins de 20 ans, 56,9 % (41 patients) avaient entre 20 et 39 ans,

27,8 % (20 patients) avaient entre 40 et 59 ans et 4,2 % (3 patients) avaient plus de 60 ans (52).

L'échocardiographie avait montré une pression artérielle pulmonaire systolique moyenne de 98 mm Hg. Après un suivi des patients pendant une durée moyenne de  $40,1 \pm 20,0$  mois, les taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans étaient respectivement de 68,0 %, 56,9 %, 38,9 % et 20,8 %. Ainsi, le taux de survie à 1 an des patients chinois était nettement plus faible que celui des populations des Etats-Unis et d'Europe pendant la même période.

D'après cette étude, les seuls traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP disponibles entre 1999 et 2006 en Chine étaient les inhibiteurs des canaux calciques. Les autres traitements utilisés étaient les traitements symptomatiques de l'HTAP comme les diurétiques ou les anticoagulants oraux. Plusieurs raisons expliquent cette situation.

Tout d'abord, la Chine étant un pays en développement, certains traitements n'étaient pas accessibles aux patients à cause de leur prix trop élevé. C'est le cas des traitements les plus efficaces de l'HTAP comme par exemple l'époprosténol et le bosentan. De plus, de nombreux médicaments comme le sildénafil étaient encore dans une phase d'évaluation par l'Autorité de santé chinoise lors de cette étude. D'où des difficultés dans la prévention et le traitement de l'HTAP en Chine et le taux de survie des patients à 1 an pendant cette période, plus faible qu'aux Etats-Unis et en Europe.

Une autre étude a été réalisée entre 2007 et 2009 dans cinq centres de référence nationaux en Chine chez 276 patients nouvellement diagnostiqués avec une HTAP idiopathique ou une HTAP liée à une connectivite (43). Les patients ont été suivis jusqu'en mai 2010. La majorité des patients étaient des femmes (69,9 % avec une HTAP idiopathique et 85,4 % avec une HTAP liée à une connectivite). L'âge moyen de diagnostic était toujours de 36 ans, ce qui correspond à l'âge moyen enregistré dans le registre américain NIH dans les années 1980.

Cette étude rétrospective a montré des taux de survie chez les patients atteints d'HTAP idiopathique de 92,1 % à 1 an et de 75,1 % à 3 ans, et chez les patients atteints d'HTAP associée à une connectivite de 85,4 % à 1 an et 53,6 % à 3 ans.

Avec l'arrivée de l'examen diagnostique par cathétérisme cardiaque droit et la commercialisation de traitements spécifiques de l'HTAP, la survie et la qualité de vie des patients atteints d'HTAP se sont améliorées progressivement en Chine. Après 2006, plusieurs traitements spécifiques de l'HTAP ont été mis sur le marché, parmi lesquels le bosentan,

l'époprosténol et des inhibiteurs de la PDE-5. Malheureusement, peu de patients peuvent en bénéficier à cause de leur coût élevé. Par exemple, le coût du bosentan était supérieur à 14 000\$ par an (53) et le coût des inhibiteurs de la PDE-5 était compris entre 2100\$ et 2800\$ par an en Chine. Malgré les coûts toujours élevés des traitements et les contraintes financières qui en découlent pour les patients, la mise sur le marché en Chine de nouveaux traitements spécifiques de l'HTAP a permis d'augmenter les taux de survie des patients (43). Néanmoins, ces données confirment qu'il existe un besoin important de traitements médicamenteux spécifiques pour le traitement de l'HTAP en Chine. Il est urgent de développer des médicaments moins chers mais efficaces pour les patients des pays en développement comme la Chine. Enfin, vu le manque de données disponibles chez les patients chinois, il est nécessaire de réaliser plus d'études épidémiologiques pour développer des médicaments plus appropriés aux caractéristiques de ces populations.

## 4.2. Données épidémiologiques par sous-groupe étiologique

### 4.2.1. HTAP idiopathique

Lorsqu'elle survient en l'absence de pathologie associée, l'HTAP est considérée comme idiopathique (anciennement « primitive »). Elle représentait 39,2 % des cas dans le registre français de 2006, avec une prévalence de 5,6 cas pour un million (44). L'âge moyen au moment du diagnostic était de  $52 \pm 15$  ans avec une nette prédominance féminine (62 %). En l'absence de traitement, la médiane de survie était évaluée à 2,8 ans (48).

### 4.2.2. HTAP héréditaire

Des formes familiales (> 1 cas dans la famille) d'HTAP ont été identifiées depuis longtemps, soulignant une prédisposition génétique potentielle sous-jacente (54). Dans le registre français de l'HTAP de 2003 (44), 26 cas ont été identifiés parmi 674 patients, ce qui fait une prévalence de 3,9 %. Des mutations germinales de gènes codant des membres de la famille des récepteurs du TGF $\beta$  tels que BMPR-II (*Bone Morphogenic Protein Receptor type II*) ont été mises en évidence chez certains de ces patients (55, 56). D'autres mutations ont été identifiées sur les gènes codant d'autres récepteurs de la superfamille du TGF $\beta$  tels *activin-*

*like kinase-type 1* (ALK1) (57) et *endoglin* (58). Les mutations sont transmises par mode autosomique dominant. La signification est toutefois faible puisque seulement 10 à 20 % des porteurs de la mutation développeront la maladie (59). Des mutations de BMPR-II sont retrouvées dans 58 à 74 % des cas d'HTAP familiale et chez 3,5 à 40 % des cas d'HTAP idiopathique apparemment non familiale. C'est la raison pour laquelle le terme d'HTAP « familiale » a été remplacé par HTAP « héritable » dans la dernière version de la classification des HTP (6). Sur le plan clinique, les patients souffrant d'HTAP idiopathique ou d'HTAP héritable ont une présentation clinique similaire. Toutefois, les cas d'HTAP héritable ont des paramètres hémodynamiques un peu plus sévères au moment du diagnostic (60, 61). Ces patients ont toutefois une survie globale similaire. Enfin, le phénomène d'anticipation génétique mis en évidence, c'est-à-dire un âge de plus en plus jeune au moment du diagnostic de l'HTAP au fil des générations des patients, est actuellement débattu car il pourrait résulter de biais (59).

#### 4.2.3. HTAP induite par la prise de médicaments ou de toxiques

L'association entre la prise d'anorexigènes (principalement l'aminorex et les dérivés de fenfluramine) et un risque élevé de développer une HTAP a été confirmé dans des études réalisées en Europe et en Amérique du Nord (62, 63). Le risque de développer une HTAP semble relié à la durée d'exposition à l'anorexigène, avec un risque relatif égal à 23,1 (IC 95 % = 6,9 à 77,7) pour une durée d'utilisation supérieure à 3 mois (63). La présentation clinique de ces patients est en tous points comparable à l'HTAP idiopathique (mutations BMPR-II identifiées, sévérité clinique et hémodynamique, pronostic) (44). Sa physiopathologie, bien que mal comprise, pourrait impliquer des anomalies du métabolisme de la sérotonine.

Enfin, d'autres toxiques, notamment les amphétamines, représentent un facteur de risque « probable » de développer une HTAP. Une étude rétrospective de 2006 a suggéré un lien étroit entre l'utilisation de ces substances stimulantes et l'apparition d'une HTAP (64).

#### 4.2.4. HTAP associée aux connectivites

L'HTAP associée aux connectivites représente un sous-groupe clinique important puisque les connectivites représentaient la deuxième pathologie associée dans le registre français (15,3 %) de 2006 (44). L'étude américaine REVEAL estime que l'HTAP affecte entre 3 % et 13 % des patients atteints d'une connectivite, et est une cause majeure de mort chez ces patients (65-67). L'HTAP peut être la conséquence d'une atteinte fibrosante pulmonaire spécifique, mais peut également survenir en l'absence de pathologie interstitielle pulmonaire significative. C'est alors l'atteinte isolée des vaisseaux pulmonaires qui est à l'origine de l'élévation des pressions pulmonaires. Plus rarement, une atteinte myocardique spécifique est en cause.

La sclérodermie systémique, principalement sa forme cutanée limitée, est la connectivite qui se complique le plus fréquemment d'HTAP (68). La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune qui débute le plus souvent entre 30 et 40 ans chez la femme et entre 40 et 50 ans chez l'homme. Deux études prospectives trouvent une prévalence de l'HTAP associée à la sclérodermie variant entre 7,8 et 16 %, justifiant un dépistage échographique annuel dans cette population (11, 69).

#### 4.2.5. HTAP associée à l'infection par le VIH

Depuis 1987, date à laquelle le premier cas d'HTAP diagnostiquée chez un patient séropositif pour le VIH a été publié, plus de 200 nouveaux cas ont été rapportés (70, 71). D'après le registre national français établi entre octobre 2002 et octobre 2003, l'HTAP associée au VIH représente 6,2 % des causes d'HTAP (44). L'HTAP est une complication rare de l'infection par le VIH. En effet, les résultats d'une étude de 2008 du registre multicentrique français ayant inclus plus de 8000 patients VIH+ démontre que la prévalence de l'HTAP associée au VIH est de 0,46 % (IC95 % = 0,32 à 0,64) (9).

La physiopathologie de cette atteinte reste mal comprise. Une action directe du virus n'a pu être démontrée et on suppose que le virus agirait indirectement par des cytokines et des facteurs de croissance. La survenue de cette complication est indépendante du niveau d'immunodépression et du mode de contamination, mais aggrave significativement le

pronostic de ces patients qui décèdent le plus souvent de défaillance cardiaque droite et non de complications infectieuses opportunistes (72). Ainsi, étant donné la sévérité de l'HTAP chez ces patients séropositifs VIH, et l'absence de facteurs prédictifs, un dépistage est recommandé chez ces patients devant toute dyspnée inexpliquée.

#### 4.2.6. HTAP associée à l'hypertension portale

L'hypertension porto-pulmonaire est définie par l'association d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une hypertension portale, qu'il y ait ou non une maladie hépatique associée (73). Il n'y a pas de lien entre la gravité du dysfonctionnement hépatique ou le niveau d'hypertension portale et le risque de développer une HTAP (74).

Des études prospectives reposant sur des données hémodynamiques situent la prévalence de l'hypertension porto-pulmonaire autour de 2 % (10).

Cette prévalence semble plus élevée chez les patients en attente de transplantation hépatique puisqu'elle est comprise entre 3,5 et 8,5 % (75). Par ailleurs, en raison d'une mortalité très élevée, de nombreux centres considèrent que la présence d'une hypertension porto-pulmonaire sévère ( $PAPm > 50$  mm Hg ou  $PAPm > 35$  mmHg et  $RVP > 250$  dynes.s.cm<sup>-5</sup>) est une contre-indication à la transplantation hépatique. Ainsi, les candidats à la transplantation hépatique doivent bénéficier d'un dépistage systématique d'une HTAP par la réalisation d'une échocardiographie puis d'un cathétérisme cardiaque droit.

Comparativement à l'HTAP idiopathique, l'hypertension porto-pulmonaire est caractérisée par une moindre prédominance féminine : le sexe masculin représente 60 % des cas d'hypertension portopulmonaire (76). Cependant, le sexe féminin semble être un facteur de risque d'hypertension porto-pulmonaire au cours de l'hypertension portale (77).

#### 4.2.7. HTAP associée aux cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche

L'incidence des cardiopathies congénitales est de 6 à 8 pour 1000 naissances vivantes. Elles appartiennent donc aux malformations congénitales les plus fréquentes (78). D'après le registre français, l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale représenterait un peu plus de

11 % des HTAP (44). La classification actuelle des cardiopathies congénitales prend en compte le type, la taille ainsi que la correction (spontanée ou chirurgicale) des anomalies congénitales documentées (6). Ces caractéristiques sont importantes puisqu'elles influencent directement le risque de développer une HTAP. Ce risque est effectivement plus élevé en présence d'une communication interventriculaire (10 %) qu'en présence d'une communication interauriculaire (4-6 %) (79). De même, certains types de communications interauriculaires seront plus fréquemment compliqués d'HTAP (80). Les modifications histologiques et la physiopathologie de l'HTAP observées chez les patients ayant une cardiopathie congénitale, notamment le dysfonctionnement endothélial, sont proches de celles des HTAP idiopathiques.

La prévalence de l'HTAP associée à des cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit est estimée en Europe et aux Etats-Unis entre 1,6 et 12,5 cas par million d'adultes, dont 25 à 50 % de patients affectés par le syndrome d'Eisenmenger. Ce syndrome est défini comme une cardiopathie congénitale avec un shunt gauche-droit initial qui induit une atteinte vasculaire pulmonaire progressive et une HTAP, aboutissant à une inversion du shunt et à une cyanose (81).

#### 4.2.8. HTAP associée à la bilharziose (schistosomiase)

La bilharziose (schistosomiase) est une maladie tropicale, décrite pour la première fois en 1851 par un médecin allemand, Theodor Bilharz, alors qu'il travaillait au Caire, en Egypte. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que plus de 200 millions de personnes sont infectées dans le monde, dont 120 millions sont symptomatiques. La plupart des cas s'observent au Brésil, en Chine, en Inde et en Afrique subsaharienne. Cette maladie est due à un ensemble de vers trématodes parasites du genre *Schistosoma*, dont les larves pénètrent par voie cutanée puis migrent par voie sanguine dans les poumons puis vers le foie, l'intestin ou la vessie.

Les vers adultes vont se reproduire sous forme d'œufs majoritairement excrétés dans les fèces ou les urines, mais dont environ un tiers va persister dans l'organisme notamment au niveau hépatique. Ils déclenchent une réaction inflammatoire granulomateuse pré-sinusoidale typique et une fibrose périportale suivie d'une hypertension portale (82). Dans ce cas, il peut y avoir ouverture des anastomoses porto-caves. Il en résulte un afflux de sang pulmonaire qui

permet aux œufs d'être transportés dans les capillaires pulmonaires où ils se logent. Les mécanismes physiopathologiques précis aboutissant ensuite à une HTAP ne sont pas bien connus. Ils pourraient comprendre l'hypertension portale et une inflammation vasculaire locale provoquée par les œufs de *Schistosoma* (82).

L'HTAP associée à la bilharziose a été ajoutée au groupe 1 de la nouvelle classification de Dana Point (2008) en raison d'une présentation clinique et de données histopathologiques similaires à celles retrouvées au cours de l'HTAP idiopathique.

Dans une étude de 2009 avec dépistage par cathétérisme cardiaque droit, la prévalence de l'HTAP était de 4,6 % chez les patients ayant une bilharziose hépato-splénique (83).

Par ailleurs, l'importance de l'HTAP associée à une schistosomiase dans les pays en voie de développement a été soulignée par une étude montrant qu'elle pourrait représenter jusqu'à 30% de tous les patients atteints d'hypertension pulmonaire suivis dans des centres de référence au Brésil (84).

#### 4.2.9. HTAP associée aux anémies hémolytiques chroniques

Plusieurs études ont rapporté qu'une HTAP pouvait compliquer l'évolution des anémies hémolytiques chroniques acquises ou héréditaires comme la drépanocytose (85), les thalassémies (86) la sphérocytose héréditaire (87), et la stomatocytose héréditaire (88).

La prévalence de l'HTAP chez les patients drépanocytaires est longtemps restée mal évaluée. Une étude française a récemment été réalisée chez 398 patients adultes drépanocytaires homozygotes avec exploration par échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler (étude ETENDARD) (89). Tous les patients ayant une vitesse du flux de régurgitation tricuspide (VRT)  $\geq 2,5$  m/s ont bénéficié d'un complément d'investigations par cathétérisme cardiaque droit. Néanmoins, le seuil de 2,5 m/s pour suspecter une HTP dans ce groupe de patients serait une source d'erreur importante vu le fort taux de faux positif. En effet, parmi les 109 patients ayant une VRT  $\geq 2,5$  m/s (27 %), seuls 11 patients (2,9 %) avaient une HTAP précapillaire (PAPm  $\geq 25$  mm Hg et Pcp  $< 15$  mm Hg) et 14 patients (3,1 %) une HTP postcapillaire (PAPm  $\geq 25$  mm Hg et Pcp  $\geq 15$  mm Hg). Ces données doivent être confirmées par un suivi à plus long terme de cette cohorte française de patients drépanocytaires.

Dans une étude brésilienne, la prévalence est similaire, de l'ordre de 3 % d'HTAP précapillaire au sein d'une cohorte de 80 patients « drépanocytaires » explorés par cathétérisme cardiaque droit après dépistage par échographie cardiaque (90). Ainsi, au vu des données récentes, l'HTAP précapillaire serait une complication relativement peu fréquente de la drépanocytose (de l'ordre de 3 à 4 % des patients).

Par ailleurs, ces études hémodynamiques révèlent que les patients « drépanocytaires » atteints d'HTAP précapillaire ont généralement des valeurs de la pression pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires inférieures à celles des patients atteints d'HTAP idiopathique. En revanche, bien qu'ayant une HTAP moins sévère, ces patients ont une limitation fonctionnelle cliniquement significative et une diminution marquée de la distance parcourue en 6 minutes (91).

Les mécanismes impliqués dans le développement de l'HTAP chez les patients « drépanocytaires » sont encore mal élucidés. Ils sont probablement complexes et multifactoriels. L'hémolyse intravasculaire, l'hypoxémie chronique et la thrombose *in situ* sont des mécanismes physiopathologiques susceptibles de provoquer un dysfonctionnement endothélial (85).

## **II. Les traitements actuels de l'HTAP**

### **1. Stratégie thérapeutique dans l'HTAP**

La prise en charge de l'HTAP ne peut pas être considérée comme une simple prescription de médicaments, mais doit être caractérisée par une stratégie thérapeutique complexe incluant l'évaluation de la sévérité de la maladie, des mesures générales et de support, l'évaluation de la vasoréactivité, l'estimation de l'efficacité du traitement et la combinaison de traitements médicamenteux et chirurgicaux (13). L'évaluation de la sévérité de la maladie est un élément clé de la prise en charge car elle va notamment permettre l'attribution d'un grade selon la classification fonctionnelle de l'OMS, ce qui permettra la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée. La sévérité de l'HTAP est appréciée à la fois par les troubles fonctionnels (périmètre de marche au test de 6 minutes) et par les désordres hémodynamiques (mesurés par échocardiographie et cathétérisme cardiaque droit).

L'objectif de la prise en charge est d'obtenir et de maintenir un état « stable et satisfaisant pour le patient » car associé à un meilleur pronostic (13). Cet état est caractérisé par :

- l'absence de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite,
- la stabilité dans les classes fonctionnelles I ou II selon l'OMS,
- une distance supérieure à 500 m pour le périmètre de marche au test de 6 minutes,
- une consommation maximale en oxygène  $>15$  mL/min/kg,
- des taux plasmatiques de *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) et de fragment N-terminal de pro-BNP (NT-proBNP) normaux ou proches de la normale,
- l'absence d'effusion péricardique,
- une pression atriale droite  $< 8$  mmHg,
- un index cardiaque égal à  $2,5\text{L/min/m}^2$ .

L'HTAP est une maladie évolutive à court terme qui nécessite un suivi régulier afin de déceler précocement l'aggravation clinique et permettre une intensification thérapeutique le plus tôt possible. Le traitement médicamenteux est ainsi évalué 3 à 4 mois après son instauration, puis régulièrement afin de s'assurer de son efficacité (92). Enfin, les patients souffrant d'HTAP doivent suivre certaines mesures générales de précaution:

- Poursuivre une activité physique réduite et dans la limite des symptômes pour éviter la sédentarité : une dyspnée modérée est acceptable, mais toute activité physique excessive qui entraînerait des symptômes de détresse respiratoire doit être évitée. Cette recommandation repose sur les résultats de plusieurs études contrôlées randomisées qui ont montré les effets bénéfiques de l'exercice physique modéré sur l'activité, les capacités fonctionnelles et la qualité de vie par rapport aux patients du groupe contrôle (93, 94, 95).
- La grossesse est contre-indiquée chez les patientes souffrant d'HTAP car elle reste associée à une mortalité maternelle élevée, estimée entre 30 et 56 % (96). Ces constatations sont liées aux modifications hémodynamiques qui surviennent pendant la grossesse et qui sont le plus souvent mal tolérées chez les patientes souffrant d'HTAP. Ainsi, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace (97).

- La raréfaction en oxygène majore l'hypoxémie et donc la dyspnée. L'apport d'oxygène dans certaines conditions telles qu'un voyage en avion est recommandé chez les patients faisant partie des classes fonctionnelles III et IV de l'OMS et chez ceux dont la pression artérielle sanguine est constamment inférieure à 60 mm Hg. Idéalement les voyages en avion doivent être proscrits, de même que les séjours en haute altitude (>800m) (98).
- Les vaccinations grippale et pneumococcique sont recommandées du fait d'une forte sensibilité aux infections pulmonaires.

## **2. Recommandations thérapeutiques actuelles**

Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite (99).

Deux niveaux de traitement peuvent être identifiés : le traitement symptomatique et le traitement médicamenteux spécifique.

Le traitement symptomatique ou thérapie primaire est destiné à améliorer les symptômes des patients souffrant d'HTAP.

Le traitement médicamenteux spécifique cible spécifiquement l'une des trois principales voies métaboliques impliquées dans la pathogenèse de l'HTAP et comprend les médicaments suivants: les inhibiteurs des canaux calciques, les analogues de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5.

### **2.1. Traitements symptomatiques**

#### **2.1.1. Oxygénothérapie**

Une hypoxémie de repos, légère ou modérée, est habituelle au cours de l'HTAP. Chez une minorité de patients, on retrouve une hypoxémie sévère en rapport avec un shunt droite-gauche lié à la réouverture d'un foramen ovale (99). Théoriquement, l'hypoxie peut aggraver l'hypertension pulmonaire par augmentation de la vasoconstriction hypoxique.

L'oxygénothérapie doit donc être prescrite uniquement lorsqu'il existe une hypoxémie sévère (pression artérielle en oxygène  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ) ou en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive avérée. De plus, bien que l'administration d'oxygène permette la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire, il n'existe aucune donnée clinique suggérant un bénéfice en cas d'oxygénothérapie à long terme (99). D'après les recommandations actuelles, l'oxygénothérapie devrait être instaurée pendant au minimum 15 heures par jour.

### 2.1.2. Diurétiques

Les diurétiques sont prescrits en cas d'insuffisance cardiaque droite et de rétention hydrosodée, en association avec un régime sans sel. Ils permettent de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids, présence d'œdèmes des membres inférieurs) mais peut être aussi ajustée aux pressions de remplissage cardiaque droit mesurées lors des bilans hémodynamiques (98). La surveillance de la fonction rénale et des paramètres plasmatiques est indispensable afin d'éviter les arythmies induites par l'hypokaliémie ou encore une alcalose métabolique (100).

### 2.1.3. Anticoagulants oraux

Les patients souffrant d'HTAP ont un risque élevé d'accident thromboembolique et de thrombose intra-pulmonaire, dû à un flux sanguin pulmonaire lent, la dilatation du ventricule droit ainsi qu'une stase veineuse et la sédentarité des patients. Ces facteurs de risques ajouté au fait que même un petit thrombus peut entraîner une détérioration hémodynamique chez des patients dont le lit vasculaire pulmonaire est endommagé, donc incapable de se dilater ou de recruter des réseaux vasculaires inutilisés, confirme l'importance d'utiliser des anticoagulants oraux en thérapie de support pour le traitement de l'HTAP (98).

Les études montrent que l'utilisation d'anticoagulants oraux doit être privilégiée chez les patients ayant une HTAP idiopathique, héréditaire ou due à des anorexigènes. Pour les autres formes d'HTAP, les bénéfices du traitement par anticoagulants oraux sont à pondérer en cas de risque élevé de saignement, tel qu'une hypertension porto-pulmonaire accompagnée de

varices œsophagiennes sévères. Ce sont les patients atteints d'HTAP idiopathique traités par analogues des prostanoïdes par voie IV à long terme qui reçoivent généralement un traitement anticoagulant oral par antivitamine K du fait du risque additionnel de thrombose dans le cathéter. L'International Normalized Ratio (INR) cible se situe entre 1,5 et 2,5 aux US et entre 2,0 et 3,0 en Europe (100).

#### 2.1.4. Digoxine

La digoxine en traitement de courte durée améliore le débit cardiaque chez les patients atteints d'HTAP idiopathique. Son efficacité reste cependant inconnue en cas d'administration prolongée. Elle peut donc être indiquée pour ralentir la fréquence cardiaque dans l'HTAP idiopathique en cas de tachyarythmie atriale (13).

### 2.2. Traitements médicamenteux spécifiques

Le 5<sup>ème</sup> symposium mondial sur l'HTAP (*World Symposium on Pulmonary Hypertension* ou WSPH) qui s'est déroulé à Nice en 2013, a permis d'évaluer les avancées thérapeutiques dans le traitement de l'HTAP, plus de 10 ans après la première édition du WSPH en 1998.

#### 2.2.1. Inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs calciques peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais ils n'agissent pas sur le remodelage vasculaire pulmonaire qui contribue pourtant aussi à la pathogenèse de l'HTAP, notamment idiopathique.

Chez certains patients, la vasoconstriction prédomine largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire et les inhibiteurs calciques peuvent alors apporter un bénéfice clinique. Ces patients dits « répondeurs » sont identifiés par un test de vasodilatation aiguë ou de vasoréactivité réalisé au cours du premier cathétérisme cardiaque droit. Les substances utilisées pour ce test sont des agents de demi-vie courte comme le NO inhalé, l'époprosténol en IV, l'adénosine en IV ou encore l'iloprost inhalé qui a été utilisé plus récemment (38, 101).

On définit comme « répondeurs » les patients présentant une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne d'au moins 10 mm Hg pour atteindre un niveau inférieur à 40 mm Hg avec un débit cardiaque inchangé ou augmenté. Chez ces patients, de fortes doses de diltiazem (240 à 720 mg/j) ou de nifédipine (120 à 240 mg/j) ou d'amlodipine (10 à 20 mg/j) permettra le plus souvent d'obtenir une réponse clinique et hémodynamique satisfaisante et un pronostic excellent (102). Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec les inhibiteurs calciques sont une hypotension artérielle et surtout des œdèmes des membres inférieurs dont la survenue peut justifier l'instauration de faibles doses de diurétiques ou le port d'une contention élastique. Les inhibiteurs calciques ne doivent jamais être utilisés chez les patients « non répondeurs » car ils peuvent aggraver l'HTAP. Les inhibiteurs calciques ne sont pas recommandés dans le syndrome d'Eisenmenger.

Les principaux inhibiteurs des canaux calciques utilisés sont la nifédipine, le diltiazem et l'amlodipine. Le choix de molécule dépend du rythme cardiaque avant traitement : une bradycardie favorise l'emploi de nifédipine ou d'amlodipine, tandis qu'une tachycardie favorisera le diltiazem.

Les patients sous inhibiteurs des canaux calciques font l'objet d'une surveillance étroite pour la sécurité et l'efficacité, avec une réévaluation 3 à 4 mois après le début du traitement, incluant un test de vasoréactivité. Lorsque l'objectif (classe fonctionnelle I ou II et amélioration des marqueurs hémodynamiques) n'est pas atteint, une thérapie additionnelle sera instaurée.

### 2.2.2. Analogues de la prostacycline (dérivés des prostanoïdes)

La prostacycline (PGI<sub>2</sub>) est produite majoritairement par les cellules endothéliales ; elle entraîne la relaxation du muscle lisse vasculaire et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Mais c'est surtout pour leur activité antiproliférative sur les cellules musculaires lisses que les dérivés de la PGI<sub>2</sub> sont utilisés dans le traitement de l'HTAP.

Les analogues de la prostacycline possèdent des propriétés pharmacocinétiques différentes, mais partagent des effets pharmacodynamiques qualitativement similaires.

#### 2.2.2.1. Epoprostenol (Flolan<sup>®</sup>)

Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de l'OMS, il a été prouvé que le traitement par l'époprostenol apportait une amélioration significative des symptômes, des capacités à l'effort évaluées par le TM6 et des paramètres hémodynamiques ainsi qu'une réduction de la mortalité (103). L'époprostenol est habituellement commencé à la dose de 2 à 4 ng/kg/min par voie IV en perfusion puis la dose est augmentée progressivement de 1 à 2 ng/kg/min toutes les 12 à 24 heures en fonction de la tolérance, jusqu'à la dose de 10 ng/kg/min. Elle est ensuite augmentée par paliers de 1 ng/kg/min tous les 15 jours jusqu'à une dose optimale qui varie entre 20 et 40 ng/kg/min selon les patients. Son principal inconvénient est sa demi-vie courte (environ 6 min dans le sang) et sa faible stabilité (uniquement de 8h) obligeant sa dissolution dans une solution alcaline conservée au froid et à l'abri de lumière, et l'administration en continu grâce à une pompe connectée à un cathéter tunnelisé placé au niveau de la veine sous-clavière. Les effets indésirables sont fréquents et incluent des douleurs des mâchoires, des céphalées, des diarrhées, des bouffées de chaleur, des douleurs des membres inférieurs et des épisodes de nausées ou de vomissements (104). Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections au niveau du site d'injection: l'incidence des sepsis est de l'ordre de 0,1 à 0,6 cas par an et par patient (105). Du fait de ces effets indésirables et des contraintes liées à son administration, l'époprostenol ne peut être considéré comme un traitement idéal et n'est utilisé en première intention que pour les patients présentant une HTAP sévère (classe III et IV de l'OMS) dans l'HTAP idiopathique, familiale ou associée à une connectivite.

#### 2.2.2.2. Iloprost (Ventavis<sup>®</sup>)

L'iloprost est un analogue stable de la prostacycline qui est administré par voie inhalée, ce qui a l'avantage de cibler la vascularisation pulmonaire et d'être plus confortable pour le patient que l'administration parentérale. Cependant, la courte durée d'action de l'iloprost constitue un inconvénient majeur puisqu'il requiert 6 à 9 administrations par jour.

Une étude contrôlée a permis de démontrer que le traitement par l'iloprost améliorait la distance parcourue au TM6 et la classe fonctionnelle de patients souffrant d'HTAP en classe III ou IV de l'OMS (106). La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentent les principaux effets secondaires observés. Cependant, une étude à long terme de l'efficacité de

l'iloprost en monothérapie montre des résultats décevants par rapport aux autres options thérapeutiques existantes (107). L'iloprost a été autorisé pour le traitement de l'HTAP idiopathique et familiale chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA.

#### 2.2.2.3. Tréprostinil (Remodulin®)

Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline dont la demi-vie plus longue (2 à 4h) permet une administration en continu par voie sous-cutanée à l'aide d'une mini-pompe semblable à celle qui est utilisée pour la délivrance de l'insuline chez le patient diabétique.

Une étude contrôlée a évalué l'efficacité du traitement par tréprostinil chez des patients atteints d'HTAP idiopathique liée à une cardiopathie congénitale ou à une connectivite, en classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA (108). Après 12 semaines, le tréprostinil améliorait significativement la distance parcourue en six minutes, les scores de dyspnée, les symptômes ainsi que les paramètres hémodynamiques. Le principal effet secondaire était une douleur au point d'injection observée chez 85 % des patients, ce qui constituait un facteur limitant à l'augmentation des doses et conduisait à l'arrêt du traitement dans 8 % des cas.

Les données à long terme sont encourageantes avec un impact positif sur la survie (109, 110).

Par voie cutanée, le traitement est commencé à la dose de 1 à 2 ng/kg/min ; l'augmentation de la dose est limitée par les effets indésirables. La dose optimale varie entre 20 et 80 ng/kg/min. L'avantage majeur du tréprostinil par rapport à l'époprosténol est que le réservoir de la pompe ne doit plus être changé que toutes les 48 heures, contre 12 heures pour l'époprosténol. En revanche, on retrouve l'inconvénient de la voie sous-cutanée qui induit fréquemment des effets indésirables locaux tels que des douleurs importantes au site d'injection. Le tréprostinil est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique de classe III.

Le tréprostinil peut également être utilisé comme l'époprosténol par voie I.V., mais, il n'a été autorisé dans cette indication qu'aux Etats-Unis.

#### 2.2.2.4. Béraprost (Beradrak®)

Le béraprost a été le premier analogue de la prostacycline administrable par voie orale pour le traitement de l'HTAP. Cependant, l'amélioration clinique des capacités d'exercice ne persiste que pendant 3 à 6 mois. De plus, il n'a aucun bénéfice sur les paramètres hémodynamiques et

les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés avec les autres analogues de la prostacycline : céphalées, rougeurs, douleurs de la mâchoire et diarrhées (111). Aussi, ce médicament n'a été autorisé qu'au Japon (112).

### 2.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'expression de l'endothéline-1 est augmentée dans les poumons des patients atteints d'hypertension pulmonaire de même que celle des récepteurs ETA (endothéline-A) et ETB (endothéline-B) qui sont surexprimés au niveau de la membrane des cellules musculaires lisses. Par ailleurs, il existe une diminution de l'expression de récepteurs ETB sur la membrane des cellules endothéliales (112). Par liaison aux récepteurs ETA et ETB, l'endothéline entraîne une vasoconstriction puissante et favorise la prolifération des cellules musculaires lisses pulmonaires. Ainsi, cela contribue à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et à l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires.

#### 2.2.3.1. Bosentan (Tracleer®)

Le bosentan est un antagoniste des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale. C'est la première molécule de la classe à avoir été synthétisée. Son évaluation dans des essais cliniques contrôlés contre placebo a montré une amélioration des capacités à réaliser un exercice physique et des variables hémodynamiques ainsi qu'une augmentation du délai avant une aggravation clinique (113, 114). La dose recommandée est de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 125 mg deux fois par jour. En pédiatrie, la dose est adaptée en fonction du poids de l'enfant.

Le principal effet secondaire est la cytolyse hépatique observée dans environ 7,6 % des cas et réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction de la dose (115). Aussi, une surveillance mensuelle des transaminases doit être réalisée chez tous les patients traités par bosentan. Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale au moment de la mise en route du traitement.

Le bosentan induit la surexpression des cytochromes CYP 450, 3A4 et 2C9, entraînant de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec d'autres médicaments de l'HTAP comme le sildénafil et le tadalafil.

Le bosentan est indiqué pour les classes fonctionnelles II et III dans différentes formes de l'HTAP : idiopathique, familiale, associée à une maladie cardiaque congénitale y compris le syndrome d'Eisenmenger et associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative. Aux Etats-Unis, le bosentan est aussi indiqué chez les patients en classe IV de l'OMS.

Par ailleurs, une étude suggère que le bosentan serait une option thérapeutique efficace dans l'HTAP associée au VIH. Néanmoins, étant donné les limites de cette étude clinique (non contrôlée, réalisée sur une faible cohorte et pendant une courte durée), des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette indication (116).

#### 2.2.3.2. Sitaxsentan (Thelin<sup>®</sup>)

Le sitaxsentan a été retiré du marché mondial en décembre 2010 pour cause de toxicité hépatique; deux cas de lésions hépatiques mortelles avaient notamment été observés (13).

#### 2.2.3.3. Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>)

L'ambrisentan est un antagoniste sélectif du récepteur ETA de l'endothéline-1. Des études ont montré son efficacité sur les symptômes avec changement de classe fonctionnelle, l'augmentation des capacités à réaliser un exercice physique, l'amélioration des paramètres hémodynamiques et du délai avant l'aggravation clinique (117, 118, 119).

La dose initiale d'ambrisentan est de 5 mg/j et peut être augmentée à 10 mg/j. L'ambrisentan a moins d'effets indésirables hépatiques que le bosentan. De plus, l'ambrisentan n'agit pas sur l'expression des cytochromes, donc il n'y a pas d'interactions médicamenteuses.

L'ambrisentan est indiqué pour les classes fonctionnelles II et III (OMS) dans l'HTAP idiopathique, dans l'HTAP associée au VIH et dans l'HTAP associé à une maladie cardiaque congénitale.

#### 2.2.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5

Chez les patients atteints d'HTAP, l'expression de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5), enzyme qui contribue spécifiquement à la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) est augmentée, ce qui en fait une cible pour le traitement de cette maladie (120). L'inhibition de la PDE-5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc et par conséquent d'une relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et d'une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses. Ce mécanisme d'action permet de comprendre l'intérêt de cette classe thérapeutique dans le traitement de l'HTAP.

##### 2.2.4.1. Sildénafil (Revatio®)

Le sildénafil est un inhibiteur sélectif et puissant de la PDE-5. Son principal avantage est son administration par voie orale. Un essai contrôlé a prouvé l'efficacité à court terme (12 semaines) du sildénafil chez des patients en classe II ou III de la NYHA avec amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques (121). Aucune donnée n'est actuellement disponible ni sur l'efficacité du sildénafil à long terme ni sur la survie des patients.

Le sildénafil est autorisé à la dose de 20 mg trois fois par jour pour le traitement de l'HTAP idiopathique associée à une cardiopathie congénitale ou à une connectivite pour les classes fonctionnelles II et III de l'OMS. Les effets indésirables rapportés pour le sildénafil sont de gravité légère à modérée et sont le plus souvent dus à la vasodilatation (rougeurs, céphalées, épistaxis) (122).

Par ailleurs, le 2 mai 2011, le sildénafil a obtenu une extension d'indication chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an à 17 ans, à la dose de 10 à 20 mg, 3 fois par jour, selon le poids corporel. Cependant, dans la pratique clinique, la dose est augmentée au-delà de la dose recommandée pour la population pédiatrique, allant jusqu'à 40 à 80 mg 3 fois par jour. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un avis le 25 octobre 2011, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA), afin d'empêcher cette pratique clinique. En effet, dans une étude clinique réalisée chez des patients âgés de 1 à 17 ans traités par Revatio® pour une HTAP, à des doses comprises entre 10 et

80 mg trois fois par jour, un taux de mortalité plus élevé a été observé dans les groupes de patients recevant des doses élevées de sildénafil comparativement aux groupes de patients recevant les doses les plus faibles (123).

#### 2.2.4.2. Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup>)

Le tadalafil est un inhibiteur de la PDE-5 qui a une longue demi-vie (17,5h) permettant une seule administration par jour. Son efficacité a été démontrée dans une étude contrôlée contre placebo ayant inclus 405 patients traités pendant 16 semaines, la moitié d'entre eux recevant préalablement du bosentan (124). Une amélioration des capacités physiques et des paramètres hémodynamiques a été observée ainsi qu'un allongement du délai avant aggravation clinique, avec des effets durables. La dose recommandée de tadalafil est de 40 mg une fois par jour. Le tadalafil est généralement bien toléré avec des effets secondaires mineurs (céphalées, rougeurs) similaires à ceux du sildénafil (124).

Le tadalafil est indiqué dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.

#### 2.2.5. Stratégie thérapeutique des traitements médicamenteux spécifiques

D'après les lignes directrices actuelles de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), de la Société Européenne de Pneumologie (ESP) et du Collège Américain de Cardiologie/Association Américaine du Cœur (ACC/AHA), l'instauration du traitement médicamenteux spécifique est recommandée en cas d'HTAP persistante avérée pour les classes fonctionnelles II, III et IV de l'OMS, résistante à un traitement primaire adéquat (125). À partir des recommandations actuelles, un algorithme résumant la prise en charge de l'HTAP a été validé lors de la conférence de consensus international sur l'HTAP à Dana Point en 2008 (Figure 3) (125).

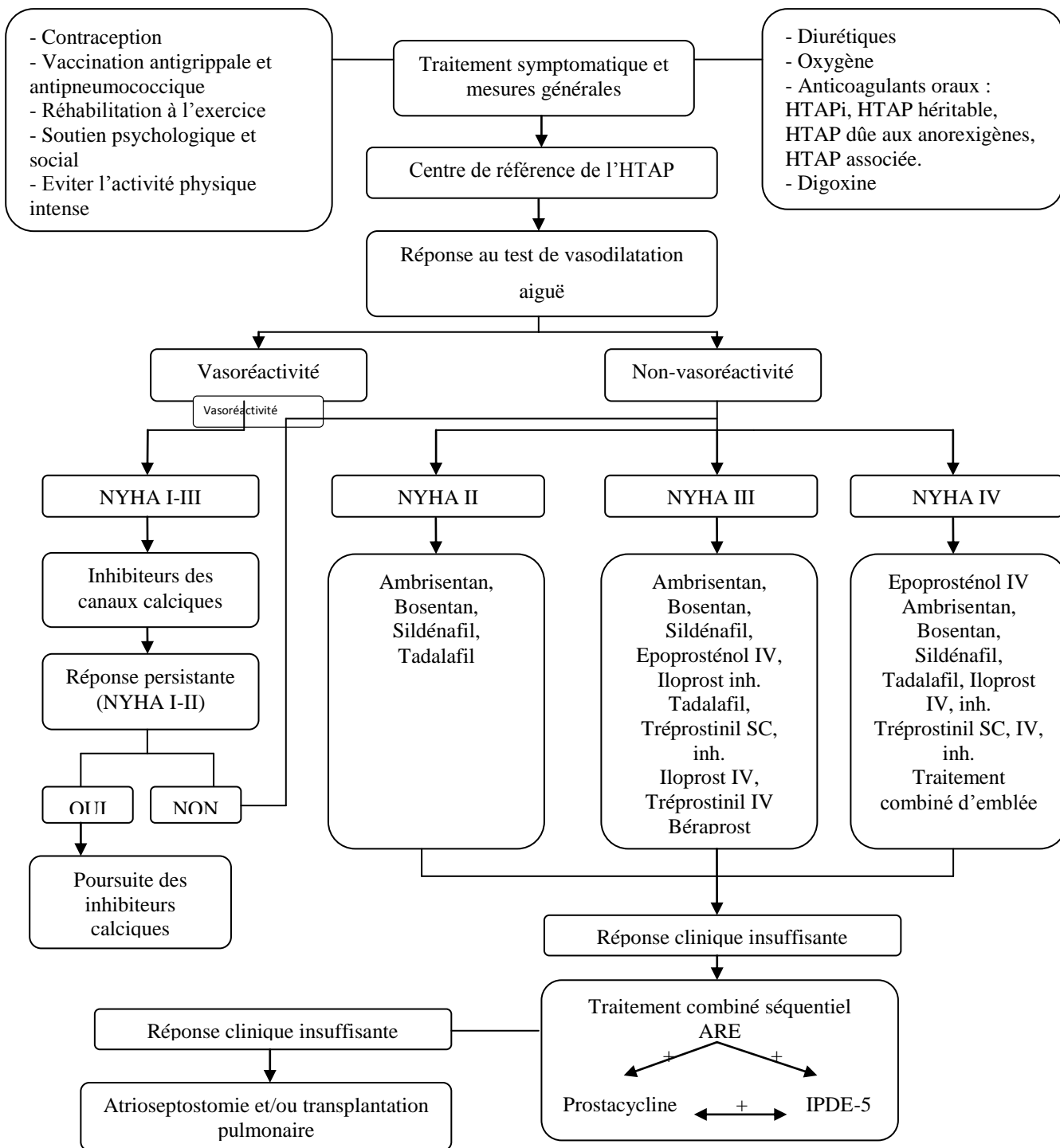


Figure 3: Algorithme de la prise en charge de l'HTAP (d'après (125))

IPDE-5 : inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5    IV : intraveineuse  
 ARE : antagoniste des récepteurs de l'endothéline    SC : sous-cutané  
 INH : inhalé

- Les différents traitements ayant été évalués essentiellement dans l'HTAP idiopathique, l'HTAP héritable et dans l'HTAP associée aux connectivites ou aux anorexigènes, l'extrapolation de cet algorithme aux autres types d'HTAP doit donc être faite avec prudence.
- Les substances qui ont été utilisées pour tester la vasoréactivité sont des agents de demi-vie courte comme l'époprosténol en IV, l'adénosine en IV ou le NO inhalé. Un traitement par inhibiteurs calciques ne doit être entrepris que chez les patients « répondeurs » au test de vasoréactivité (baisse de la PAPm > 10 mm Hg aboutissant à un niveau < 40 mm Hg, associée à un débit cardiaque conservé ou augmenté).
- Une réponse persistante aux inhibiteurs calciques est définie par une classe fonctionnelle I ou II de la NYHA avec des paramètres hémodynamiques proches de la normale après 1 an de traitement, sans recours à un traitement spécifique de l'HTAP.
- Une réponse clinique insuffisante peut être définie par l'absence d'atteinte des objectifs thérapeutiques : classe fonctionnelle de la NYHA, distance parcourue au TM6 supérieure à 400-500 m (qui est dépendante de l'âge, de la taille, de l'étiologie, de l'existence de comorbidités...), amélioration hémodynamique (normalisation du débit cardiaque, baisse significative des résistances vasculaires pulmonaires).

En ce qui concerne la prise en charge de l'HTAP chez l'enfant, le même algorithme que pour les adultes est suivi bien que les études cliniques soient manquantes pour la plupart.

L'objectif principal de ces traitements spécifiques est d'améliorer la survie. Pour cela, il est nécessaire d'évaluer au mieux la sévérité de la maladie et de bien définir les objectifs thérapeutiques pour instaurer une stratégie adaptée. Il est probable que le diagnostic et la prise en charge précoces soient fondamentaux dans l'amélioration de la survie de l'HTAP (126).

En l'absence de données comparant les différents traitements, le choix initial dépend donc autant de l'expérience des équipes que de la sévérité de la maladie (classe fonctionnelle de l'OMS), des effets indésirables et des interactions médicamenteuses de la molécule (112) (Tableau VII).

Tableau VII: Principales interactions médicamenteuses observées avec les traitements spécifiques de l'HTAP d'après les recommandations des sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie (125)

Traitement de l'HTAP	Mécanisme de l'interaction	Molécules à l'origine d'une interaction	Interaction médicamenteuse et conséquences pratiques
Ambrisentan	?	Ciclosporine Kétoconazole	Prudence en cas d'utilisation concomitante
Bosentan	Induction CYP3A4	Sildénafil	Augmentation de 50 % de l'aire sous courbe du bosentan et diminution de 63 % de l'aire sous courbe du sildénafil Pas de nécessité d'ajustement des posologies des 2 molécules
	Inhibition CYP3A4	Ciclosporine	Baisse de 50 % des taux plasmatiques de ciclosporine et augmentation de 3 à 4 fois des taux plasmatiques de bosentan Association contre-indiquée
	Inhibition CYP3A4	Kétoconazole, itraconazole, ritonavir	Augmentation des taux plasmatiques de bosentan Association à éviter si possible
	Inhibition CYP3A4 et de la BSEP	Glibenclamide	Augmentation de l'incidence d'élévation des transaminases Diminution de l'effet hypoglycémiant du glibenclamide Association contre-indiquée
	Inhibition de CYP2C9 et CYP3A4	Fluconazole	Augmentation considérable des taux de bosentan Association non recommandée
	Induction CYP2C9 et CYP3A4	Rifampicine	Baisse de 58 % des taux de bosentan Association non recommandée
	Induction CYP2C9	Warfarine	Augmentation du métabolisme de la warfarine Surveillance de l'INR lors de l'introduction du bosentan et à chaque augmentation de dose Pas d'ajustement posologique nécessaire habituellement
	Induction CYP2C9 et CYP3A4	Contraceptifs hormonaux	Baisse des taux d'hormone entraînant une diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux Nécessité d'associer ou d'utiliser un autre moyen de contraception
Sildénafil	Inhibition CYP3A4	Kétoconazole, ritonavir, itraconazole	Augmentation considérable des taux de sildénafil Association contre-indiquée
	Inhibition CYP3A4	Clarithromycine, télicycline, néfazodone	Augmentation importante de l'exposition systémique au sildénafil Ajustement à la baisse de la posologie du sildénafil à 20 mg/jour à discuter
	GMPC	Dérivés nitrés, nicorandil	Potentialisation des effets hypotenseurs Association contre-indiquée
Tadalafil	Inhibition CYP3A4	Bosentan	Augmentation de 42% des concentrations sériques de tadalafil Pas de modification significative des concentrations de bosentan Pas de nécessité d'ajustement des posologies des 2 molécules
	GMPC	Dérivés nitrés, nicorandil	Potentialisation des effets hypotenseurs Association contre-indiquée

Chez les patients atteints d'HTAP sévère en classe fonctionnelle IV, l'époprosténol est le traitement de référence car il est le seul indiqué. Chez les patients de classe fonctionnelle III, les prostacyclines ne sont pas utilisées en première intention bien qu'elles aient l'Autorisation

de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, mais elles ne seront administrées qu'après échec des traitements oraux. Enfin, pour les formes moins sévères d'HTAP (classe II), le bosentan et plus récemment l'ambrisentan, le sildénafil et le tadalafil ont obtenu une AMM (92).

## 2.2.6. Traitements en association

D'après les recommandations thérapeutiques actuelles, la majorité des patients est traitée en première intention par une monothérapie. Cependant, dans la pratique clinique courante, l'association de traitements spécifiques est très utilisée soit d'emblée, soit le plus souvent pour les patients qui ne répondent pas à la monothérapie (99). L'association de médicaments de mécanismes d'action différents a pour but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, si possible sans majoration des effets indésirables (99). Plusieurs études cliniques ont évalué les associations entre les trois principales classes de molécules : antagonistes des récepteurs à l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 et analogues de la prostacycline (Tableau VIII).

Tableau VIII: Etudes cliniques sur des combinaisons de traitements dans l'HTAP

<b>Etude</b>	<b>Patients (n)</b>	<b>Traitement en cours</b>	<b>Traitement associé</b>	<b>Durée (semaines)</b>	<b>Objectif primaire</b>
BREATHE-2 (127)	33	Non	Bosentan + Epoprosténol	16	RVPT
STEP (128)	67	Bosentan	Iloprost	12	TM6
PACES-1 (129)	267	Epoprosténol	Sildénafil	16	TM6
PHIRST (124, 130)	405	Naïf ou Bosentan	Tadalafil	16	TM6
TRIUMPH-1 (131)	235	Bosentan ou Sildénafil	Tréprostinil (inhalation)	12	TM6

TM6 : test de marche de 6 minutes RVPT : résistance vasculaire pulmonaire totale

Le seul essai contrôlé ayant comparé un traitement combiné en première intention à une monothérapie est l'étude BREATHE-2 (127). Cette étude a comparé l'efficacité de l'association époprosténol + bosentan à l'époprosténol + placebo chez 33 patients pendant une période de 16 semaines. Une diminution plus importante, mais non significative, des

résistances pulmonaires totales (critère de jugement principal) était observée pour le traitement combiné (127).

Plusieurs essais contrôlés ont montré des résultats encourageants avec diverses associations médicamenteuses débutées après échec ou résultats insuffisants d'un traitement de première intention (traitement combiné séquentiel) : il s'agit des études STEP (128), PACES-1 (129), et PHIRST (124, 130). L'étude randomisée en double-aveugle STEP a comparé l'adjonction d'aérosols d'iloprost ou de placebo chez 67 patients souffrant principalement d'HTAP idiopathique, en classe III de la NYHA et traités par bosentan. À 12 semaines, les patients recevant les aérosols d'iloprost présentaient une amélioration plus importante mais non significative du test de marche. Par contre, l'association thérapeutique iloprost + bosentan permettait de retarder significativement la dégradation clinique.

L'étude PACES-1 a, quant à elle, comparé l'adjonction de sildénafil ou d'un placebo chez 267 patients insuffisamment améliorés par une monothérapie par époprosténol (129). Dans cette étude, il a été clairement montré qu'il existait une amélioration du test de marche et de l'hémodynamique mais également un ralentissement de l'aggravation clinique dans le groupe recevant l'association époprosténol + sildénafil. De plus, les sept décès notés au cours des 16 semaines de l'étude l'ont tous été dans le groupe placebo.

Par ailleurs, l'association d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'inhibiteurs de la PDE-5, médicaments disponibles sous forme orale et bien tolérés, offre une combinaison thérapeutique intéressante. Cette association thérapeutique a été étudiée dans l'essai PHIRST dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tadalafil chez des patients traités ou non par bosentan au préalable (124, 130). Dans cette étude, 53 % des 405 patients étaient déjà traités par bosentan au moment de leur inclusion. Les résultats ont montré une amélioration plus importante mais non significative du TM6 (critère de jugement principal) après 16 semaines avec l'association tadalafil (40 mg) + bosentan par rapport au bosentan seul. Le tadalafil (40 mg) permettait par contre de retarder significativement le délai avant aggravation clinique et de réduire l'incidence des aggravations cliniques chez les patients traités ou non par bosentan au moment de leur inclusion.

Malgré les informations pertinentes qu'apportent ces différentes études, il n'existe pas de consensus aujourd'hui sur le choix de la combinaison thérapeutique et le moment optimal pour la débiter (traitement d'emblée ou séquentiel). Par ailleurs, l'impact des associations de traitement sur la survie des patients à long terme reste inconnu à ce jour et l'efficacité et la

sécurité à long terme de ces traitements combinés devront être confirmées par des études plus puissantes et à long terme.

## 2.3. Traitements chirurgicaux

### 2.3.1. Transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire

Le développement au cours des vingt dernières années de différents traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP a fait de la transplantation cœur-poumons le traitement de dernier recours en cas d'HTAP sévère (classe III ou IV de l'OMS) échappant aux traitements médicaux. Le nombre de patients concernés par une greffe dans cette indication est donc relativement faible. Par ailleurs, les temps d'attente des greffons sont assez longs (durée moyenne d'attente de 18 mois avant la transplantation cœur-poumons en France) étant donné le peu de donneurs disponibles. Cependant, il n'existe pas aujourd'hui de traitement curatif de l'HTAP et certains patients ne répondent pas aux traitements médicaux ou finissent par échapper à ces traitements. Aussi, la transplantation bipulmonaire ou cardiopulmonaire conserve une place importante comme option thérapeutique ultime dans la prise en charge de l'HTAP. Cette technique est réservée aux sujets jeunes (< 50–55 ans) présentant une HTAP sévère. Les résultats de la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire montrent des survies de 75 % à un an et de 50 % à cinq ans (132).

### 2.3.2. Atrioseptostomie

L'atrioseptostomie est une ouverture pratiquée dans le septum entre l'oreillette gauche et l'oreillette droite par voie endovasculaire. L'utilisation de cette technique chirurgicale résulte de l'observation d'un meilleur pronostic chez les patients en attente de transplantation et qui ont un foramen ovale perméable ou chez les patients présentant une cardiopathie congénitale avec un shunt droit-gauche (133-135).

De même que la transplantation, l'atrioseptostomie n'a jamais fait l'objet d'essais cliniques contrôlés. Cependant, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience, ce qui a permis d'évaluer les résultats et d'en déterminer les indices pronostiques (136). Sur le plan hémodynamique, l'atrioseptostomie provoque une chute de la pression auriculaire droite et de

la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) et une augmentation du débit cardiaque. Elle permet donc l'augmentation de l'apport systémique d'oxygène (137).

Cette intervention nécessite une maîtrise technique parfaite en raison d'une mortalité post-chirurgicale importante (5 à 50 % dans certaines séries) et ne doit donc être réalisée que dans des centres spécialisés dans la prise en charge de l'HTAP.

L'atrioseptostomie constitue probablement une option intéressante au cours des HTAP sévères non contrôlées malgré un traitement médical maximal pour les patients en attente de transplantation pulmonaire (137).

### **III. Développement d'un nouveau traitement de l'HTAP: le riociguat**

Première molécule de la nouvelle classe thérapeutique des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, le riociguat est un médicament administrable par voie orale qui a été développé par le laboratoire pharmaceutique Bayer pour le traitement de la maladie rare HTAP. Il s'agit d'un médicament orphelin. Dans cette troisième partie, le mécanisme d'action de ce nouveau médicament et les résultats des essais cliniques chez l'Homme seront étudiés. Puis, une analyse du marché des médicaments orphelins et plus spécifiquement pour le traitement de l'HTAP sera réalisée. Cette dernière partie sera illustrée par l'exemple de l'enregistrement d'un médicament orphelin tel que le riociguat aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

#### **1. Pharmacologie**

##### **1.1. La voie du monoxyde d'azote (NO)**

Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle clé dans la régulation de plusieurs mécanismes biologiques et physiologiques tels que le tonus vasculaire et la perfusion pulmonaire (138).

Le NO est synthétisé à partir de L-arginine par une famille d'enzymes : les NO synthases (NOS). Trois isoformes de la NO synthase ont été identifiées : elles sont codées par trois gènes distincts localisés sur les chromosomes 7, 12 et 17 et diffèrent entre elles par leur localisation cellulaire, leur fonction et leurs caractéristiques biochimiques. Les isoformes présentes dans les cellules endothéliales pulmonaires appartiennent à la famille des NOS constitutives, c'est-à-dire celles qui sont exprimées normalement à l'état physiologique et qui permettent la synthèse du NO en tant que médiateur paracrine de la relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire. A l'inverse, l'isoforme macrophagique appartient à la famille des NOS inductibles, c'est-à-dire celles dont l'expression, normalement absente à l'état physiologique, ne se manifeste que dans les états pathologiques.

Le NO est produit au niveau vasculaire pulmonaire par la NOS endothéliale et diffuse dans les cellules musculaires lisses. L'effet relaxant du NO sur les fibres lisses musculaires est dû à

l'augmentation de la concentration intracellulaire d'un second messenger nucléotidique, le guanosine monophosphate cyclique (GMPc) produit par l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs) par le NO (Figure 4) (139).

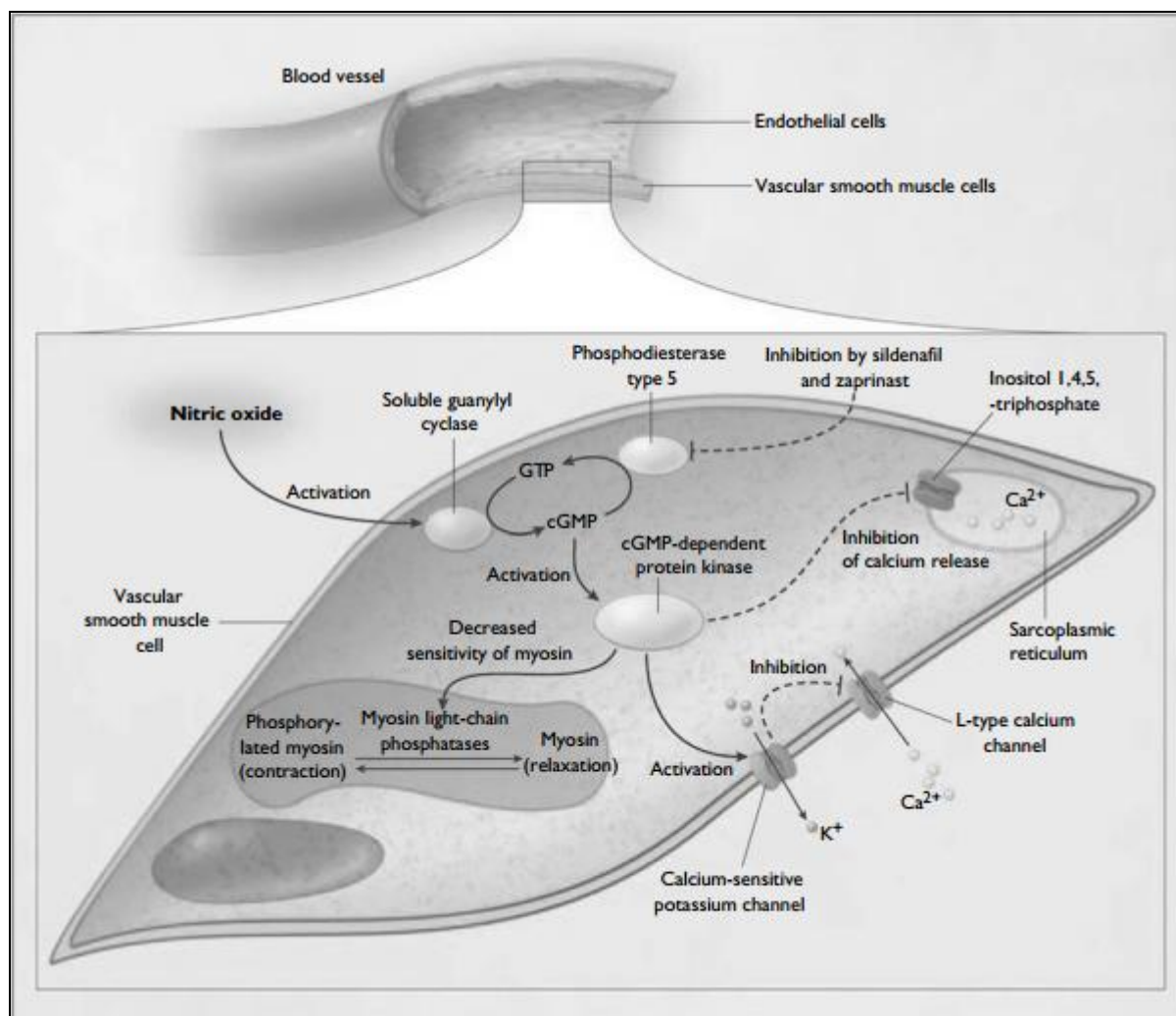


Figure 4: Régulation de la relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire par le NO (139)

La voie du NO est modifiée de différentes façons au cours de l'HTAP. Ainsi, l'expression de la NOS endothéliale (37) et la biodisponibilité du NO (140) sont diminuées au cours de l'HTAP. De plus, la production d'inhibiteurs endogènes de la NOS, les diméthylarginines symétrique et asymétrique, est augmentée au cours de l'HTAP (141).

De nombreuses études ont montré que cette altération de la voie du NO endothélial contribuait à l'apparition de dysfonctionnements notamment cardiovasculaires, pulmonaires ou endothéliaux, tels que ceux retrouvés dans l'HTAP (138).

Par ailleurs, la voie NO-GCs-GMPc est également un élément crucial de la régulation de la prolifération cellulaire vasculaire, de l'agrégation plaquettaire et du recrutement des leucocytes, qui est impliquée dans la pathogenèse de l'HTAP (142).

Les dérivés nitrés inhalés sont indiqués dans l'HTAP depuis 1999 (143). Cependant, du fait de sa nature radicalaire, le NO est une molécule très instable qui a une grande affinité pour les protéines à groupement prosthétique héminique, telle l'hémoglobine (144). Ceci explique la durée d'action très brève du NO inhalé, nécessitant une inhalation continue, ce qui empêche donc son utilisation pour le traitement au long cours qui est nécessaire dans l'HTAP. Par ailleurs, les dérivés nitrés sont aussi limités par une faible proportion de patients répondeurs ainsi que par le développement d'une tolérance avec souvent des rebonds de la maladie engendrant l'arrêt du traitement. De plus, les dérivés nitrés peuvent induire des effets délétères à fortes doses par la formation de peroxynitrites cytotoxiques, qui n'étant pas spécifiques de la vascularisation pulmonaire, entraînent des effets systémiques tels que de l'hypotension et une hypoxémie (144).

Enfin, les dérivés nitrés ne permettent pas la régulation précise du taux de NO, pourtant requise au niveau de la vascularisation pulmonaire, pour diriger le sang préférentiellement vers les régions les mieux ventilées du poumon (équilibre ventilation/perfusion) et assurer ainsi un apport optimal d'oxygène au sang (145). Aussi, les recherches récentes sur le traitement de l'HTAP se sont concentrées sur le développement de médicaments qui agissent directement sur la GCs pour restaurer les taux de GMPc.

## 1.2. Une cible : la guanylate cyclase soluble (GCs)

La guanylate cyclase est une enzyme qui existe sous deux formes: une forme membranaire et une forme cytosolique, dite soluble.

La guanylate cyclase soluble est un hétérodimère constitué d'une grosse sous-unité  $\alpha$  et d'une petite sous-unité  $\beta$  qui contient un domaine de liaison au groupement prosthétique de l'hème. C'est au niveau de ce groupement que se fixe le NO pour activer la GCs.

La GCs existe sous deux formes (Figure 5) :

- la forme réduite où le fer contenu dans le groupement prosthétique est sous forme ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ),
- la forme oxydée où le fer est ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) et le groupement est détaché de son domaine de liaison (145).

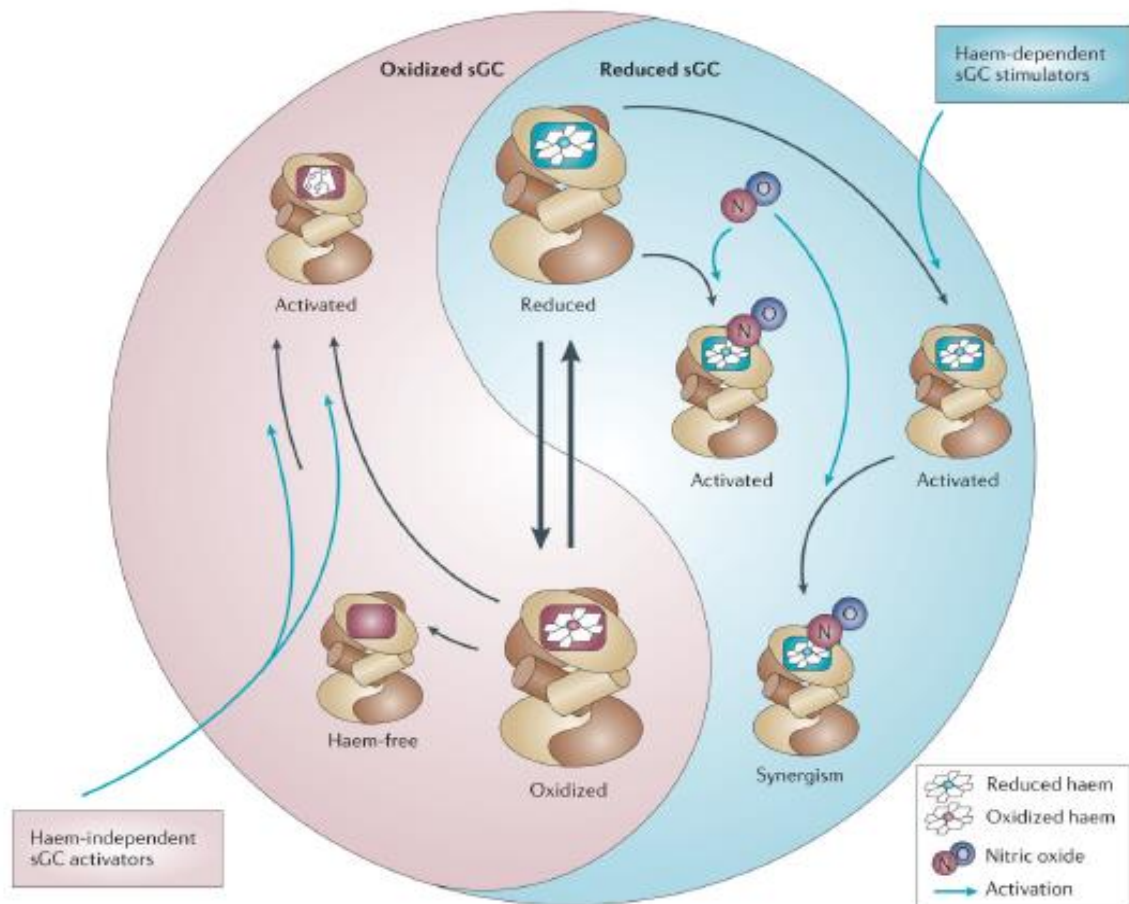


Figure 5: Equilibre redox de la guanylate cyclase soluble (GCs) (145)

Ce n'est que sous la forme réduite que la GCs va être sensible au NO et induire une réponse.

Une fois synthétisé, le NO diffuse des cellules endothéliales vers les cellules musculaires lisses et se fixe directement sur l'hème contenu dans la région amino-terminale de la GCs. Cela induit une modification de la conformation de l'enzyme et son activation. Une fois activée, la GCs catalyse la synthèse d'un second messenger, le GMPc, à partir du GTP. Le GMPc joue un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire (le GMPc entraîne une relaxation musculaire), la prolifération, la fibrose et l'inflammation. L'augmentation de la concentration de GMPc dans le muscle lisse active une série de protéines kinases, notamment les protéines kinases G de type I qui, en déclenchant une cascade de phosphorylation sur diverses protéines cibles, contrôlent directement ou indirectement la contractilité de la cellule musculaire lisse (146). La voie finale de l'activation de ces protéines kinases dépendant du GMPc est l'ouverture des canaux potassiques avec l'efflux du potassium ( $K^+$ ) hors de la cellule, entraînant ainsi l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire (147). Par ailleurs, les protéines kinases G phosphorylent également certaines protéines, comme la phospholambane, qui sont impliquées dans les mouvements de recapture ou d'extrusion du calcium entre les compartiments intracellulaires et le cytosol. La voie finale commune de ces réactions de phosphorylation dépendantes des protéines kinases G est la diminution de la concentration intracytosolique des ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) qui constitue le phénomène intracellulaire indispensable à la vasodilatation artérielle et veineuse (148, 149).

L'action vasodilatatrice du NO est limitée par l'hydrolyse du GMPc par une isoforme spécifique des phosphodiésthérases : la phosphodiésthérase 5 (PDE5), principale phosphodiésthérase spécifique du GMPc, qui est abondamment exprimée au niveau des tissus pulmonaires (120).

Au cours de l'HTAP, l'expression de la PDE5 est augmentée dans les cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires et dans le ventricule droit (120, 150).

Des études chez l'animal ont montré que l'expression de la GCs était augmentée dans un modèle d'hypertension pulmonaire induite par hypoxie (151, 152).

De même, une activation de la GCs a été détectée au niveau des cellules musculaires lisses après remodelage vasculaire dans un modèle de poumon de souris en hypoxie chronique, ainsi que dans un modèle de poumon de rat avec une hypertension pulmonaire induite par la

monocrotaline (MCT) (153). Par ailleurs, l'analyse de biopsies de poumons de patients atteints d'HTAP idiopathique a révélé une très forte quantité de GCs dans les vaisseaux artériels pulmonaires comparés à ceux de patients sains (154). Ces données confirment donc l'intérêt de la GCs comme cible thérapeutique de l'HTAP.

De plus il a été démontré que deux types de molécules, caractérisés chacun par un mécanisme d'action différent, peuvent agir directement sur la GCs et indépendamment de la libération de NO : les stimulateurs et les activateurs de la GCs (Figure 6) (138).

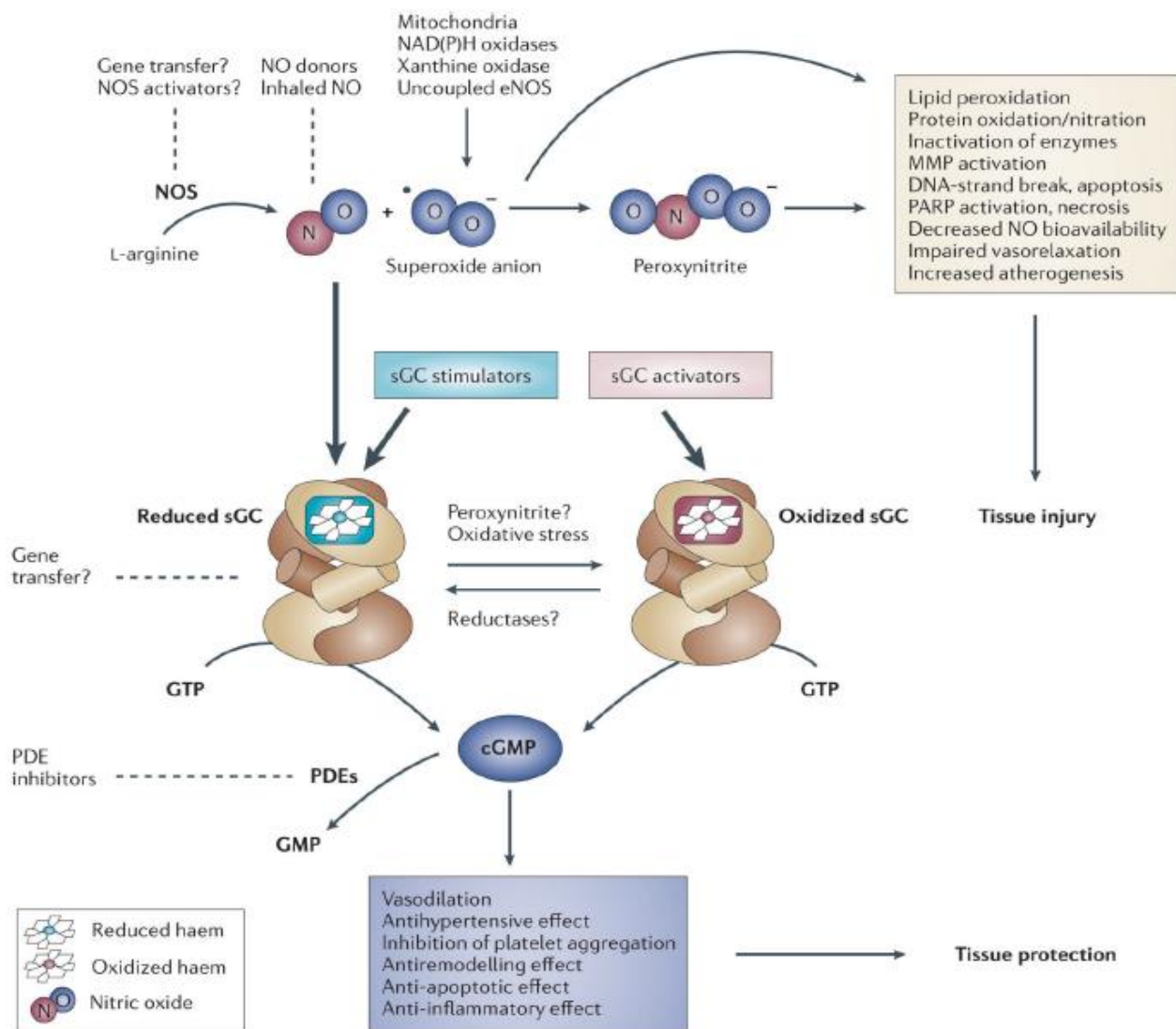


Figure 6: La voie NO-GCs-GMPc et ses cibles thérapeutiques potentielles (138)

MMP: « matrix metalloproteinase »      PARP: « poly(ADP-ribose) polymerase »

- Les stimulateurs sensibilisent la GCs à de faibles taux de NO biodisponibles en stabilisant le complexe nitrosyl-hème et donc en maintenant l'enzyme sous sa forme active. Ils peuvent ainsi augmenter l'activité de la GCs en l'absence de libération de NO. Leur action est cependant dépendante de la présence de l'hème prosthétique sous sa forme réduite.
- Les activateurs agissent préférentiellement sur la forme oxydée de la GCs ( $\text{Fe}^{3+}$ ), c'est-à-dire dissociée du groupement hémique. Ils vont en effet se fixer au niveau du domaine de liaison à l'hème ou bien déplacer le groupement hémique pour se mettre à sa place. Ils miment ainsi l'activité de l'hème et empêchent les effets délétères de l'oxydation (142).

L'intérêt majeur de ces molécules réside dans leur indépendance vis-à-vis du NO. C'est donc un atout crucial par rapport aux molécules ciblant le GMPc qui, elles, sont dépendantes du taux de NO endogène. En effet, lorsque le taux de NO endogène est faible, le fait d'empêcher la dégradation du GMPc n'a pas d'effet bénéfique.

Dans le traitement de l'HTAP, les stimulateurs de la GCs paraissent plus intéressants que les activateurs car ils potentialisent l'action du NO. Ils favorisent donc la vasodilatation pulmonaire, l'effet antiagrégant, l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et de l'hypertrophie vasculaire ainsi que le recrutement des leucocytes (remodelage vasculaire).

### 1.3. Mécanisme d'action du riociguat

Le riociguat est la première molécule de la nouvelle classe des agents vasodilatateurs connus sous le nom de stimulateurs de la GCs. C'est une molécule chimique complexe, pyridinique et pyrimidinique (Figure 7).

Le riociguat est un stimulateur hautement spécifique de la GCs, enzyme du système cardio-pulmonaire qui est un récepteur pour le monoxyde d'azote (NO). Le riociguat a un mécanisme d'action double : il sensibilise la GCs au NO endogène en stabilisant la liaison NO-GCs (154) et il stimule directement la GCs par un site de liaison différent, indépendamment du NO. Le riociguat, en tant que stimulateur de la GCs, pallie le déficit de NO en restaurant la voie NO-GCs-GMPc, ce qui conduit ainsi à l'augmentation de la production de GMPc. Il existe une relation directe entre la concentration de riociguat dans le plasma et les paramètres hémodynamiques tels que les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, la pression artérielle systolique et le débit cardiaque (154).

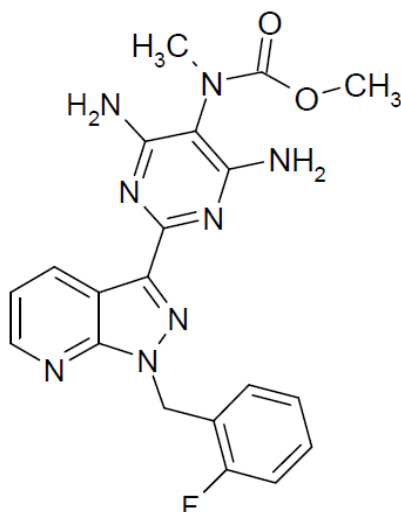


Figure 7: Structure moléculaire du riociguat (Méthyl N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4b]pyridine-3-yl]pyrimidine-5-yl}-N-méthylcarbamate) (155)

## **2. Etudes cliniques**

Cette partie présentera les études cliniques qui ont été réalisées chez l'Homme dans le cadre du développement du riociguat pour confirmer l'efficacité de ce médicament dans le traitement de l'HTAP, maladie rare, en vue de l'obtention de l'AMM.

La difficulté de la réalisation d'un essai clinique pour une maladie rare est le plus souvent associée au faible nombre de malades et à leur dispersion géographique. Dans ce contexte, les bases de données sur les maladies rares, qui permettent d'identifier tous les malades répondant aux critères d'inclusion dans l'essai, sont un atout majeur. Dans la majorité des essais cliniques, le candidat-médicament est alors comparé à une molécule placebo, substance supposée neutre et sans effet pharmacologique dans la maladie. Par ailleurs, quand une maladie rare dispose déjà d'un traitement, le nouveau candidat médicament est évalué par rapport au traitement existant. C'est ainsi que le candidat médicament pourra montrer une efficacité supplémentaire. Cependant pour certaines maladies rares, le trop faible nombre de malades, associé à la gravité de la maladie et à un pronostic parfois fatal à court terme en l'absence de traitement, peut conduire à proposer un essai dit « ouvert » où tous les malades participant à l'essai clinique reçoivent le candidat médicament.

Dans le cas du riociguat, les études cliniques ont été réalisées chez des patients naïfs ou des patients déjà traités par un médicament, en double-aveugle et contrôlées contre placebo pour la première partie des études de phase III, puis en ouvert pour la seconde partie.

Toutes les études cliniques présentées dans ce travail ont été réalisées conformément aux BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) ainsi qu'aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

## 2.1. Etudes cliniques de phase I

Les études cliniques de phase I correspondent à la première administration chez l'Homme et visent à évaluer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule testée, mais aussi sa tolérance et sa sécurité.

Les études de la phase I de développement du riociguat ont été réalisées dans le monde entier chez des sujets sains volontaires blancs, noirs, hispaniques et asiatiques (chinois et japonais), ainsi que chez des patients ayant un dysfonctionnement rénal ou hépatique. Une évaluation des interactions médicamenteuses importantes faisait également partie du programme de développement du riociguat.

Les résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont montré assez tôt dans le développement une relation directe et étroite entre les concentrations plasmatiques du riociguat et les effets hémodynamiques tels qu'une diminution des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, une diminution de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) et une augmentation du débit cardiaque (154). De plus, concernant la pharmacocinétique, une importante variabilité a été observée entre les patients (coefficient de variation d'environ 60 %), suggérant que l'établissement d'une dose unique de riociguat pour tous les patients n'est probablement pas possible. Par ailleurs, il a été observé que les facteurs intrinsèques (dysfonction rénale et hépatique sévère, âge avancé, ou une maladie associée) et extrinsèques (inhibiteurs et inducteurs enzymatiques) affectent la concentration systémique du riociguat. Le riociguat a une demi-vie moyenne d'environ 13 heures, avec une variabilité élevée entre les patients avec des valeurs comprises entre 4 et 29 heures (154).

Une étude clinique de phase I randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 58 volontaires sains de sexe masculin a permis d'évaluer le profil de sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de doses orales uniques de riociguat (0,25 à 5,0

mg de riociguat administré sous forme de solution buvable ou de comprimés à libération immédiate) (154). Le riociguat était rapidement absorbé avec une durée moyenne entre l'administration et la concentration plasmatique maximale comprise entre 0,5 et 1,5 heure. Les résultats de cette étude montrent que la dose de 1,0 mg de riociguat a provoqué des modifications notables des paramètres hémodynamiques et était la dose minimale efficace chez les patients sains. La biodisponibilité du riociguat sous forme de comprimés était identique à celle de la solution orale. La variation interindividuelle est assez importante pour la concentration plasmatique de riociguat. Ce médicament était bien toléré jusqu'à la dose de 2,5 mg, tandis que la dose de 5,0 mg de riociguat était moins bien tolérée et associée à plus d'effets indésirables tels que des céphalées, congestions nasales, bouffées de chaleur, hypotension orthostatique et palpitations. Le débit cardiaque a augmenté proportionnellement à la dose (dans l'intervalle compris entre 1,0 et 5,0 mg). Le débit cardiaque est considéré comme un paramètre non invasif très sensible pour estimer indirectement l'effet d'un agent vasodilatateur sur le système cardiovasculaire de sujets sains jeunes, puisque les changements de débit cardiaque compensent les modifications de la pression artérielle. Il a été observé une légère diminution de la pression artérielle diastolique mais pas de diminution significative de la pression artérielle systolique.

Compte tenu de ces caractéristiques biologiques, un schéma d'ajustement individuel de la dose de riociguat a été évalué tout le long du développement clinique.

## 2.2. Etudes cliniques de phase II

Les études cliniques de phase II sont généralement considérées comme les premières études exploratoires de l'effet thérapeutique du candidat-médicament chez le patient. Ils permettront notamment de déterminer la ou les doses et le schéma thérapeutique qui seront utilisés dans les essais cliniques de phase III. Les essais cliniques de phase II sont réalisés en deux temps :

- phase IIa : étude de preuve de concept,
- phase IIb : permet de confirmer la relation dose-effet du candidat-médicament dans le cadre de l'indication thérapeutique visée et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du candidat-médicament.

### 2.2.1. Etude de phase IIa

L'étude « 11874 » est une étude de preuve de concept qui a évalué les effets d'une dose unique de riociguat par voie orale (sous forme de solution buvable) sur les paramètres hémodynamiques de 19 patients atteints d'HTAP, d'HPTC (Hypertension Pulmonaire Thromboembolique Chronique) ou d'hypertension pulmonaire associée à une maladie interstitielle pulmonaire (154). Cette étude non randomisée et en ouvert a été réalisée dans un seul centre de référence en Allemagne. Les patients inclus dans cette étude étaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 80 ans, avec une RVP moyenne supérieure à 300 dynes.s.cm<sup>-5</sup>. L'ajustement individuel de la dose a semblé nécessaire étant donné la variabilité interindividuelle importante pour la concentration plasmatique maximale de riociguat ainsi que pour l'exposition au médicament dans son ensemble (aire sous la courbe).

Dans le groupe traité par la dose de 2,5 mg de riociguat, les modifications significatives suivantes des paramètres hémodynamiques ont été observées : diminution de 5,1 mmHg de la PAPm, diminution de 168 dynes.s.cm<sup>-5</sup> pour la RVP, diminution de 546 dynes.s.cm<sup>-5</sup> pour la RVS et augmentation de 0,95 L/min/m<sup>2</sup> pour l'index cardiaque. Par ailleurs, le riociguat a montré un profil de sécurité favorable.

### 2.2.2. Etude de phase IIb

L'étude « 12166 » (réalisée en 2009) est une étude multicentrique de 12 semaines, non contrôlée, en ouvert, qui a évalué la sécurité, la tolérance et les paramètres pharmacodynamiques (incluant les paramètres hémodynamiques invasifs) du riociguat à des doses comprises entre 1,0 mg et 2,5 mg 3 fois par jour chez 75 patients atteints d'HTAP ou d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (154).

L'objectif de cette étude était de montrer la faisabilité et la sécurité du schéma d'ajustement individuel de la dose de riociguat, en fonction de la mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs).

La dose quotidienne optimale pour chaque patient a été déterminée en augmentant graduellement la posologie du riociguat de 0,5 mg toutes les deux semaines, à partir de la dose de 1,0 mg, selon la valeur de la PAPs et l'apparition de signes d'hypotension. Une

diminution de la dose était également possible à tout moment selon la tolérance du produit. Cette méthode d'ajustement individuel de la dose a permis d'optimiser la posologie de riociguat pour chaque patient afin de garantir l'efficacité thérapeutique et d'éviter un sous-dosage ou un surdosage de riociguat.

Le schéma d'ajustement individuel de la dose exposé ci-dessous a reposé sur la mesure de la PAPs :

- si la valeur de la PAPs était  $> 100$  mm Hg, la dose de riociguat était augmentée de 0,5 mg trois fois par jour,
- si la valeur de la PAPs était comprise entre 90 et 100 mm Hg, la dose de riociguat était maintenue identique,
- si la valeur de la PAPs était  $< 90$  mm Hg sans symptômes d'hypotension, la dose de riociguat était diminuée de 0,5 mg trois fois par jour,
- si la valeur de la PAPs était  $< 90$  mm Hg avec des symptômes cliniques d'hypotension tels que des étourdissements ou pré-syncope, le traitement devait être arrêté. Après 24h, le traitement pouvait être repris avec une diminution de la dose de 0,5 mg trois fois par jour.

Dans cette étude, la dose quotidienne optimale pour la majorité des patients était de 2,5 mg trois fois par jour. Un rythme de trois administrations par jour a été utilisé au lieu de deux fois par jour pour augmenter la tolérance et diminuer l'incidence de l'hypotension symptomatique.

Les résultats de cette étude montrent que le riociguat a permis d'améliorer les symptômes, la classe fonctionnelle de l'OMS, la capacité d'exercice, le taux de NT-proBNP et les paramètres hémodynamiques chez les patients atteints d'HTAP. Pour le TM6, des améliorations cliniques ont été observées après 15 jours de traitement par le riociguat. Une amélioration moyenne de 61 m a été observée au 56<sup>ème</sup> jour et de 68 m jusqu'au 84<sup>ème</sup> jour de traitement.

Une fois cette étude terminée, les patients avaient la possibilité de continuer le traitement avec le riociguat en entrant dans la phase d'extension à long terme de l'étude qui est toujours en cours actuellement depuis 5 ans. Ces améliorations du TM6 ont perduré pendant la phase d'extension à long-terme qui a inclus 68 patients.

## 2.3. Etudes cliniques de phase III

Les études cliniques de phase III apprécient le rapport bénéfice/risque du médicament dans sa forme pharmaceutique définitive, chez un nombre plus important de patients pendant une ou plusieurs années. Ces études dites « pivot » sont les plus significatives et soutiennent donc le dossier de demande d'AMM dans l'indication visée auprès des autorités de santé. Le plus souvent deux études cliniques de phase III sont nécessaires pour obtenir l'AMM. Dans le cas du riociguat, médicament orphelin, une seule étude clinique de phase III a permis d'obtenir l'AMM auprès des Autorités de santé. Ce sont les résultats de cette étude pivot ainsi que ceux de sa phase d'extension que nous allons analyser dans cette partie.

### 2.3.1. Etude PATENT-1

Le schéma de l'étude clinique pivot de phase III PATENT-1 a été conçu en consultation avec la FDA et en accord avec les lignes directrices internationales pour le diagnostic et le traitement des patients atteints d'HTAP (13).

Cette étude PATENT-1, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique et internationale est l'une des études cliniques les plus importantes réalisée chez des patients atteints d'HTAP avec 443 patients inclus dans l'étude (156). Cette étude s'est déroulée entre décembre 2008 et mai 2012. Le schéma d'ajustement individuel de la dose de riociguat, validé pendant les études cliniques de phase II, a été utilisé pendant une durée de 12 semaines, afin d'établir la dose individuelle de riociguat pour chaque patient. Le schéma d'augmentation graduelle de la dose de riociguat jusqu'à la dose efficace est une pratique communément acceptée dans de nombreuses autres aires thérapeutiques et est analogue à celle utilisée pour la classe des prostanoïdes dans le traitement de l'HTAP. Les raisons justifiant ce schéma posologique sont les suivantes :

- physiopathologie des patients atteints d'HTAP,
- importante variabilité individuelle pour la pharmacocinétique,
- certains facteurs extrinsèques et intrinsèques qui modifient l'exposition au riociguat.

La dose maximale de riociguat était de 2,5 mg trois fois par jour, c'est-à-dire la dose maximale journalière de 7,5 mg.

Par ailleurs, un schéma additionnel d'administration du riociguat a été inclus dans le protocole de l'étude PATENT-1 suite à une demande de la FDA, pour un bras exploratoire: il s'agissait d'un schéma d'ajustement plafonné de la dose. Cela consistait à partir de la dose initiale de 1,0 mg par jour mais à limiter la dose maximale journalière à 1,5 mg trois fois par jour. Une fois ce seuil de dose journalière maximale de riociguat de 4,5 mg par jour atteint, un faux schéma d'augmentation graduelle de la dose similaire à celui de l'autre bras était effectué afin de maintenir le double aveugle.

Afin de faciliter la mise en œuvre de ces schémas d'administration particuliers du candidat-médicament, le laboratoire pharmaceutique a mis à la disposition des médecins investigateurs les dosages suivants de riociguat sous la forme de comprimés (gravages et couleurs différents): 0,5 mg ; 1,0 mg ; 1,5 mg ; 2,0 mg et 2,5 mg.

La pression artérielle et le rythme cardiaque étaient mesurés après un repos de 10 min en décubitus dorsal. Ces mesures étaient toujours effectuées sur le même bras du patient. La pression artérielle systolique était mesurée le matin avant la 1<sup>ère</sup> prise de riociguat. La dose de riociguat était ajustée selon le schéma suivant :

- si la valeur de la PAPs était  $\geq 95$  mm Hg, la dose de riociguat était augmentée de 0,5 mg trois fois par jour,
- si la valeur de la PAPs était comprise entre 90 et 94 mm Hg, la dose de riociguat restait identique,
- si la valeur de la PAPs était  $< 90$  mm Hg sans symptômes d'hypotension, la dose de riociguat était diminuée de 0,5 mg trois fois par jour,
- si la valeur de la PAPs était  $< 90$  mm Hg avec des symptômes cliniques d'hypotension, tels que des étourdissements ou pré-syncope, le traitement devait être arrêté. Après 24h, le traitement pouvait être repris avec une diminution de la dose de 0,5 mg trois fois par jour.

Des modifications de la dose de riociguat étaient également possibles en cas de survenue d'effets indésirables (hypotension symptomatique...), avec une diminution de la dose de 0,5 mg trois fois par jour.

Les critères primaires d'efficacité utilisés dans cette étude étaient des critères cliniques largement acceptés et utilisés en pratique chez les patients atteints d'HTAP. Le critère de jugement primaire de cette étude était la valeur du TM6 à la 12ème semaine comparée à la valeur de départ (156). Le TM6 est un critère largement reconnu par la communauté des experts comme étant cliniquement significatif puisqu'il reflète la capacité des patients atteints d'HTAP à effectuer des activités de la vie quotidienne. Par ailleurs, le TM6 est également utilisé en pratique pour évaluer la réponse aux traitements ainsi que l'état clinique du patient. De plus, le TM6 est corrélé avec la sévérité de la maladie et est un indicateur pronostique de la survie des patients atteints d'HTAP.

Les critères de jugement secondaires de cette étude PATENT-1 incluaient le changement par rapport aux valeurs initiales de la RVP, du taux de NT-proBNP et de la classe fonctionnelle de l'OMS, la durée avant la dégradation de l'état clinique du patient ainsi que l'évaluation de la qualité de vie des patients avec notamment le score sur l'échelle de Borg évaluant la dyspnée (156).

Les patients inclus dans cette étude étaient des patients naïfs (c'est-à-dire des patients n'ayant jamais reçu de traitement spécifique pour l'HTAP) et des patients qui étaient déjà traités par un médicament spécifique de l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou analogues de la prostacycline sauf par voie IV) mais en échec thérapeutique de ce traitement qu'ils conservaient pendant l'étude. Un total de 443 patients a été randomisé.

Par ailleurs, pour être éligibles à cette étude PATENT-1, les patients devaient correspondre aux critères suivants : avoir un diagnostic d'HTAP symptomatique et un TM6 au départ compris de 150 à 450 m, une RVP  $> 300 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$  et une PAPm  $> 25 \text{ mm Hg}$  (156).

Après un prétraitement de deux semaines, les patients éligibles étaient randomisés dans l'un des trois bras suivants de l'étude :

- le 1<sup>er</sup> bras de patients recevait le riociguat 3 fois par jour avec le schéma d'ajustement individuel de la dose (dose de 1,0 mg à 2,5 mg trois fois par jour),
- le 2<sup>ème</sup> bras de patients recevait un placebo trois fois par jour,
- le 3<sup>ème</sup> bras de patients recevait le riociguat trois fois par jour avec le schéma d'ajustement de la dose plafonné (dose de 1,0 mg à 1,5 mg trois fois par jour).

La période d'ajustement de la dose durait huit semaines, suivies d'une période d'étude principale d'une durée de quatre semaines. Le riociguat ou le placebo était administré par voie orale sous forme de comprimés pelliculés à jeun ou pendant un repas. Chacune des trois doses journalières de riociguat ou de placebo devaient être prises séparément toutes les 6 à 8 heures. A la fin de l'étude, certains patients ont été inclus dans l'étude clinique PATENT-2. Les patients qui n'étaient pas éligibles à cette étude d'extension ou qui avaient interrompu l'étude PATENT-1 de façon prématurée entraient pour 30 jours dans une phase de suivi de sécurité.

L'analyse primaire d'efficacité de l'étude PATENT-1 a montré que le traitement dans le bras n°1 (riociguat trois fois par jour) a résulté en une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du TM6 par rapport au bras n°2 de patients recevant le placebo trois fois par jour : augmentation significative du TM6 de +35,8 m par rapport aux valeurs de départ chez les patients ayant reçu le riociguat, comparés au placebo (IC à 95 % 20,1-51,5 m,  $p < 0,0001$ ) (156).

Après 12 semaines, parmi les patients jamais traités, 49 % des patients avec le riociguat contre 20 % des patients avec le placebo présentaient une augmentation de la distance parcourue au TM6  $\geq 40$  mètres. Parmi les patients ayant déjà reçu un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les pourcentages étaient de 35 % avec le riociguat et 28 % avec le placebo. Enfin, parmi les patients ayant déjà reçu des prostanoïdes, les proportions étaient de 50 % avec le riociguat et de 14 % avec le placebo. Ainsi, l'amélioration du TM6 a été plus importante pour les patients naïfs que pour les patients ayant déjà reçu un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, et identique pour les patients ayant déjà reçu des prostanoïdes.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que bien que le nombre de patients inclus dans le bras n°3 (schéma d'ajustement de la dose de riociguat plafonné) était faible et que les résultats

doivent donc être pris avec précaution, il n'a pas été observé de différence significative dans le critère de jugement primaire comparé au bras n°1 (TM6 de 31,1 m dans le bras n°3 et 29,6 m dans le bras n°1).

Cependant, des améliorations supplémentaires ont été observées dans le bras n°1 par rapport aux deux autres bras. L'amélioration significative ( $p < 0,001$ ) de deux paramètres cliniques hémodynamiques importants a été observée dans le groupe recevant le riociguat trois fois par jour:

- RVP: la modification moyenne par rapport à la valeur de départ était de -8,9 dans le groupe placebo, - 223,3 dans le groupe riociguat à la dose de 2,5 mg trois fois par jour et -167,8 dynes.s.cm<sup>-5</sup> dans le groupe riociguat plafonné à 1,5 mg trois fois par jour ( $p < 0,001$ ).
- Débit cardiaque: la modification moyenne par rapport à la valeur de départ était de -0,01 dans le groupe placebo, de +0,93 dans le groupe riociguat trois fois par jour et de +0,42 L/min dans le groupe riociguat plafonné à 1,5 mg trois fois par jour ( $p < 0,001$ ).

Ces deux paramètres hémodynamiques permettent d'évaluer objectivement la sévérité de la maladie et sont utilisés par les cliniciens en plus du TM6 afin suivre les progrès cliniques et la réponse thérapeutique des patients atteints d'HTAP.

Concernant le profil de sécurité du riociguat observé pendant cette étude de phase III, l'analyse entre le bras n°1 et le bras n°3 a montré qu'une proportion plus élevée de patients dans le bras n°3 a rapporté au moins un effet indésirable et au moins un effet indésirable grave. Ainsi, il apparaît que l'utilisation de la dose de riociguat de 2,5 mg trois fois par jour n'est pas associée à une augmentation des effets indésirables, contrairement à la dose de 1,5 mg trois fois par jour.

Par ailleurs, les données de cette étude prouvent que l'utilisation du riociguat à la dose maximale de 1,5 mg trois fois par jour peut être efficace et sûre chez des patients atteints d'HTAP. Cependant, les patients qui peuvent supporter une dose plus élevée de riociguat pourraient obtenir des bénéfices cliniques supplémentaires. Par ailleurs, l'augmentation graduelle depuis la dose de 1,5 mg trois fois par jour jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour est bien tolérée et n'apparaît pas comme étant associée à des préoccupations de sécurité supplémentaires.

Les effets indésirables les plus fréquents observés (chez  $\geq 10$  % des patients) avec le riociguat jusqu'à la dose maximale journalière de 7,5 mg étaient des céphalées, des étourdissements, de la dyspepsie, des œdèmes périphériques, des nausées, des diarrhées et des vomissements. Il y a eu 11 cas de décès : 5 dans le groupe recevant le riociguat et 6 dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, la plupart des décès étaient dus à la progression de la maladie.

Quatre événements préoccupants ont été identifiés lors de l'utilisation du riociguat pendant cette étude : une hypotension, la co-administration d'autres médicaments affectant la voie du NO-GCs-GMPc, des troubles digestifs et un risque de saignements.

En tant que stimulateur de la GCs, le riociguat agit comme un vasodilatateur et diminue les pressions artérielles systémiques et pulmonaires, ce qui peut provoquer de l'hypotension. De plus, l'utilisation concomitante du riociguat avec des nitrates ou des inhibiteurs de la PDE-5 peut provoquer une hypotension par un effet synergique sur la voie NO-GCs-GMPc. Le riociguat a des propriétés relaxantes sur les muscles lisses, pas seulement au niveau de la paroi des artères pulmonaires, mais aussi au niveau du système gastro-intestinal, ce qui peut provoquer des troubles gastro-intestinaux, tels que dyspepsie, nausées, diarrhées et vomissements. Enfin, le risque de saignement avec l'utilisation du riociguat était un effet secondaire très fréquent pendant cette étude de phase III, particulièrement chez les patients recevant un traitement anticoagulant. Les saignements idiopathiques ont été observés chez 58 (11,8 %) des patients traités par le riociguat et 18 patients (8,4 %) du groupe placebo (156).

### 2.3.2. Etude PATENT-2

Cette étude clinique est la phase d'extension de l'étude clinique pivot de phase III PATENT-1 (157). Son objectif est de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme du riociguat par voie orale chez des patients atteints d'HTAP, par une étude clinique en ouvert, multicentrique et internationale. A la fin des 12 semaines de l'étude clinique PATENT-1, les patients éligibles avaient la possibilité d'entrer dans la phase d'extension en ouvert (PATENT-2) où tous les patients étaient traités par la dose individuelle optimale de riociguat (allant de 1,0 mg trois fois par jour à 2,5 mg trois fois par jour selon les patients). Le critère d'exclusion de cette étude PATENT-2 est les patients ayant un effet indésirable majeur dû à l'administration du riociguat pendant l'étude PATENT-1. Sur les 405 patients ayant terminé l'étude PATENT-1, 396 sont entrés dans l'étude PATENT-2 qui a commencé en Mars 2009.

Au bout de 18 mois, les améliorations du TM6, des variables hémodynamiques pulmonaires et des paramètres cliniques observées aux 12<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> semaines dans l'étude contrôlée à court terme PATENT-1, étaient maintenues.

Les critères de jugement primaires sont la sécurité (recueil des effets indésirables) et la tolérance. Le critère de jugement secondaire de cette étude clinique est la valeur du TM6 comparée à la valeur de départ.

Cette étude clinique est actuellement toujours en cours, et la fin est prévue en mai 2016.

### **3. Intérêt du développement du riociguat, médicament orphelin dans l'HTAP**

Le riociguat, nouveau médicament de la classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, a été développé par le laboratoire Bayer pour le traitement de l'HTAP, maladie rare. Cette partie s'intéressera à l'analyse du marché de l'HTAP ainsi qu'à celui des médicaments orphelins, qui occupent une place particulière dans l'industrie pharmaceutique puisque ces produits sont destinés uniquement à un nombre restreint de patients atteints de symptômes rares.

Enfin, nous étudierons la place du riociguat sur le marché de l'HTAP en analysant les forces et les faiblesses de ses principaux concurrents actuellement commercialisés.

#### **3.1. Analyse du marché**

##### **3.1.1. Analyse du marché de l'HTAP**

En dépit du faible nombre de patients affectés par l'HTAP, estimé à 260 000 personnes à travers le monde avec une prévalence mondiale de 30 à 50 personnes par million, le marché de l'HTAP est dynamique. Avant 2001, aucun médicament spécifique pour le traitement de l'HTAP n'était autorisé, alors qu'aujourd'hui on compte déjà sept médicaments autorisés (39). Le marché de l'HTAP était évalué à 3,30 milliards de dollars en 2011 et il devrait croître jusqu'à 3,57 milliards de dollars d'ici 2015 selon les estimations. Par ailleurs, Tracleer® (bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, laboratoire Actelion), médicament qui génère le plus de revenus sur le marché de l'HTAP va perdre son brevet en 2015. La réserve des médicaments en développement pour l'HTAP est assez important avec une cinquantaine

de molécules en développement en 2013, dont une majorité de chefs de file (64 %) qui ont le potentiel de répondre aux besoins insatisfaits du marché. Si ces médicaments chefs de file étaient autorisés, ils permettraient de stimuler le marché en créant une compétition intense puisque les actuels « leaders » du marché devront réagir pour développer un nouveau « blockbuster ». Le reste des molécules sont des copies de molécules commercialisées, des extensions d'indications ou des combinaisons de médicaments existants.

### 3.1.2. Analyse du marché des médicaments orphelins

Les coûts de Recherche et Développement de plus en plus élevés ajoutés à l'augmentation des parts de marché des médicaments génériques ont attiré de nombreux laboratoires pharmaceutiques dans le secteur des médicaments orphelins où des retours sur investissement significatifs peuvent être réalisés étant donné l'existence de besoins insatisfaits pour les patients (158).

Par ailleurs, l'environnement des prix et des remboursements des médicaments devenant de plus en plus complexe avec la restriction des dépenses de santé, le marché de niche des médicaments orphelins offre des perspectives de revenus importants bien que la population cible soit faible, grâce à des prix élevés pour ces nouveaux médicaments innovants. Ainsi, en 2012, le médicament le plus cher du marché était Soliris® (eculizumab, laboratoire Alexion), lancé en avril 2007 aux Etats-Unis pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ; il a atteint le statut de « blockbuster » avec des ventes totales de 1,134 milliard de dollars. Cet exemple est particulièrement significatif puisque l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie rare et grave du sang, touche environ 4000 à 6000 patients aux Etats-Unis.

En 2012, les ventes mondiales de médicaments orphelins ont augmenté de 7,1 % par rapport à 2011, pour atteindre 83 milliards de dollars, contrairement aux ventes des médicaments de prescription (génériques exclus) qui ont diminué de 2,1 %, pour atteindre la valeur de 645 milliards de dollars en 2012 (Figure 8) (158).

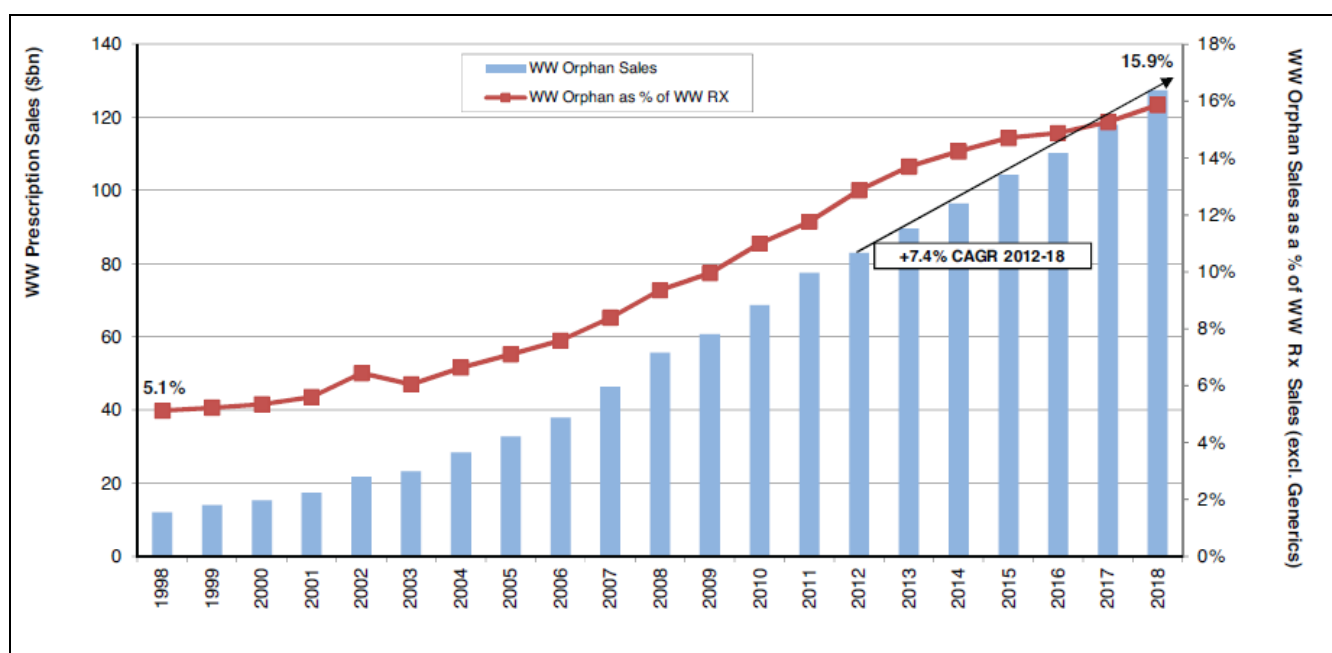


Figure 8: Evolution et perspectives des ventes et des parts de marché des médicaments orphelins dans le monde de 1988 à 2018 (158)

Rectangles bleus = ventes de médicaments orphelins dans le monde (en milliards de dollars)

Courbe rouge = parts de marché des médicaments orphelins (en pourcentage) sur le marché des médicaments de prescription dans le monde

Par ailleurs, concernant les désignations de médicaments orphelins, une diminution de 7 % a été observée en 2012 aux Etats-Unis, alors qu'en Europe une augmentation de 44 % a été constatée dans le même temps. Enfin, on peut constater que la période d'augmentation du nombre d'AMM pour des médicaments orphelins ces dernières années a coïncidé avec la tendance actuelle de développement de médicaments ciblés dans le contexte de la médecine personnalisée (159).

Comme le montre la figure 8, les médicaments orphelins représenteront 15,9 % du marché mondial des médicaments de prescription (génériques exclus) en 2018 alors qu'ils comptaient pour seulement 5,1 % du marché mondial en 1998 (158).

De plus, d'après les prévisions, le marché mondial des médicaments orphelins atteindra la valeur de 127 milliards de dollars en 2018, avec un taux de croissance annuelle de +7,4 %

entre 2012 et 2018. Cela représente le double du taux de croissance du marché des médicaments de prescription (génériques exclus) qui est estimé à +3,7 % par an (158).

Ensuite, concernant les essais cliniques pour les médicaments orphelins, d'après les estimations, le coût moyen des essais cliniques de phase III équivaut à la moitié de celui des médicaments non orphelins, avec 85 millions de dollars mais 186 millions de dollars pour les médicaments non orphelins. De plus, les essais cliniques pour les médicaments orphelins incluent un nombre de patients plus faible. Par contre, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la durée des essais cliniques de phase III entre les médicaments orphelins et non orphelins, avec une médiane de 2,75 ans (158).

### 3.2. Place du riociguat sur le marché de l'HTAP

Le bosentan, actuel « leader » du marché, va perdre son brevet en novembre 2015, suivi par le sildénafil, l'ambrisentan ou encore le tréprostinil avant 2020. Ces médicaments qui dominent aujourd'hui le marché devraient donc laisser la place aux nouvelles molécules dont le riociguat.

La classe des antagonistes des récepteurs de l'ET-1 est actuellement la plus prescrite malgré un profil de sécurité peu favorable qui a d'ailleurs valu le retrait du marché du sitaxentan en 2010.

Le bosentan qui a une efficacité avérée dans diverses étiologies de l'HTAP et dont le mode d'administration par voie orale constitue son principal atout, est donc actuellement le principal concurrent du riociguat. Il est cependant caractérisé par une forte toxicité hépatique entraînant de nombreuses contre-indications et des interactions médicamenteuses importantes, notamment avec les inhibiteurs de la PDE-5 (Tableau IX).

L'ambrisentan a l'avantage d'induire moins de toxicité hépatique et aucune interaction avec les CYP450. Son efficacité est prouvée, mais uniquement dans l'HTAP idiopathique et familiale (Tableau IX). Les résultats à long terme, dont la survie, sont mal connus.

Les inhibiteurs de la PDE-5 constituent une classe très prescrite distinguée par une bonne tolérance, une grande efficacité et une administration par voie orale. Cependant, on a constaté que jusqu'à 60 % des patients atteints d'HTAP ne répondaient pas au traitement par les

inhibiteurs de la PDE-5 (sildénafil). Ceci s'explique par le fait que les effets thérapeutiques des inhibiteurs de la PDE-5 dépendent en grande partie des taux de GMPc pulmonaire qui sont souvent peu élevés chez les patients atteints d'HTAP (142, 160, 161). De plus, des études précliniques montrent que le sildénafil ou le tadalafil ont une efficacité limitée en présence de faibles taux de NO. Or, au fur et à mesure de la progression de la maladie, les taux de NO deviennent de plus en plus faibles. Ceci s'explique par le mécanisme d'action des inhibiteurs de la PDE-5 : ils empêchent la dégradation du GMPc par la PDE-5, mais ne stimulent pas la voie NO-GCs-GMPc (138, 142). Par ailleurs, comme décrit précédemment, le riociguat stimule directement la GCs et son action est indépendante du taux endogène de NO. Le riociguat est donc efficace, là où le sildénafil et le tadalafil ne le sont pas.

Les analogues de la prostacycline sont généralement prescrits en seconde intention du fait de leur mode d'administration et des effets indésirables qui en découlent (Tableau IX). Le riociguat a l'avantage de pouvoir être administré par voie orale et donc d'améliorer le confort des patients et d'éviter les douleurs et les infections liées à l'administration de l'époprosténol et du tréprostinil par voie parentérale. Bien qu'administré par inhalation, l'iloprost ne représente pas un réel concurrent dans la mesure où il nécessite l'utilisation d'un système adapté et de nombreuses administrations par jour. De plus, les données des études cliniques à long terme obtenues en 2011 s'avèrent décevantes (92).

Tableau IX: Résumé des caractéristiques des traitements de l’HTAP autorisés en 2014 en France pour les adultes

Classes thérapeutiques	DCI	Indication		Mode d’administration	Effets indésirables
		Classification HTAP	Classes fonctionnelles		
Dérivés de la prostacycline	Epoprosténol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> <li>• Associée aux connectivites</li> </ul>	III et IV	I.V. continue par une pompe connectée à un cathéter sous-clavier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs des mâchoires</li> <li>• Céphalées</li> <li>• Rougeurs de la face</li> <li>• Thrombose et infections (cathéter)</li> </ul>
	Iloprost	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> </ul>	III	Inhalation 6-9/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux</li> <li>• Symptômes liés à la vasodilatation</li> </ul>
	Tréprostinil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> </ul>	III	S.C. continue par mini-pompe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs au point d’injection dose-dépendantes (85 %)</li> </ul>
Antagonistes des récepteurs à l’ET-1	Bosentan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> <li>• Associée aux connectivites, au VIH, aux cardiopathies congénitales</li> </ul>	II et III	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité: cytolyse hépatique réversible</li> <li>• Interactions médicamenteuses (CYP450 3A4 et 2C9)</li> </ul>
	Ambrisentan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> </ul>	II et III	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytolyse hépatique réversible (faible fréquence)</li> <li>• Œdèmes par rétention hydrosodée</li> </ul>
Inhibiteurs de la PDE5	Sildénafil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> <li>• Associée à une connectivite</li> </ul>	II ou III	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rougeurs de la face</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Diarrhées</li> </ul>
	Tadalafil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathique</li> <li>• Familiale</li> <li>• Associée à une connectivite</li> </ul>	II ou III	V.O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rougeurs de la face</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Diarrhées</li> </ul>

Ainsi, le riociguat a d’autant plus sa place dans la stratégie de prise en charge de l’HTAP que le bénéfice clinique apporté aux patients par l’ensemble des médicaments actuellement disponibles reste modeste. Par ailleurs, excepté pour l’époprosténol, il n’a pas été démontré

que les traitements de l'HTAP réduisaient la mortalité ou retardaient l'évolution de la maladie. Enfin, la qualité de vie des patients n'apparaît pas satisfaisante avec ces traitements (92).

#### **4. La réglementation des médicaments orphelins pour l'accès au marché**

Le riociguat (Adempas<sup>®</sup>) étant un médicament orphelin, nous terminerons par la présentation de la réglementation spécifique des médicaments orphelins, qui sera illustrée par l'exemple de l'enregistrement du riociguat aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

##### **4.1. Généralités sur la réglementation des médicaments orphelins**

Un produit est désigné comme médicament orphelin quand il est destiné à traiter une maladie orpheline, c'est-à-dire une maladie qui ne dispose pas de traitement efficace. Il s'agit le plus souvent de maladies rares, donc de maladies dont la prévalence est faible.

Le statut de médicament orphelin a été mis en place dans plusieurs pays du monde pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des traitements pour les maladies rares. En effet, le développement de médicaments pour les maladies rares est plus compliqué, et nécessite des investissements financiers plus importants, alors que les perspectives de rentabilité sont moindres pour les laboratoires pharmaceutiques qui les développent par rapport à un traitement destiné à des maladies plus répandues.

Le processus d'évaluation des médicaments orphelins pour l'obtention de l'AMM se fait en 2 étapes. Tout d'abord, il faut obtenir la désignation de médicament orphelin, puis une fois la désignation obtenue, il faut demander l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin. Le cadre réglementaire de chaque pays définit les conditions nécessaires pour qu'un médicament obtienne la désignation de médicament orphelin dont notamment la prévalence de la maladie. Par ailleurs, il est important de noter que la désignation de médicament orphelin n'est pas une autorisation de mise sur le marché. La démonstration de la qualité, la sécurité et l'efficacité sera nécessaire pour que le médicament obtienne l'AMM. Cependant, étant donné le faible nombre de patients disponibles pour les études cliniques, certaines contraintes statistiques sont allégées, comme par exemple des études cliniques avec des

cohortes de patients plus petites et un design d'étude flexible, afin de maintenir l'effort de développement des médicaments orphelins.

#### 4.2. Réglementation des médicaments orphelins, exemple du riociguat dans l'HTAP

Des études montrent que d'importants besoins thérapeutiques restent insatisfaits pour les patients atteints d'HTAP en Europe, aux Etats-Unis et au Canada: en effet actuellement, la survie à 5 ans n'est que de 50 %, la morbidité n'est pas réduite et les médicaments disponibles n'améliorent pas la qualité de vie. Par ailleurs, ces pays développés possèdent un haut niveau d'expertise en matière de santé. Ils sont donc à même de réaliser des diagnostics performants et précoces, augmentant la nécessité de prise en charge de l'HTAP. De plus, ces pays bénéficient de réseaux de centres de compétence pour la prise en charge des patients atteints d'HTAP et des associations de patients très actives. Enfin, comme nous le verrons par la suite, l'environnement réglementaire des Etats-Unis et de l'Europe est d'autant plus favorable qu'il existe une législation spécifique favorisant le développement des médicaments orphelins. Nous détaillerons ici la réglementation des médicaments orphelins aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

##### 4.2.1. Etats-Unis

Aux Etats-Unis, des incitations pour le développement de médicaments orphelins existent depuis 1983, date de la mise en place du cadre réglementaire des médicaments orphelins appelé l' « Orphan Drug Act ». La réglementation spécifique pour les médicaments orphelins est définie dans la partie 316 du « 21 CFR » (Code of Federal Regulations) qui représente l'ensemble des textes réglementant les médicaments aux Etats-Unis (162).

##### a) Demande de la désignation de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation »)

Aux Etats-Unis, un médicament peut obtenir la désignation orpheline s'il est destiné au traitement d'une maladie affectant moins de 200 000 patients (< 6,37 sur 10 000 pour une population de 314 millions d'américains) ou si le laboratoire pharmaceutique n'aura pas de retour sur investissement pendant les 7 années suivant l'approbation par la FDA. Tous les mois, la liste des médicaments ayant obtenu la désignation orpheline par la FDA (« Food and

Drug Administration ») est publiée dans l' « Orange book ». La désignation orpheline peut être demandée à n'importe quel moment du développement du médicament avant la demande d'AMM.

« L'Orphan Drug Act » établit les conditions des avantages accordés aux laboratoires pharmaceutiques pour le développement de médicaments orphelins (163).

L'HTAP a une prévalence de 100 000 personnes aux Etats-Unis. Le riociguat est la première entité chimique de la nouvelle classe des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble. D'après la législation américaine « 21 CFR part 316 », cette molécule répond donc aux critères permettant de demander la désignation de médicament orphelin. La demande doit être soumise à l'OOPD (« Office of Orphan Products Development »), comité créé au sein de la FDA.

L'obtention de la désignation de médicament orphelin permet d'obtenir les avantages suivants pour le développement du candidat-médicament:

- « Fast-track procedure drug development program »: ce programme permet d'accéder à deux types de procédures d'enregistrement accéléré: « Accelerated Approval » et « Priority review » ;
- la gratuité de l'avis scientifique (« Scientific Advice ») apporté par la FDA ;
- une exclusivité commerciale de 7 ans une fois l'AMM obtenue (contre 5 ans pour les médicaments non orphelins). Pendant cette période, la FDA ne peut pas autoriser un médicament pour la même indication, à moins qu'il n'ait reçu l'accord du titulaire de l'AMM ou que ce dernier ne puisse pas fournir le médicament en quantité suffisante ;
- des coûts de Recherche et Développement réduits :
  - 50 % de crédit d'impôt sur les coûts de R&D ;
  - des subventions pour les études cliniques de phase I à III (d'après une estimation, 30 millions de dollars ont été accordés pour chaque année fiscale de 2008 à 2012 (158)) ;
  - une exonération des taxes.

## b) Procédure d'enregistrement

- « Fast-track procedure drug development program »

Il faut soumettre à la FDA un dossier NDA (« New Drug Application »). Si le statut de médicament orphelin est accepté, il est possible de prétendre à une « priority review » (revue de la demande d'AMM en 6 mois au lieu de 10 mois pour une demande standard) ou une « Accelerated Approval » (« subpart H » de la législation américaine : « 21CFR part 314 »). Cette procédure est en effet accessible aux nouveaux produits qui montrent des résultats prometteurs dans le traitement de maladies graves ou menaçant le pronostic vital et qui offrent un bénéfice thérapeutique supérieur à celui de traitements déjà existants.

- Etapes importantes de la procédure

Contrairement à l'EMA, la FDA évalue également les demandes d'essai clinique (IND) et l'évaluation du dossier NDA est souvent effectué par la même équipe que pour le dossier IND. Il est donc important d'établir un bon contact avec elle.

De plus, pendant tout le développement du médicament et la phase d'évaluation de la demande d'AMM, de nombreuses interactions sont possibles avec la FDA, au cours desquelles il est possible de recueillir des avis aussi bien scientifiques que réglementaires. Parmi ces interactions avec la FDA, plusieurs réunions sont importantes :

- « pre-IND meeting »: cette réunion a lieu avant la première demande d'autorisation d'essai clinique afin d'établir le protocole des études cliniques de phase I, le plan de développement pédiatrique et le plan de développement général de la molécule.
- « End of Phase I meeting » (EoPI): cette réunion est importante afin établir un consensus avec la FDA pour l'élaboration des protocoles des études de phase II de manière à ce qu'elles puissent servir de support pour l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure accélérée (« Accelerated Approval »).
- « End of Phase II meeting » (EoPII): cette réunion est une étape clé du développement de médicament pour l'enregistrement aux Etats-Unis. Après l'évaluation des résultats cliniques déjà obtenus, elle permet de discuter des protocoles de la phase III.

- « Pre-NDA meeting » : cette réunion doit être réalisée le plus tôt possible afin de pouvoir intégrer les remarques de la FDA dans le dossier (6-9 mois avant la soumission). Elle permet de s'assurer que toutes les exigences de la FDA pour le dossier sont bien remplies. C'est également lors de cette réunion qu'il est possible de demander à la FDA une évaluation de type « priority review » ou « Accelerated Approval ».

Ces différentes interactions avec la FDA représentent une réelle opportunité et sont fondamentales pour proposer un dossier solide afin d'éviter le rejet de la demande d'AMM ou un retard de l'autorisation.

Par ailleurs, d'autres étapes de la procédure d'évaluation par la FDA sont importantes :

- Evaluation du nom de marque (« Tradename Evaluation ») : le nom de marque proposé par le laboratoire doit être soumis en même temps que le dossier NDA. Il est également évalué en amont avec l'IND après la réalisation de la phase II.

- Information sur les brevets : la liste de tous les brevets couvrant le médicament (molécule et méthodes) ainsi que leurs dates d'expiration doivent être soumis à la FDA. Ces données seront publiées dans l'« Orange Book ».

- Inspection des sites (recherche, production) : dès la soumission du dossier à la FDA, celle-ci inspecte les sites afin de s'assurer du respect des BPF, BPL et BPC. C'est une partie importante de l'évaluation qui conditionne l'obtention de l'AMM.

- Evaluation du dossier NDA : après vérification de la conformité administrative du dossier, la FDA envoie au laboratoire une lettre d'acceptation (« accepted for review letter ») confirmant que l'évaluation du dossier est en cours.

- « Advisory Committee » : la FDA fait souvent appel à un groupe d'experts indépendants afin d'obtenir des conseils sur certains points scientifiques ou techniques du dossier. Le laboratoire peut aussi avoir recours à des experts afin de pouvoir répondre exactement aux questions de la FDA.

- « Labelling meeting » : à l'issue de toutes les réponses aux questions durant la phase d'évaluation par la FDA, il faut encore discuter de tous les documents ayant un rôle dans l'explication ou la présentation du produit (notice, étiquetage, instruction d'utilisation, lettres aux médecins...). Cette étape a une réelle importance car elle peut conditionner la vente et la position du médicament sur le marché. En général, cette réunion est réalisée en face à face.

- « Approval letter » : après la fin de l'ensemble de la procédure d'évaluation, si la FDA donne son autorisation pour l'obtention de l'AMM, elle enverra une « Approval letter ». Dans le cas contraire, il s'agira d'une « Complete response action letter » soit pour signaler que l'AMM pourra être octroyée après la correction des éléments manquants au dossier, soit pour étayer les raisons du refus.

Le riociguat a été autorisé par la FDA le 8 octobre 2013 pour « le traitement des adultes atteints :

- d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (groupe 4 de la classification) récurrente ou persistante après traitement chirurgical ou inopérable, pour améliorer la capacité d'exercice et la classe fonctionnelle de l'OMS,
- d'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1 de la classification) pour améliorer la capacité d'exercice, la classe fonctionnelle de l'OMS et pour retarder le délai avant l'aggravation clinique. »

#### c) Etat des lieux sur les médicaments orphelins aux Etats-Unis

The « National Organization for Rare Disorders » (NORD) qui a joué un rôle important dans l'établissement de l'« Orphan Drug Act » en 1983 estime qu'actuellement 30 millions d'américains souffrent de 7000 maladies rares (158). Depuis la mise en place de la réglementation sur les médicaments orphelins en 1983 et jusqu'à juin 2013, on compte 2843 désignations orphelines accordées par la FDA. Avant la mise en place de cette réglementation aux Etats-Unis, 38 médicaments orphelins étaient autorisés. Aujourd'hui, 442 indications couvrant 347 médicaments orphelins sont autorisées.

Par ailleurs, entre 2003 et 2010, on a constaté une augmentation notable du nombre de désignations orphelines par la FDA (158). Néanmoins, le nombre de désignations de nouveaux médicaments orphelins a diminué de 7 % en 2012 par rapport à 2011, avec 203 désignations en 2011 pour 188 en 2012 (Figure 9). C'est la première diminution depuis 2007.

Sur les 39 médicaments autorisés par la FDA en 2012, approximativement 1/3 était des médicaments orphelins. Enfin, on estime que chaque année, 200 médicaments orphelins entrent en phase de développement (158).

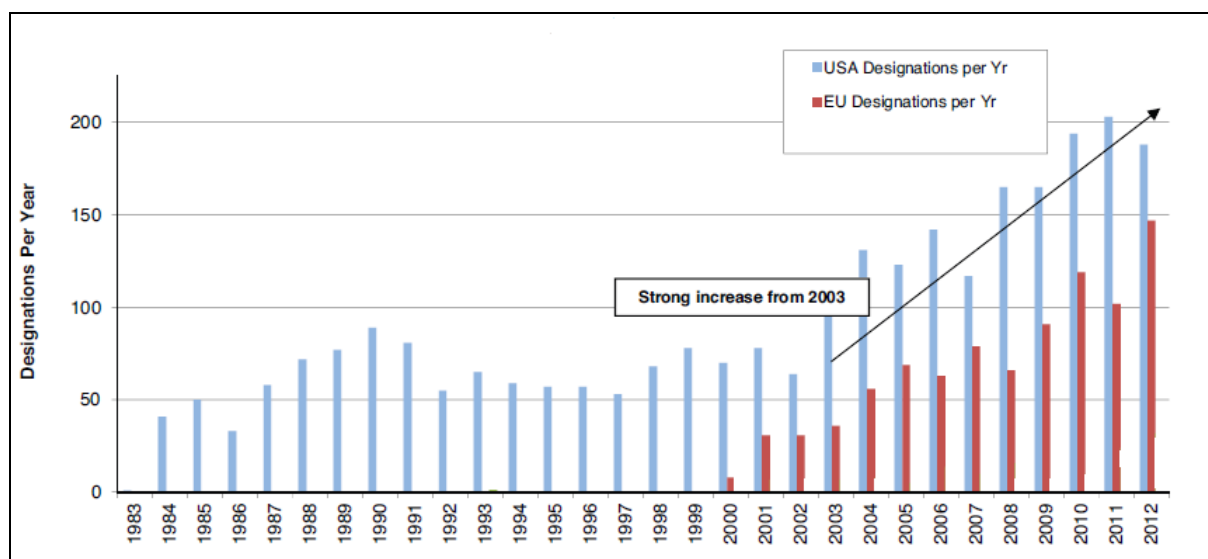


Figure 9: Désignations orphelines annuelles aux Etats-Unis et en Europe entre 1983 et 2012 (158)

Rectangles bleus: aux Etats-Unis

Rectangles rouges: en Europe

#### 4.2.2. Canada

Il n'existe pas de législation particulière au Canada pour l'enregistrement des médicaments orphelins. En revanche, il est possible de déposer une demande d'enregistrement dans le cadre d'une procédure accélérée : « fast track submission ». Dans ce contexte, l'AMM obtenue sera conditionnelle, et le laboratoire pharmaceutique s'engage à fournir ultérieurement des données complémentaires.

Le dossier de demande d'AMM qui doit être déposé à Santé Canada, l'autorité de santé canadienne, est un dossier pour une soumission NDS (« New Drug Submission »).

A sa soumission, il est revu par le SIPD (« Submission Information Policy Decision ») qui contrôle sa recevabilité. En cas d'avis positif, le laboratoire reçoit une lettre d'acceptation. Le dossier pourra alors être revu par le TPD (« Therapeutic Product Directorate ») au sein de Santé Canada. L'évaluation du dossier comprend également celle du nom de marque du médicament.

Au cours de l'évaluation, le laboratoire peut recevoir des questions mineures par « Clarifax » auxquelles il doit répondre rapidement.

Si le dossier répond aux exigences de Santé Canada, le laboratoire obtient une NOC (« Notice of Compliance ») qui correspond à l'AMM au Canada.

Dans le cas contraire, le laboratoire reçoit d'abord des questions majeures par une NOD (« Notice of Deficiency ») pour lesquelles il est accordé plus de temps pour répondre. A l'issue de cette NOD, une nouvelle procédure est enclenchée, ce sera la seule possible.

Si le laboratoire pense ne pas pouvoir convaincre les autorités, il peut retirer le dossier sans préjudice: NOD-W (« NOD-Withdrawal »). Si les réponses ne convainquent finalement pas les autorités, le laboratoire reçoit une NON (« Notice of Non compliance »).

Au Canada, le riociguat a été autorisé le 10 mars 2014 pour :

- le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable (groupe 4 de l'OMS) ou l'HPTC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical chez les adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,
- le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1 de l'OMS) seul ou en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.

#### 4.2.3. Europe

En 2000, l'Europe a adopté un cadre juridique incitatif pour le développement de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies rares. Le 16 décembre 1999, le Parlement et le Conseil Européens ont adopté le Règlement (CE) n°141/2000 concernant les médicaments

orphelins (164). De plus, la Commission Européenne a adopté le Règlement (CE) n° 847/2000 du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» (165).

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) joue un rôle central dans le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins pour le traitement des maladies rares en Europe. L'EMA est responsable de l'évaluation du dossier soumis par le laboratoire pharmaceutique pour la désignation orpheline ainsi que de la procédure d'évaluation pour l'obtention de l'AMM.

a) Demande de la désignation de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation »)

- Critères de désignation de médicament orphelin

Seuls les médicaments destinés à l'usage humain peuvent avoir la désignation de médicament orphelin.

D'après le Règlement (CE) n°141/2000, « un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir:

a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

Et

b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »

En Europe (28 états-membres + Norvège, Islande et Liechtenstein), la prévalence de l'HTAP est de 1,4 à 2,7 pour 1 000 personnes soit 71 000 à 137 000 personnes au total. Cette maladie met en jeu le pronostic vital puisque la moyenne de survie sans traitement est de 2,8 ans après le diagnostic, tandis qu'avec un traitement elle est appréciée à 91 % à 1 an, 70 % à 3 ans et 50% à 5 ans (73). Elle évolue en effet vers une défaillance ventriculaire droite qui s'ensuit du décès en quelques mois ou quelques années. Elle induit également une invalidité chronique dans les formes sévères (classes fonctionnelles III et IV selon l'OMS) avec une limitation des capacités physiques due à la dyspnée, une asthénie et des douleurs dans la poitrine même au repos.

Ainsi, d'après le Règlement (CE) n°141/2000 relatif aux médicaments orphelins, complété du Règlement (CE) n° 847/2000, le riociguat répond bien aux critères requis pour obtenir la désignation de médicament orphelin dans l'Union Européenne.

- Le COMP («Committee for Orphan Medicinal products»)

Le comité des médicaments orphelins (« Committee for Orphan Medicinal Products », COMP) est un comité créé en 2000 qui fait partie de l'Agence Européenne du Médicament et dont le rôle est d'évaluer le dossier de demande de désignation orpheline. Le COMP rend un avis qui est ensuite soumis à la décision finale de la Commission Européenne. Par ailleurs, le COMP a un rôle de conseil auprès de la Commission Européenne sur la mise en place et le développement d'une politique sur les médicaments orphelins dans l'Union Européenne ; il assiste la Commission pour la rédaction de lignes directrices détaillées et établit des relations avec d'autres instances internationales sur des problématiques liées aux médicaments orphelins.

Il est conseillé au laboratoire de notifier à l'EMA son intention de déposer une demande de désignation orpheline au moins deux mois avant la date prévue de soumission. Par ailleurs, il est possible et fortement recommandé de demander une réunion pré-soumission avec l'EMA (le plus souvent effectué par téléconférence), qui est gratuit dans le cas de la désignation orpheline. En effet, cette réunion pré-soumission est utile puisque la procédure d'évaluation a une durée fixe de 90 jours qui ne peut pas être étendue en cas de données manquantes ou si le dossier soumis est incomplet. De plus, l'expérience a montré que cela avait un impact positif sur l'obtention d'une réponse positive à la demande de désignation orpheline.

La ligne directrice éditée par la Commission Européenne, « Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 9 July 2007 », décrit le contenu du dossier de demande de désignation orpheline (166).

Une fois le dossier de demande validé par l'EMA, le COMP doit émettre un avis dans les 90 jours. Enfin, la Commission Européenne doit adopter une décision dans les 30 jours suivant l'opinion du COMP. L'obtention de la désignation orpheline par la Commission Européenne permet ensuite l'inscription sur le registre communautaire des médicaments orphelins.

L'évaluation par le COMP pour la désignation des médicaments orphelins repose sur les critères suivants :

- la gravité de la maladie ;
- l'existence de méthodes de remplacement de diagnostic, de prévention ou de traitement ;
- la rareté de la pathologie (c'est-à-dire une maladie qui n'affecte pas plus de 5 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne) ou dont le retour sur investissement du traitement est insuffisant.

La demande de désignation de médicament orphelin peut être soumise au COMP à tout moment du développement, avant la demande d'AMM. Cependant, en pratique cette demande est réalisée le plus tôt possible et certainement avant le début des essais cliniques de phase III. En effet, l'obtention de la désignation orpheline pendant la phase des études cliniques du candidat-médicament permet au laboratoire pharmaceutique de bénéficier des avantages suivants favorables pour le développement :

- le «Protocol assistance» : l'obtention de conseils scientifiques pendant le développement par le « Scientific Advice Working Party » (SAWP) à un tarif réduit (75 à 100 % de réduction selon la taille du laboratoire et si le médicament orphelin est destiné à la population pédiatrique) afin d'obtenir une assistance dans l'élaboration des protocoles d'essais cliniques ;
- une exclusivité commerciale de 10 ans pour l'indication thérapeutique du médicament une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue. Pendant cette période, les médicaments similaires ne peuvent pas être placés sur le marché pour la même indication thérapeutique, à

moins que l'une des dérogations de l'article 8(3) du règlement (CE) n° 141/2000 ne s'applique :

- le titulaire de l'AMM donne son accord,
- le titulaire de l'AMM ne peut pas fournir une quantité suffisante du médicament,
- ou le second demandeur d'AMM peut établir que son médicament est cliniquement supérieur.

D'après l'expérience acquise, cette mesure d'incitation est la plus efficace pour amener l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins puisqu'elle permet au laboratoire de récupérer une partie de l'investissement financier pendant cette période d'exclusivité commerciale ;

- des avantages financiers tels que la réduction ou l'exonération de taxe.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, les médicaments orphelins peuvent obtenir les réductions suivantes (167):

- 100 % de réduction pour les inspections pré-autorisation;
- 100 % de réduction pour la demande d'AMM pour les PME et 10 % de réduction pour les autres entreprises;
- 100 % de réduction pour les activités post-autorisation et la taxe annuelle uniquement pour les PME et la 1<sup>ère</sup> année après l'obtention de l'AMM.

Le 8 novembre 2007, le COMP a adopté une opinion positive pour la désignation orpheline du riociguat. Le 20 décembre 2007, la Commission Européenne a accordé la désignation orpheline au riociguat.

#### b) Enregistrement du riociguat en Europe

D'après le règlement (CE) n° 726/2004, une fois que le riociguat a obtenu la désignation de médicament orphelin, il entre dans le cadre obligatoire de la procédure centralisée pour la demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe (168). Cette procédure permet

d'enregistrer le médicament en même temps en Norvège, Islande et Liechtenstein, en plus des 28 Etats-membres de l'Union européenne, en réalisant une seule demande évaluée par un organisme unique, le CHMP et ainsi d'obtenir une seule AMM valable dans tous ces pays, donc un accès rapide aux marchés.

- Etapes importantes de la procédure centralisée

- Activités pré-soumission (« Pre-submission »)

- Confirmation de l'éligibilité

Il faut justifier de l'éligibilité d'accès à la procédure centralisée dans les 18 à 7 mois avant la soumission. L'argumentaire se basera sur la désignation de médicament orphelin de la molécule.

- Validation du nom de marque

Afin d'éviter des problèmes de santé publique ou de sécurité dus au nom de marque choisi par le laboratoire, il faut soumettre des noms au NRG (« Name Review Group ») 6 mois avant la soumission.

- Réunion de pré-soumission (« pre-submission meeting »)

Cette réunion est optionnelle mais est fortement recommandée. Le but de cette réunion est d'aider le laboratoire à finaliser le dossier d'AMM grâce à des recommandations légales et réglementaires. Par ailleurs, cette réunion permet d'avoir un premier contact direct avec l'autorité de santé, notamment le PTL (Product Team Leader) qui sera chargé du suivi du dossier tout au long de la procédure, et donc de faciliter la phase de validation du dossier. Cette réunion doit avoir lieu au minimum 6 à 7 mois avant la date de soumission souhaitée du dossier d'AMM. Elle doit être demandée 6 semaines avant les dates de réunion proposées.

- Lettre d'intention de soumission

La lettre d'intention de soumission doit être envoyée au minimum 7 mois avant la soumission du dossier d'AMM. Elle permet au laboratoire de préciser la date de soumission du dossier d'AMM et de demander à l'EMA la désignation des (co)-rapporteurs, qui seront chargés de l'évaluation. Les (co)-rapporteurs seront sélectionnés 6 mois avant la date de soumission.

## - Réunion avec les (co)-rapporteurs

Il revient au CHMP de désigner un rapporteur et, si nécessaire, un co-rapporteur au sein des membres du CHMP, qui seront responsables de l'évaluation scientifique du dossier. Le choix repose sur l'expertise scientifique au niveau national et sur la disponibilité des différents membres. Ainsi, depuis août 2006, la préférence du laboratoire n'est plus prise en compte.

Le laboratoire sera informé du choix par une lettre envoyée la semaine suivant la réunion du CHMP.

Par ailleurs, il est possible de demander une réunion avec les (co)-rapporteurs potentiels avant la désignation ou après, directement auprès des autorités compétentes nationales, en informant le PTL au cas où il souhaiterait se joindre à la réunion. Les objectifs de cet entretien sont de présenter le dossier et ses particularités éventuelles afin de susciter l'intérêt des (co)-rapporteurs et de discuter des aspects scientifiques afin que le dossier soit mieux défendu au moment de son évaluation.

### ➤ Soumission et validation

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010, le dossier doit être fourni au format eCTD, qui est le seul format acceptable pour tous les dossiers soumis dans le contexte de la procédure centralisée.

Après la soumission du dossier à l'EMA, celle-ci dispose de 10 jours ouvrés (« working days ») pour valider le dossier. En plus des vérifications administratives et légales, elle vérifie la conformité du plan d'investigation pédiatrique, notamment en fonction des remarques discutées au cours de la réunion de pré-soumission.

Après validation, le dossier est transmis à tous les membres du CHMP pour son évaluation scientifique. La procédure est de 210 jours avec un arrêt d'horloge de 3 mois pour permettre de répondre aux questions posées.

Si le dossier est accepté à la majorité absolue à l'issue de cette évaluation, le CHMP émettra une opinion positive.

A la suite de l'obtention de cette opinion positive, le demandeur de l'AMM ne dispose que de cinq jours (« calendar days ») pour envoyer les traductions des RCP, notices et étiquetages dans leurs langues respectives à tous les pays membres et à l'EMA. Ce délai n'est pas négociable, donc le laboratoire devra prévoir à l'avance cette dernière étape.

L'importance de planifier en amont et en interne est valable à toutes les étapes de la procédure afin d'être en accord avec les dates de réunion du CHMP et de ne pas accumuler de retard dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Les documents doivent donc être envoyés à chaque fois dans les 10 jours précédant les réunions du CHMP. Tout au long de l'évaluation du dossier, le demandeur d'AMM reste en contact avec le « Product Team Leader » qui est la personne responsable du suivi du dossier à l'EMA.

Le 23 janvier 2014, le CHMP a adopté un avis positif pour l'obtention de l'AMM pour le riociguat (Adempas<sup>®</sup>) 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, comprimés pelliculés, pour le traitement de l'HTAP.

D'après la conclusion de l'évaluation par le CHMP, Adempas<sup>®</sup> (riociguat) a fait la preuve d'un bénéfice clinique avec une amélioration significative de la capacité à l'exercice et des paramètres hémodynamiques pulmonaires dans l'HTAP. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, l'hypotension, les effets secondaires gastro-intestinaux, des vertiges et des œdèmes périphériques. Certains effets observés sont majeurs comme l'hémoptysie, des hémorragies pulmonaires ou un dysfonctionnement rénal.

Le CHMP a recommandé l'utilisation du riociguat dans les indications suivantes:

« Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC):

Adempas<sup>®</sup> est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

- une HPTC inopérable,
- une HPTC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP):

Adempas<sup>®</sup> en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite. »

Le 31 mars 2014, la Commission européenne a autorisé le riociguat dans ces indications.

Par ailleurs, une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte a été accordée par l'ANSM en février 2014 et arrêtée le 19 mai 2014. Une ATU de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. L'ATU de cohorte est accordée pour une indication précise qui doit être respectée (169). L'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 du 31 mars 2004 prévoit la possibilité, pour les Etats membres, de rendre disponible « en vue d'un usage compassionnel » un médicament relevant de la procédure centralisée d'AMM (à titre obligatoire ou à titre optionnel), sous réserve que ce médicament fasse l'objet soit d'une demande d'AMM auprès de l'agence européenne du médicament (EMA), soit d'essais cliniques. Les médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000 font partie du champ d'application obligatoire de cet article.

L'ANSM a accordé une ATU de cohorte au riociguat dans l'indication suivante : « Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC). Riociguat est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

- une HPTC inopérable,
- une HPTC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. »

#### c) Etat des lieux sur les médicaments orphelins en Europe

Depuis la mise en place en 2000 de la réglementation sur les médicaments orphelins en Europe, le nombre d'AMM pour des médicaments orphelins a augmenté presque chaque année : avant 2000, il n'y avait que 8 médicaments orphelins commercialisés en Europe, alors qu'on en comptait 78 à la fin de 2012.

Depuis 2000, 1125 avis positifs ont été rendus par le COMP pour des désignations orphelines sur les 1630 dossiers revus (170). La distribution de la prévalence pour les maladies pour lesquelles une désignation orpheline a été adoptée montre que les pathologies qui ont obtenu le plus de désignations sont celles qui touchent entre 1 et 3 patients pour 10 000, ce qui

représente 51 % de toutes les désignations orphelines, et fait un total d'environ 50 000 à 150 000 patients concernés. Par ailleurs, 48 % des médicaments orphelins ayant obtenu une AMM dans l'UE sont pour le traitement de maladies touchant moins de 1 patient sur 10 000 (environ 50 000 personnes) (171).

Le nombre de demandes a augmenté régulièrement chaque année pendant la première décennie de la réglementation sur les médicaments orphelins avec 197 demandes reçues en 2012, dont 139 ont reçu un avis positif : 78 médicaments ayant obtenu la désignation orpheline ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012, pour la plupart dans le domaine thérapeutique de l'oncologie (39%) (Figure 10). Il est intéressant de noter que la durée moyenne entre la désignation et l'obtention de l'AMM est seulement de 2,8 ans, ce qui indique que les médicaments ayant obtenu la désignation orpheline étaient à un stade de développement avancé.

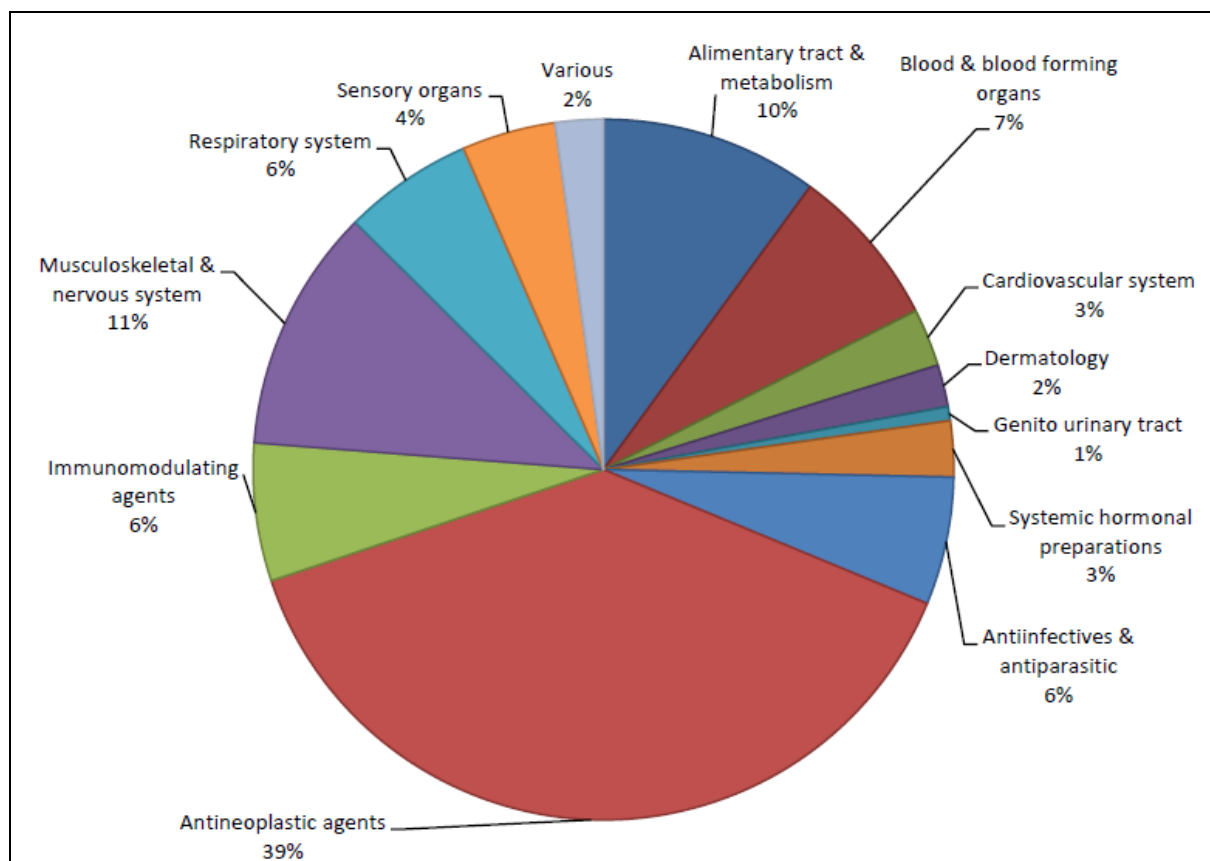


Figure 10: Distribution par aire thérapeutique des médicaments ayant obtenu la désignation orpheline en 2012 en Europe (171)

Pendant la seule année 2012, le COMP a adopté 139 avis positifs pour des demandes de désignations orphelines. Ainsi, ce bilan montre que la réglementation sur les médicaments orphelins, grâce à ses incitations, a permis le développement et la commercialisation de médicaments pour des maladies rares, qui n'auraient sans doute pas été développés et commercialisés sans la mise en place de cette réglementation (171).

## Conclusion

L'HTAP est une maladie chronique engageant le pronostic vital, dont l'évolution progressive conduit à une insuffisance cardiaque droite puis au décès en l'absence de traitement. On estime qu'environ 260 000 personnes dans le monde sont touchées par cette maladie rare dont la prise en charge a été améliorée depuis quelques années par le développement de plusieurs traitements spécifiques. Cependant, malgré ces avancées thérapeutiques dans l'HTAP, le taux de survie des patients reste faible avec une survie à 3 ans après le diagnostic de l'ordre de 70 % avec un traitement.

Ce travail montre que la mise au point du riociguat, première molécule de la nouvelle classe thérapeutique des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, offre une option novatrice pour améliorer le traitement des patients adultes atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire ou associée à une connectivite, en classe fonctionnelle II à III de l'OMS. Quelques mois après l'autorisation du riociguat (Adempas<sup>®</sup>) par les Autorités de Santé aux Etats-Unis, puis au Canada et en Europe, l'utilisation de ce traitement spécifique de l'HTAP dans la pratique confirme les résultats prometteurs obtenus lors du développement de cette nouvelle classe thérapeutique en termes d'efficacité et de sécurité. Le riociguat peut être utilisé en monothérapie ou associé avec les antagonistes des récepteurs à l'endothéline.

Par ailleurs, à côté de l'HTAP, il existe d'autres formes d'hypertensions pulmonaires, dont l'hypertension pulmonaire due à des embolies pulmonaires chroniques, appelée hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC). Il s'agit d'une forme fréquente d'HTP avec plus de 200 nouveaux cas par an observés en France. Le riociguat est actuellement le seul traitement commercialisé pour le traitement des formes distales d'HPTC non opérables par chirurgie.

Adempas<sup>®</sup> est actuellement le seul médicament dans le monde autorisé pour le traitement de deux types d'hypertension pulmonaire : l'HTAP et l'HPTC. Il serait donc intéressant d'étudier l'efficacité d'Adempas<sup>®</sup> dans d'autres formes d'hypertension pulmonaire telles que l'hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche ou due à une pathologie pulmonaire pour lesquelles les besoins restent insatisfaits.

## Bibliographie

1. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:1107-1118.
2. Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, Hill NS. Pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:245-250.
3. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. *Heart.* 2001;86:Suppl 1:I1-13.
4. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs.* 2001;61(13):1945-56.
5. Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Humbert M. Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2005;22(4):651-66.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
7. Haute Autorité de Santé. Guide affection de longue durée : Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2007. [Online]  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_htap\\_decembre\\_2007\\_vu\\_doc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_htap_decembre_2007_vu_doc.pdf).
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(1):104-9.
9. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):108-13.

10. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100(2):520-8.
11. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L *et al*. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3792-800.
12. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM *et al*. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23.
13. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
14. Habib G, Renard S, Simonneau G. Hypertension pulmonaire. Que retenir des nouvelles recommandations européennes? *Vie de la Société française de cardiologie*. 2010;186:38-39.
15. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T *et al*. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
16. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2372–2379.
17. Encyclopédie Larousse. [Online]  
[http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation\\_sanguine/34108](http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation_sanguine/34108).
18. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159-65.
19. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol*. 1997;28(4):434-42.

20. Frid MG, Aldashev AA, Dempsey EC *et al.* Smooth muscle cells isolated from discrete compartments of the mature vascular media exhibit unique phenotypes and distinct growth capabilities. *Circ Res.* 1997;81:940-52.
21. Wharton J, Davie N, Upton PD *et al.* Prostacyclin analogues differentially inhibit growth of distal and proximal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2000;102:3130-6.
22. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006;99(7):675-91.
23. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest.* 2000;105(1): 21–34).
24. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2003;22(2):358-63.
25. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M *et al.* Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2005;60:765-72.
26. Terrier B, Tamby MC, Camoin L *et al.* Identification of target antigens of antifibroblast antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1128-34.
27. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L *et al.* CX(3) C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1419-25.
28. Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, Chouaid C, Weitzenblum E, Housset B *et al.* Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(6):475-76.
29. Witzernath M, Ahrens B, Kube SM, Hocke AC, Rosseau S, Hamelmann E *et al.* Allergic lung inflammation induces pulmonary vascular hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 2006;28(2):370-7.

30. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7.
31. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B *et al*. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198-206.
32. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):545-52.
33. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;82(3):841-7.
34. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest*. 1996;110(3):710-7.
35. Geggel RL, Carvalho AC, Hoyer LW, Reid LM. Von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(2):294-9.
36. Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL *et al*. Future Perspectives for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S108-117.
37. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214-21.
38. Simonneau G. Hypertension Artérielle Pulmonaire, sous la direction de Gérald Simonneau, du Centre de Référence et des Centres de Compétences de l'HTAP. s.l.: Editions Med-Line, 2010. ISBN 978-2-84678-119-0.
39. PHA Pulmonary Arterial Hypertension Online University [Online] [www.phaonlineuniv.org](http://www.phaonlineuniv.org).
40. Sztrymf B, Francoual J, Sitbon O *et al*. Caractéristiques cliniques, hémodynamiques et génétiques de l'hypertension artérielle pulmonaire familiale. *Rev Mal Respir*. 2004;21(5Pt1):909-15.

41. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension. Epidemiology and registries. *J Am Coll Card.* 2013;62(25):D51-9.
42. Rubin LJ, Simonneau G, Badesch D *et al.* The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):234-8.
43. Zhang R, Dai LZ, Xie WP *et al.* Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest.* 2011;140(2):301-309.
44. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
45. HTAP France. [Online] <http://www.htapfrance.com/new.asp>.
46. EMA Public summary of opinion on orphan designation. Sodium nitrite for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 3 July 2012. EMA/COMP/68665/2012 Committee for Orphan Medicinal Products. [Online]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2012/07/WC500129802.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/07/WC500129802.pdf).
47. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA *et al.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):871-80.
48. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
49. Chung L, Liu J, Parsons L *et al.* Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138(6):1383-94.
50. Benza RL. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-72.
51. Hyduk A, Croft JB, Ayala C *et al.* Pulmonary Hypertension Surveillance-United States, 1980–2002. *MMWR Surveillance Summaries.* 2005;54(SS-5).

52. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY *et al.* Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132(2):373-9.
53. Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J, Hunsche E, Akehurst R. The cost-effectiveness of bosentan in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. *Value Health*. 2009;12(8):1100-5.
54. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med*. 1954;30(3):195-207.
55. Deng Z, Morse JH, Slager SL *et al.* Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67(3):737-44.
56. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW *et al.* Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. International PPH Consortium. *Nat Genet*. 2000;26(1):81-4.
57. Trembath RC. Mutations in the TGF-beta type 1 receptor, ALK1, in combined primary pulmonary hypertension and hereditary haemorrhagic telangiectasia implies pathway specificity. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(2):175.
58. Chaouat A, Coulet F, Favre C *et al.* Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2004;59:446-8.
59. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S32-42.
60. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT *et al.* Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;113(21):2509-15.
61. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B *et al.* Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1377-83.
62. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ *et al.* Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J*. 2006;152(3):521-6.

63. Abenham L, Moride Y, Brenot F *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(9):609-16.
64. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest.* 2006;130(6):1657-63.
65. Mukerjee D, St George D, Coleiro B *et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-93.
66. Galiè N, Manes A, Farahani KV *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus.* 2005;14(9):713-7.
67. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.
68. Sanchez O, Sitbon O, Garcia G, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Presse Med.* 2003;32(17):789-99.
69. McGoon M, Gutterman D, Steen V *et al.* Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
70. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1987;18(12):1293-6.
71. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000;118(4):1133-41.
72. Nunes H, Humbert M, Sitbon O *et al.* Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9.
73. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24(5):861-80.

74. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461-8.
75. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA *et al*. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004;10(2):174-82.
76. Le Pavec J, Souza R, Herve P *et al*. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):637-43.
77. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF *et al*. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48(1):196-203.
78. Arlettaz R. Recommandations concernant le screening néonatal des cardiopathies congénitales. *Paediatrica*. 2005;16(5):38-41.
79. Hoffman JI, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol*. 1965;16(5):634-53.
80. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999;82(1):30-3.
81. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*. 1958;2:701-9.
82. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:499-511.
83. Lapa MS, Dias B, Jardim C, Fernandes JC, Dourado P, Figueiredo M *et al*. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518-23.
84. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52:139-43.
85. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML *et al*. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-95.

86. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest*. 1995;107(1):50-3.
87. Smedema JP, Louw VJ. Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr*. 2007;18(2):84-9.
88. Jaïs X, Till SJ, Cynober T *et al*. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin*. 2003;27(3):139-47.
89. Parent F, Bachir D, Inamo J *et al*. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365(1):44-53.
90. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39(1):112-8.
91. Savale L, Maitre B, Bachir D, Galactéros F, Simonneau G, Parent F. Hypertension artérielle pulmonaire et drépanocytose. *Presse Med*. 2013;42(3):338-46.
92. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence: Réévaluation des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)-ANNEXE. Avis du 5 janvier 2011. [Online] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201102/annexe\\_reevaluation\\_htap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201102/annexe_reevaluation_htap.pdf).
93. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S *et al*. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482-9.
94. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE *et al*. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013;107(5):778-84.
95. Chan L, Chin LM, Kennedy M *et al*. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143(2):333-43.

96. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1650-7.
97. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O *et al.* Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005;102:1133-7.
98. Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med.* 2001;22:517-27.
99. Jaïs X, Bonnet D. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Med.* 2010;39 Suppl 1:S22-32.
100. Sztrymf B, Montani D, Simonneau G, Humbert M. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Réanimation* 16. 2007;294-301.
101. Jing ZC, Jiang X, Han ZY *et al.* Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(6):1354-60.
102. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11.
103. Sitbon O, Humbert M, Nunes H *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
104. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(5):1269-75.
105. Oudiz RJ, Widlitz A, Beckmann XJ *et al.* Micrococcus-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004;126(1):90-4.
106. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9.

107. Opitz CF, Wensel R, Winkler J *et al.* Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;26(18):1895-902.
108. Simonneau G, Barst RJ, Galie N *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
109. Barst RJ, Galie N, Naeije R *et al.* Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1195-203.
110. Sadushi-Koliqi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D *et al.* Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(7):735-43.
111. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C *et al.* Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacology and Therapeutics.* 2013.
112. Yao A. Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol.* 2012;60(5):344-9.
113. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension; a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358(9288):1119-23.
114. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896-903.
115. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(2):338-44.
116. Sitbon O, Gressin V, Speich R *et al.* Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1212-7.
117. Galie N, Badesch D, Oudiz R *et al.* Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):529-35.

118. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ *et al.* 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*. 2008;117(23):3010-9.
119. Klinger JR, Oudiz RJ, Spence R, Despain D, Dufton C. Long-term pulmonary hemodynamic effects of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108(2):302-7.
120. Wharton J, Strange JW, Møller GM *et al.* Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):105-13.
121. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
122. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence ; 6 juin 2012. [Online] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/revatio\\_06062012\\_avis\\_ct12241.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/revatio_06062012_avis_ct12241.pdf).
123. Clinicaltrials.gov. A Long Term Extension Study Evaluating Safety Of Sildenafil Citrate When Used To Treat Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In Children. 2014. [Online] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159874?term=a1481156&rank=1>.
124. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
125. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
126. Humbert M. Nouvelles recommandations européennes en matière de traitement spécifique précoce et de combinaisons thérapeutiques : quelles implications pour la pratique? *La Revue de Médecine Interne*. June 2010;31:8-11.
127. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.

128. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A *et al.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1257-63.
129. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(8):521-30.
130. Barst R, Brundage B, Ghofrani A *et al.* Tadalafil improves exercise capacity and delays time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *ERS.* 2008;Abstract:E3176.
131. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ *et al.* Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 4;55(18):1915-22.
132. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report 2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(8):880-92.
133. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;91(7):2028-35.
134. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T *et al.* Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297-304.
135. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest.* 1987;91(5):675-81.
136. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D *et al.* Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131(4):977-83.
137. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001;22(3):547-60.

138. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(9):755-68.
139. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2683-95.
140. Archer SL, Djaballah K, Humbert M *et al.* Nitric oxide deficiency in fenfluramine- and dexfenfluramine-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1061-7.
141. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA *et al.* Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005;19(9):1175-7.
142. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011;123(20):2263-73.
143. Chien-nien C, Geoffrey W, Lan Z. Cyclic guanosine monophosphate signalling pathway in pulmonary arterial hypertension. *Vascular Pharmacology.* 2013;58(3):211-18.
144. Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med.* 2006;355(19):2003-11.
145. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C *et al.* Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem.* 2009;4(5):853-65.
146. Münzel T, Feil R, Mülsch A, Lohmann SM, Hofmann F, Walter U. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation.* 2003;108(18):2172-83.
147. Moncada S, Higgs A. The L-arginine–nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
148. Takeda K, Klepper M. Voltage-dependent and agonist activated ionic currents in vascular endothelial cells: a review. *Blood Vessels.* 1990;27:169-83.

149. Wang JP, Chang LC, Huang LJ, Kuo SC. Inhibition of extracellular Ca(2+) entry by YC-1, an activator of soluble guanylyl cyclase, through a cyclic GMP-independent pathway in rat neutrophils. *Biochem Pharmacol*. 2001;62(6):679-84.
150. Nagendran J, Archer SL, Soliman D *et al*. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116(3):238-48.
151. Li D, Laubach VE, Johns RA. Upregulation of lung soluble guanylate cyclase during chronic hypoxia is prevented by deletion of eNOS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;28:L369–L376.
152. Li D, Zhou N, Johns RA. Soluble guanylate cyclase gene expression and localization in rat lung after exposure to hypoxia. *Am J Physiol*. 1999;277:L841–L847.
153. Schermuly R, Stasch JP, Pullamsetti SS *et al*. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:881–891.
154. Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev*. 2009;18(111):35-41.
155. Pubchem. [Online] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/riociguat>.
156. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F *et al*. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.
157. Clinicaltrials.gov. BAY63-2521:Long-term Extension Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PATENT-2). [Online] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00863681>.
158. EvaluatePharma's Orphan Drug Report 2013, [Online] <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2013.aspx>.
159. Meekings KN, Williams CS, Arrowsmith JE. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today*. 2012;17(13-14):660-4.
160. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580-6.

161. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S *et al.* Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2005;99(1):91-5.

162. Electronic Code of Federal Regulations. [Online]

<http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a8ac649321&rgn=div5&view=text&node=21:5.0.1.1.6&idno=21>.

163. FDA. Orphan Drug Act.

[Online]

<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstotheftdact/orphandrugact/default.htm>.

164. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. [Online] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>.

165. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique». [Online]

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32000R0847>.

166. EC. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 9 July 2007. [Online]

[http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/2007\\_07/format\\_content\\_orphan\\_applications\\_rev3\\_200707\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/2007_07/format_content_orphan_applications_rev3_200707_en.pdf).

167. EMA. Orphan incentives. [Online]

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017).

168. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) N°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. [Online]

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>.

169. ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Septembre 2014. [Online] [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1#paragraph\\_15775](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1#paragraph_15775).

170. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. March 2013. [Online] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2013/03/WC500140633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2013/03/WC500140633.pdf).

171. Aymé S, Rodwell C. 2013 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. *EUCERD*. July 2013. [Online] <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivities.pdf>.

**Vu, le Président du jury,**

**M. Gaël Grimandi**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**M. Jean-Michel ROBERT**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

Nom - Prénoms: Lavenant – Camille, Sarah

Titre de la thèse : Hypertension artérielle pulmonaire : développement et perspectives du riociguat, stimulateur de la guanylate cyclase soluble.

---

**Résumé de la thèse :**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, sévère, caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liée à la prolifération cellulaire de la paroi des petites artérioles, conduisant à une insuffisance cardiaque droite. Ces dernières années, les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP ont permis le développement de médicaments antiprolifératifs et vasodilatateurs spécifiques qui ont permis un bénéfice clinique en améliorant les symptômes de la maladie, la tolérance à l'effort, les paramètres hémodynamiques ainsi que la survie des patients. Néanmoins, malgré ces avancées thérapeutiques, il n'existe pas actuellement de traitement curatif de l'hypertension artérielle pulmonaire et le pronostic reste encore sévère.

Face à ce constat, ce travail s'intéresse à l'intérêt et aux perspectives de la mise sur le marché du riociguat (Adempas®), première molécule de la nouvelle classe thérapeutique des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

La méthodologie utilisée procède d'une analyse bibliographique approfondie sur l'HTAP ainsi qu'un état des lieux des stratégies thérapeutiques. Puis, une revue du développement clinique du riociguat permet au clinicien d'avoir une analyse du rapport bénéfice/risque de ce médicament pour la prise en charge de l'HTAP. Enfin, ce travail donne un exemple d'enregistrement d'un médicament orphelin aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

---

**MOTS CLÉS**

**HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE, MALADIE RARE, MEDICAMENT ORPHELIN, RIOCIGUAT, STIMULATEUR DE LA GUANYLATE CYCLASE SOLUBLE, ENREGISTREMENT**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT :** Mr Gaël GRIMANDI, Professeur, Praticien hospitalier, Laboratoire de Pharmacie Galénique et Industrielle

Faculté de Pharmacie, Université de Nantes

**ASSEESSEURS :** Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique

Faculté de Pharmacie, Université de Nantes

Mme Michèle GERMAN, Professeur d'Immunologie

Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud

---

Adresse de l'auteur : Camille Lavenant  
7 allée de la Planche  
44120 Vertou