



SSHP Newsletter

Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire

Hypertension pulmonaire associée à la pneumopathie interstitielle – une revue sur le diagnostic et les dernières stratégies de traitement

Léon Genecand, Julie Wacker, Ivan Guerreiro, Maurice Beghetti, Benoît Lechartier, Mona Lichtblau, Sabina Guler, Frédéric Lador, au nom de la SSHP.

L'hypertension pulmonaire (HTP) compliquant les pneumopathies interstitielles (PI) joue un rôle déterminant dans la charge symptomatique et le pronostic de ces patients. La prévalence de l'HTP varie selon les sous-groupes de PI et les degrés de sévérité. Le diagnostic de l'HTP associée à une PI (HTP-PI) est complexe en raison du chevauchement des symptômes et des signes cliniques tardifs.

Les options thérapeutiques pour l'HTP-PI sont limitées et devraient principalement cibler la maladie pulmonaire sous-jacente. Alors que la plupart des traitements spécifiques à l'HTP sont contre-indiqués dans l'HTP-PI, des preuves du bénéfice potentiel du tréprostinil inhalé ont émergé. Dans une étude de phase 3 et une analyse post-hoc de cette dernière, le tréprostinil inhalé a amélioré la capacité physique, réduit le risque d'aggravation clinique, diminué les taux de NT-proBNP et stabilisé la capacité vitale forcée (CVF). Les effets indésirables comprenaient la toux, les céphalées et l'irritation de la gorge. L'utilisation du tréprostinil inhalé nécessite une sélection stricte des patients, y compris une évaluation hémodynamique complète et des instructions spécifiques pour les patients sur les techniques d'inhalation, la titration de la dose et la gestion des effets indésirables. Bien que le tréprostinil inhalé ait été approuvé par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en 2021, son autorisation en Europe et en Suisse est en attente. Néanmoins, le tréprostinil est prometteur dans la prise en charge de l'HTP-PI.

Des méthodes d'administration alternatives, notamment les inhalateurs de poudre sèche et les formulations à libération prolongée, sont en cours d'évaluation et seront aussi brièvement abordées.

Introduction

Les pneumopathies interstitielles (PI) constituent un groupe hétérogène de maladies comprenant plus de 200 pathologies différentes caractérisées par des degrés variables d'inflammation et/ou de fibrose du parenchyme pulmonaire [1,2]. Les PI ont des étiologies diverses, incluant les maladies auto-immunes, les expositions (par ex. médicaments, pneumoconiose, pneumopathie d'hypersensibilité, radiations) et les maladies granulomateuses [3,4]. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente et rapidement progressive

de PI idiopathique [5-7]; son pronostic est sombre malgré le traitement [8]. Tandis que la FPI est le prototype des PI fibrosantes progressives, d'autres sous-types de PI peuvent également présenter un déclin rapide de la fonction pulmonaire et physique et un pronostic défavorable [9,10]. Les exacerbations aiguës et l'hypertension pulmonaire (HTP) sont d'autres facteurs systématiquement associés à un plus mauvais pronostic [11,12]. L'HTP associée à une PI (HTP-PI) fait partie du groupe 3 de la classification des HTP, qui englobe toutes les HTP associées à des maladies pulmonaires et/ou à l'hypoxie [12,13].

La prévalence exacte de l'HTP-PI reste inconnue. Dans la FPI, la prévalence de l'HTP varie de 8% à 14% au moment du diagnostic, de 29% à 77% au moment de l'évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire et est de l'ordre de 86% au moment de la transplantation pulmonaire [14]. Il a été démontré que l'HTP associée à la FPI s'accompagne d'une augmentation de la mortalité de 2 à 5 fois [15,16]. De ce fait, l'HTP est incluse dans les critères d'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire en cas de PI [17]. Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement approuvé pour l'HTP-PI [18-25]. Après de nombreuses années de résultats décevants dans ce domaine, l'étude INCREASE a démontré que le tréprostinil inhalé améliorait la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DM6), réduisait le taux de la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), réduisait la progression de la maladie et améliorait la fonction pulmonaire chez les patients atteints d'HTP-PI [26-28].

Diagnostic de l'HTP-PI

La suspicion d'une HTP repose typiquement sur une présentation clinique compatible et sur les résultats de l'échocardiographie transthoracique (ETT) [29]. La confirmation d'une HTP nécessite un cathétérisme cardiaque droit (CCD), qui ne doit être effectué que si la confirmation de l'HTP est susceptible d'entraîner une modification de la prise en charge du patient. L'émergence d'un traitement potentiel (tréprostinil inhalé) a ravivé l'intérêt pour le dépistage et le diagnostic de l'HTP chez les patients atteints de PI.

Le diagnostic de l'HTP-PI est particulièrement difficile. Les symptômes de la PI et de l'HTP se chevauchent souvent; par exemple, la dyspnée est fréquente dans les deux cas et n'est pas discriminante. Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite due à une HTP apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie. Néanmoins, par rapport aux patients souffrant d'une PI sans HTP, ceux souffrant d'une HTP-PI présentent généralement une hypoxémie plus importante, une désaturation au cours du test de marche de 6 minutes, une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) plus faible et des niveaux de NT-proBNP plus élevés. Il n'existe cependant pas de seuils spécifiques et validés pour guider le diagnostic de l'HTP-PI [30,32].

Même en cas de suspicion clinique d'HTP chez un patient souffrant d'une PI, les méthodes de dépistage permettant de déterminer quels patients devraient avoir un CCD ne sont pas optimales dans cette population.

L'ETT est la méthode non invasive de choix pour le diagnostic de l'HTP [12,33]. Cependant, il a été démontré qu'elle ne permettait pas d'obtenir un tracé doppler adéquat pour l'évaluation de la vitesse de régurgitation tricuspide chez jusqu'à 46% des patients souffrant d'une PI [35]. En outre, la précision diagnostique de l'ETT est moins bonne en cas de PI que dans les autres groupes d'HTP [34,35].

La tomographie par densité (TDM) thoracique semble être une stratégie intéressante de dépistage de l'HTP chez les patients atteints d'une PI, car elle est systématiquement accessible à tous les patients et a montré une sensibilité et spécificité élevées pour l'HTP chez les patients ne souffrant pas d'une PI [36,37]. Malheureusement, chez les patients atteints d'une PI fibrosante, le rapport entre le diamètre du tronc de l'artère pulmonaire et celui de l'aorte (TP/Ao) semble ni sensible, ni spécifique pour la présence d'une HTP, peut-être en raison de la fibrose qui entraîne

une distorsion du lit vasculaire pulmonaire [38]. Globalement, la TDM thoracique n'est pas fiable pour diagnostiquer ou exclure une HTP-PI.

L'imagerie par résonance magnétique pourrait être un outil diagnostique potentiellement utile pour l'HTP, mais son utilisation est actuellement limitée par sa disponibilité, la nécessité de recourir à des radiologues spécialisés, son coût et la rareté des études dans cette population. Cependant, cette technique d'imagerie non irradiante pourrait s'avérer utile, en particulier chez les patients ayant des fenêtres de mauvaise qualité à l'ETT et présentant une fibrose à la TDM thoracique.

En résumé, l'identification des patients souffrant d'une PI qui devraient subir un CCD reste difficile et la sélection est basée sur l'analyse combinée de l'examen clinique, du NT pro-BNP, de l'ECG, de l'ETT, des fonctions pulmonaires et de la TDM thoracique. Le Tableau 1 résume les

Tableau 1
Caractéristiques potentielles suspectes de l'hypertension pulmonaire dans le cadre d'une pneumopathie interstitielle liste non exhaustive [33,39]

Caractéristiques de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes et/ou signes disproportionnés par rapport à la gravité de la PI • Changements dans les symptômes/signes inexpliqués par la progression de la PI • PI nécessitant de l'oxygène • Maladie active rapidement progressive
Signes/symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Syncope • Turgescence jugulaire • Oedèmes périphériques • Ascites • Modification des bruits cardiaques, en particulier P2 ou S2 fort • Hépatomégalie • Vertiges • Palpitations
Désaturation/hypoxémie/O2 supplémentaire	<ul style="list-style-type: none"> • Désaturation disproportionnée par rapport à la charge de la PI • Aggravation de la désaturation/augmentation de l'O2 supplémentaire
TDM thoracique	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la taille du ventricule droit • Augmentation de la taille de l'artère pulmonaire • Augmentation du rapport artère pulmonaire/aorte (>1) • Aplatissement du septum • Augmentation de la taille des artères pulmonaires dans la périphérie pulmonaire
Taux de BNP et/ou de NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Taux élevés de BNP et/ou de NT-proBNP • Élévation des taux de BNP et/ou de NT-proBNP (tendances)
Tests fonctionnels pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration de la DLCO, en particulier avec une CVF stable, ou déclin rapide, ou <40%. • CVF/DLCO élevée
DM6	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration de la DM6, en particulier malgré une CVF stable

BNP: peptide natriurétique de type B; TDM: tomographie par densité; PI: pneumopathie interstitielle; DM6: distance parcourue au test de marche de 6 minutes; NT-proBNP: fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B; HTP: hypertension pulmonaire; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; CVF: capacité vitale forcée.

caractéristiques potentielles suspectes d'une HTP dans le cadre d'une PI. L'ETT reste l'outil de choix pour stratifier la probabilité d'une HTP en cas de suspicion clinique. Un algorithme diagnostique spécifique pour les HTP du groupe 3 a été déjà proposé [33].

Tableau 1. Caractéristiques potentielles suspectes de l'hypertension pulmonaire dans le cadre d'une pneumopathie interstitielle (liste non exhaustive) [33,39]

Option de traitement pour l'HTP-PI

La stratégie principale de prise en charge de l'HTP-PI consiste principalement en l'optimisation du traitement de la PI sous-jacente, ainsi que la prise en charge des symptômes et des comorbidités. Ces mesures comprennent la réhabilitation pulmonaire, l'oxygénothérapie à long terme et les médicaments immunosuppresseurs et/ou antifibrotiques appropriés [40].

L'utilisation de traitements spécifiques à l'HTP dans les HTP du groupe 3 est controversée et les décisions thérapeutiques ne devraient être prises que dans des centres spécialisés en HTP. Les études cliniques sur le traitement par vasodilatateurs pulmonaires dans l'HTP-FPI se sont révélées très décevantes [18-25], bien que des études récentes aient rouvert le débat [41,42]. Dans ce contexte, l'utilisation d'options thérapeutiques systémiques vasoactives spécifiques est contre-indiquée chez les patients atteints de PI et d'HTP non sévère [12]. L'ambrisentan et le riociguat sont spécifiquement contre-indiqués en raison de leurs effets néfastes dans les études contrôlées randomisées [23,24]. Sur la base de données observationnelles issues de registres, seuls les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE5i) pourraient être envisagés en cas de PI associée à une HTP sévère, définie par une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) >5 unités Wood (WU) [12,33]. En raison de preuves contradictoires et d'un rapport bénéfice/risque incertain, le traitement par PDE5i doit être limité à des patients sélectionnés après un processus de décision minutieux et individualisé dans des centres experts [12].

L'étude INCREASE a testé le tréprostinil inhalé dans l'HTP-PI et a montré des résultats positifs [26]. Par conséquent, ce traitement est devenu une nouvelle option thérapeutique pour des patients sélectionnés souffrant d'une PI et d'une HTP non sévère [12,33].

Tréprostinil inhalé et HTP-PI

L'étude INCREASE, une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 16 semaines, a recruté des patients adultes atteints d'HTP-PI, définie par TDM et CCD (pression artérielle pulmonaire moyenne [PAPm] ≥ 25 mm Hg, pression artérielle pulmonaire d'occlusion [PAPO] ≤ 15 mm Hg et RVP >3 WU) [26]. Les patients souffrant d'une PI associé aux connectivites devaient avoir une CVF <70% pour être éligibles à cette étude (afin d'éviter de recruter des patients avec HTP du groupe 1 probable/possible). L'intervention testée était le tréprostinil inhalé (Tyvaso®, United Therapeutics) à une concentration de 0,6 mg/mL administré par un nébuliseur à libération pulsée, avec une dose initiale de 3 bouffées (6 μ g par bouffée, soit un total de 18 μ g) quatre fois par jour. La dose a été progressivement augmentée (jusqu'à tous les 3 jours) avec un objectif de 9 bouffées quatre fois par jour et un maximum de 12 bouffées quatre fois par jour. Le tréprostinil inhalé a été comparé à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était la différence au niveau de la DM6 entre le début de l'étude et la Semaine 16. Les critères

d'évaluation secondaires comprenaient l'aggravation clinique, définie comme l'un des événements suivants: hospitalisation pour une indication cardiopulmonaire, diminution de la DM6 de plus de 15% par rapport à la valeur initiale directement liée à la maladie étudiée lors de deux visites consécutives à au moins 24 heures d'intervalle, décès toutes causes confondues ou transplantation pulmonaire.

Résultats

L'étude INCREASE a inclus 326 patients âgés en moyenne de 66,5 ans (extrêmes: 26-90), dont 46,9% étaient des femmes et 73% des personnes caucasiennes. La plupart des patients étaient sous oxygénothérapie (71,5%) et ne recevaient pas de traitement de fond antifibrotique (77,3%). Au départ, la DM6 moyenne était de 259,6 mètres et la RVP moyenne de 6,2 UW. Les principales étiologies de la PI sont présentées dans le Tableau 2. A la fois les formes fibrosantes et non fibrosantes de PI ont été incluses.

L'étude a démontré que le tréprostinil inhalé, comparé au placebo, améliorait la DM6 à 16 semaines, diminuait les niveaux de NT-proBNP et réduisait la survenue d'une aggravation clinique (définie comme le premier événement d'une liste d'événements potentiels). La réduction de l'aggravation clinique était principalement due à une diminution des hospitalisations pour des indications cardio-pulmonaires et à une baisse moins importante de la DM6. Il n'y a pas eu de changement

Tableau 2

Étiologies des PI incluses dans l'étude INCREASE

Causes de PI	
• Pneumopathie interstitielle idiopathique	146 (44,8%)
• Pneumopathie d'hypersensibilité chronique	19 (5,8%)
• Maladie pulmonaire professionnelle	6 (1,8%)
• Fibrose pulmonaire et emphysème combinés	82 (25,2%)
• Connectivites	72 (22,1%)
• Autres	1 (0,3%)
Pneumopathie interstitielle idiopathique	
• Fibrose pulmonaire idiopathique	92 (28,2%)
• Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique	37 (11,3%)
• Bronchiolite respiratoire associée à une PI	2 (0,6%)
• Pneumopathie interstitielle desquamative	1 (0,3%)
• Pneumopathie interstitielle aiguë	1 (0,3%)
• Pneumopathie interstitielle idiopathique non classée	13 (4%)

PI: pneumopathie interstitielle

Tableau 3
Principaux résultats de l'étude INCREASE

Critère d'évaluation	Tréprostiniil inhalé	Placebo	Effet du traitement (IC 95%)	Valeur P
Modification de la DM6 entre le début de l'étude et la Semaine 16	21,08 +/- 5,12	-10,04 +/- 5,12	31,12 +/- 7,25 (16,85–45,39) ¹	<0,001
Modification du NT-proBNP plasmatique entre le début de l'étude et la Semaine 16 (ratio par à la valeur initiale)	0,85 +/- 0,06	1,46 +/- 0,11	0,58 +/- 0,06 (0,47–0,72) ²	<0,001
Survenue d'une aggravation clinique – nombre (%)	37 (22,7%)	54 (33,1%)	0,61 (0,4–0,92) ³	0,04

Tableau 3. Résultats pour le critère d'évaluation primaire et les principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude INCREASE.

¹ Différence moyenne des moindres carrés entre les groupes.

² Ratio de traitement, c.-à-d. rapport entre les deux groupes de traitement.

³ Hazard ratio, c.-à-d. rapport de risque entre les deux groupes de traitement. DM6: distance parcourue au test de marche de 6 minutes; NT-proBNP: fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B; IC: intervalle de confiance.

significatif dans la mortalité toutes causes confondues. Les principaux résultats de l'étude INCREASE sont résumés dans le Tableau 3.

Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différence dans le produit distance-saturation à 16 semaines. En outre, aucune différence n'a été observée dans les relevés d'oxymétrie de pouls ou dans l'utilisation d'oxygène supplémentaire, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle le tréprostiniil inhalé ne semble pas exacerber l'inégalité ventilation/perfusion. Ce résultat est intéressant, car les inquiétudes concernant l'augmentation de l'inadéquation ventilation-perfusion sont courantes et compréhensibles avec les médicaments vasodilatateurs pulmonaires dans l'HTP-PI.

Effets indésirables du tréprostiniil inhalé

Dans l'étude INCREASE, les effets indésirables significatifs associés au tréprostiniil inhalé, par rapport au placebo, comprenaient la toux (43,6% contre 33,1%), les céphalées (27,6% contre 19,6%), l'irritation de la gorge (12,3% contre 3,7%) et la douleur oropharyngée (11,0% contre 2,5%). L'arrêt du tréprostiniil en raison d'effets indésirables était fréquent dans cette étude, mais pas plus qu'avec le placebo, survenant dans 47 cas sur 163 pour le tréprostiniil et dans 38 cas sur 163 pour le placebo.

Analyses post-hoc et étude d'extension de l'étude INCREASE

Dans une analyse post-hoc, il a été observé que les événements définissant

une progression de la maladie étaient significativement moins nombreux dans le groupe tréprostiniil que dans le groupe placebo à 16 semaines (55% contre 67%, $p=0,018$)^[28]. Contrairement à l'étude INCREASE, où chaque patient ne pouvait être enregistré que pour un seul événement d'aggravation clinique, cette analyse post-hoc a permis d'analyser les patients pour plusieurs événements liés à la progression de la maladie. Ces événements étaient définis comme une baisse >15% de la DM6, une exacerbation de la maladie pulmonaire sous-jacente, une hospitalisation pour une indication cardio-pulmonaire, une baisse $\geq 10\%$ de la CVF ou un décès au cours de la période d'étude de 16 semaines. Au total, 147 événements liés à la progression de la maladie ont été enregistrés. Les patients recevant du tréprostiniil inhalé, par rapport au groupe placebo, ont présenté moins de diminutions de la DM6 (45 contre 64), d'exacerbations de la maladie pulmonaire (48 contre 72), de baisse de la CVF (19 contre 33), d'hospitalisations pour une indication cardio-pulmonaire (23 contre 33). Le nombre de décès était similaire (10 contre 12). Moins de patients recevant le tréprostiniil inhalé ont présenté des événements de progression multiple par rapport à ceux recevant le placebo (35 contre 58; 22% contre 36%, $p=0,005$). Par conséquent, les patients recevant le tréprostiniil étaient moins susceptibles de voir leur maladie progresser davantage après un premier événement, justifiant ainsi la poursuite du traitement par tréprostiniil en dépit de la progression de la maladie dans la pratique clinique.

Une autre analyse post-hoc a indiqué que les patients sous tréprostiniil inhalé présentaient une augmentation globale de la CVF par rapport au groupe placebo (+44,4 ml) à 16 semaines^[27]. L'analyse en sous-groupes a montré que cet effet était le plus significatif dans la PI idiopathique (+108,2 ml [IC 95% 15,3–201 ml, $p=0,23$] à la Semaine 16) et dans la FPI (+168,5 ml [IC 95% 40,1–297 ml]). Cette différence était principalement due à une baisse de la CVF dans le groupe placebo, alors que cette dernière est restée relativement stable dans le sous-groupe traité par tréprostiniil inhalé. Cela a conduit à l'hypothèse que le tréprostiniil inhalé pourrait avoir des propriétés antifibrotiques. Cette hypothèse est actuellement testée dans le cadre d'études de réplication de phase 3, randomisées et contrôlées contre placebo (études Teton 1 et 2), qui prévoient de recruter des sujets atteints de FPI pour comparer le tréprostiniil inhalé à un placebo et évaluer la CVF à 52 semaines^[43].

L'étude d'extension ouverte de l'étude INCREASE (INCREASE OLE) a suivi 243 patients, tous recevant du tréprostiniil inhalé, pendant 108 semaines après la fin de la période initiale de 16 semaines de l'étude INCREASE ou jusqu'à ce que le traitement soit approuvé par la FDA^[44]. L'étude INCREASE OLE a démontré que la DM6 est restée stable durant jusqu'à 52 semaines chez les patients recevant du tréprostiniil. Cette observation pourrait être interprétée comme encourageante, étant donné que les patients atteints d'HTP-PI vivent typiquement un

déclin rapide de leur capacité physique. Cependant, contrairement à ce qui a été observé dans l'étude INCREASE, il n'y a pas eu d'amélioration nette de la DM6 pour le groupe de patients qui sont passés du placebo au tréprostinil. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène, notamment l'initiation plus tardive du traitement dans le processus pathologique de l'HTP-PI, les effets atténuants potentiels du tréprostinil face à une maladie plus avancée, et l'impact des restrictions de mobilité et de l'accessibilité limitée aux centres de réadaptation pendant la pandémie de COVID-19. Malgré ces hypothèses, l'absence d'amélioration après le passage du placebo au tréprostinil reste inquiétant et remet en question l'efficacité du tréprostinil chez certains patients. De plus, l'étude INCREASE OLE a révélé que chez les patients passant du placebo au tréprostinil inhalé, les taux de NT-proBNP ont diminué et la CVF a augmenté. Cette augmentation de la CVF est en opposition avec ce qui a été observé dans l'étude

INCREASE (stabilisation de la CVF dans le groupe de traitement). Diverses hypothèses sont possibles pour expliquer ce phénomène, notamment des effets antifibrotiques potentiels, une augmentation de la compliance pulmonaire, une amélioration du flux sanguin et une amélioration de la force des muscles respiratoires. De plus, les données d'oxygénation ont consolidé l'évidence que le tréprostinil inhalé n'aggravait pas l'inadéquation ventilation-perfusion.

Considérations pratiques concernant l'inhalation de tréprostinil en utilisant Tyvaso®:

Une revue consacrée spécifiquement à l'utilisation pratique du nébuliseur et à l'atténuation des effets indésirables a été publiée [45]. Les principales étapes sont résumées ci-dessous.

Technique d'inhalation: La technique diffère de celle d'un nébuliseur classique. Avec le dispositif Tyvaso®, les patients doivent prendre une inspiration

lente et complète d'une durée d'environ 3 secondes, puis expirer immédiatement (sans apnée) en retirant leur bouche de l'embout buccal. Chaque inspiration correspond à une dose de 6 µg de tréprostinil.

Période de titration: Le tréprostinil inhalé est initié à raison de 3 bouffées 4 fois par jour et augmenté progressivement jusqu'à un objectif de 9 à 12 bouffées 4 fois par jour. La dose maximale est de 12 bouffées 4 fois par jour. La dose peut être augmentée à raison d'une bouffée supplémentaire tous les 3-4 jours (bien qu'1 bouffée supplémentaire par semaine soit raisonnable et souvent pratiquée).

Préparation du nébuliseur:

1. Remplir la chambre à eau avec de l'eau distillée.
2. Insérer le gobelet à médicaments et ajouter tout le médicament dans le gobelet à médicaments.
3. Assembler le dispositif d'inhalation en commençant par le dôme et les filtres.
4. Fixer les filtres et l'embout buccal.
5. Inhaler le nombre de bouffées prévu.
6. Nettoyer et ranger l'appareil.

Atténuation des effets indésirables:

- Comme pour les autres médicaments à base de prostacycline, la plupart des effets indésirables systémiques (par ex. céphalées, vertiges) s'atténuent avec le temps; par conséquent, une titration lente est cruciale pour les patients en proie à ces effets indésirables.
- Pour les patients souffrant d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhées, la technique d'inhalation doit être revue. Certains patients dirigent par inadvertance le médicament sur leur langue et l'avalent ensuite. La correction de la technique d'inhalation résout ce problème dans la plupart des cas. Si les céphalées et la diarrhée persistent, le paracétamol et le lopéramide peuvent être utilisés pour soulager les symptômes. Si les nausées persistent, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau après l'inhalation.
- La toux, un effet indésirable courant de Tyvaso, s'améliore souvent en corrigeant la technique d'inhalation. En

Every single life motivates us, day after day, to give our best.



MSD is one of the world's leading research-based biopharmaceutical Companies with a history of over 125 years. Our mission is saving and improving lives.

Pulmonary hypertension is a rare chronic disease that is life-threatening if left untreated.

MSD is committed to people with **pulmonary hypertension**.



Please scan to learn more

cas de toux persistante, les stratégies dépendent des mécanismes sous-jacents suspectés. Les patients peuvent souffrir de bronchoconstriction/bronchospasme, qui réagit aux bronchodilatateurs à courte durée d'action. L'irritation de la gorge peut être soulagée par des remèdes comme le yaourt froid ou le miel, et des analgésiques locaux comme Mébucaine peuvent également aider dans certains cas.

- Une dyspnée légère et transitoire pendant l'inhalation est possible, en particulier lorsque le nombre de bouffées augmente. Cela est principalement dû au fait que les bouffées deviennent fatigantes pour certains patients. Dans ce cas, la dyspnée devrait s'atténuer rapidement dès que l'inhalation est interrompue. En cas d'aggravation persistante de la dyspnée, un bilan est généralement indiqué pour évaluer les modifications du statut volémique et de l'oxygénation.

Autres développements futurs et études en cours

Un inhalateur de poudre sèche (DPI) est en cours d'évaluation dans le cadre de l'HTP-PI (NCT05176951, NCT05649722). Le DPI pourrait être une option plus pratique pour certains patients, nécessitant un entretien moins long que le nébuliseur, ce qui pourrait améliorer l'observance du

traitement ^[46]. Une étude de phase 1 sur le tréprostiniil à libération prolongée (tréprostiniil palmitil en poudre pour inhalation) ne nécessitant qu'une inhalation par jour a été publiée, démontrant une bonne tolérance ^[47]. L'efficacité et la sécurité de doses plus élevées sur des populations plus grandes doivent être confirmées avant qu'une utilisation généralisée puisse être recommandée. Une autre option prometteuse pourrait être l'inhalation de tréprostiniil liposomal, qui est administré deux fois par jour au lieu de quatre. Cette option est actuellement testée dans l'HTP-PI et l'hypertension artérielle pulmonaire (NCT04691154).

Une aide pour le tréprostiniil inhalé, comprenant une liste de contrôle pour sélectionner le bon patient, prescrire, titrer et suivre les patients, a été proposée ^[48]. Elle pourrait être considérée comme un complément à l'évaluation clinique, en particulier lors de l'instauration de ce traitement, qui n'est pas encore approuvé en Europe.

À la suite de l'étude INCREASE, le tréprostiniil inhalé a été approuvé par la FDA en avril 2021 et est disponible dans le commerce. Le 16 mars 2022, l'Agence européenne des médicaments a désigné le tréprostiniil inhalé comme médicament orphelin pour le traitement de la FPI, ce qui a conduit à l'approbation de

l'utilisation du tréprostiniil inhalé dans l'étude Teton 2. Cependant, il n'est pas encore approuvé, disponible ou commercialisé en Europe pour le traitement de l'HTP-PI. Les nouvelles recommandations de 2022 sur l'HTP recommandent son utilisation avec une classe de recommandation IIb et un niveau de preuve B. Dans le contexte des preuves mentionnées ci-dessus, il est probable que le tréprostiniil inhalé devienne disponible en Europe et en Suisse à l'avenir et qu'il puisse être considéré comme un traitement potentiel pour l'HTP-PI.

Conclusions et perspectives

En résumé, l'HTP-PI représente un défi diagnostique et thérapeutique majeur. Les symptômes et les caractéristiques de l'HTP et de la PI se chevauchent, et l'ETT et la TDM présentent une précision diagnostique insatisfaisante. Par conséquent, le diagnostic repose sur une suspicion clinique (une addition de caractéristiques non spécifiques), des tests fonctionnels et une imagerie non invasive avant la confirmation par le CCD. La plupart des traitements spécifiques à l'HTP sont contre-indiqués en cas d'HTP-PI. Cependant, le tréprostiniil inhalé pourrait représenter une option thérapeutique prometteuse. Sa prescription et son suivi doivent être limités à un centre expert en HTP, après une évaluation complète.

Références disponibles sur www.sgph.ch/fr/newsletter.html

Sponsors

Avec l'aimable soutien de Gebro Pharma AG, MSD Merck Sharp & Dohme AG et Orpha Swiss GmbH. Les sponsors n'ont pas d'influence sur le contenu de la publication.

