

# Nova Retard: Bosentan

Robert Thurnheer

Abteilung Pneumologie, Kantonsspital Münsterlingen

## Indications et espérances lors de l'admission sur le marché

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie chronique potentiellement fatale, qui est associée à un pronostic défavorable. Il a été rapporté que la durée de survie moyenne était de 2,8 ans après la pose du diagnostic.

L'endothéline (ET), un neuropeptide qui a un effet vasoconstricteur puissant et dont les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas d'HTAP, se lie à deux isoformes (A et B) de récepteurs localisés sur les cellules musculaires lisses vasculaires. L'antagoniste mixte des deux récepteurs de l'endothéline bosentan<sup>1</sup> bloque cet effet. Le médicament a été approuvé en novembre 2001 par l'autorité américaine du médicament FDA en tant que premier représentant de cette nouvelle classe thérapeutique pour le traitement de l'HTAP sévère (classes fonctionnelles III et IV de l'OMS). La classification de l'HTAP en formes primaires et secondaires qui était en vigueur à l'époque a entre-temps été révisée. Elle a aujourd'hui été remplacée par six groupes nosologiques; les patients chez lesquels le médicament avait initialement été évalué appartenaient au groupe 1 actuel.

L'efficacité du bosentan a été prouvée dans deux études, une grande et une petite, qui ont été publiées dans les journaux «Lancet» et «New England Journal of Medicine» [1, 2]; ces études ont en effet montré que le bosentan résultait en des améliorations significatives au niveau de différents paramètres d'évaluation, comme la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DTM6), le score de dyspnée mesuré au moyen de l'échelle de BORG, la durée jusqu'à détérioration clinique (mesurée par une combinaison de plusieurs paramètres incluant stades NYHA, hospitalisations liées à la maladie, nécessité d'un changement de traitement, transplantation pulmonaire et décès).

Des études comparatives avec des traitements déjà disponibles comme les inhibiteurs calciques ou les analogues de la prostacycline n'avaient pas été réalisées à cette époque. En raison de la rareté de la maladie, l'initiation d'un traitement avec cette nouvelle substance était initialement uniquement recommandée après concertation avec des spécialistes du domaine et après pose minutieuse du diagnostic par mesure de la pression artérielle pulmonaire par cathétérisme cardiaque droit et recherche méticuleuse des causes.

## Expérience acquise

Au cours des années suivantes, le bosentan a également été évalué dans le traitement des formes plus légères

d'HTAP (classe OMS II), avec des résultats concluants. Le bénéfice léger au niveau de la DTM6 (+11,2 vs -7,9 m) devait être interprété en gardant à l'esprit que le seul fait d'obtenir une stabilisation de la maladie pouvait déjà être considéré comme un succès et que seuls 3 vs 14% (NNT = 9) des patients ayant reçu la substance active ont présenté une détérioration clinique au cours des 32 semaines de l'étude [3]. Ainsi, dans les recommandations thérapeutiques, le bosentan bénéficie aujourd'hui d'un niveau de preuve I-A pour le traitement des HTAP de classes OMS II et III et d'un niveau de preuve IIA-C pour la classe IV.

En raison de son administration simple par voie orale, le bosentan a dans de nombreux cas détrôné en tant que traitement de première intention les prostacyclines inhalées comme l'iloprost, qui doit être inhalé six à neuf fois par jour. Dans la pratique clinique, le problème le plus fréquemment rencontré avec le bosentan est une hépatotoxicité (~10%), qui impose une mesure des transaminases avant le début du traitement, puis à des intervalles mensuels.

Par ailleurs, le cathétérisme cardiaque droit et le test de vasoréactivité sont des examens qui continuent à être réalisés, avec la possibilité dans de rares cas d'initier un traitement par inhibiteurs calciques. Ainsi, il est possible de limiter l'instauration non contrôlée de la substance onéreuse bosentan, avant tout en cas d'hypertension pulmonaire associée à une insuffisance cardiaque gauche (groupe 2), qui est beaucoup plus fréquente. De même, pour les hypoxémies provoquées par des maladies pulmonaires (groupe 3), la maladie sous-jacente doit d'abord être traitée. En revanche, dans le cas de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPEC, groupe 4), des données démontrant l'efficacité du bosentan chez des patients sélectionnés sont disponibles. Curieusement, cette maladie partage des caractéristiques histopathologiques similaires avec les «formes primaires», notamment des altérations et un mode de vasoréactivité comparables, laissant supposer une «parenté physiopathologique» des groupes 1 et 4. Certaines assurances sont également disposées à prendre en charge les frais liés à un traitement par bosentan dans cette indication, particulièrement en cas de limitation physique sévère avec impossibilité de pratiquer une thrombendarterectomie.

Les tentatives d'étendre la liste des indications à d'autres maladies comme la BPCO, la fibrose pulmonaire et l'in-

Dans la rubrique «Nova Retard», des médicaments sont commentés quelques années après leur admission sur le marché.

1 Nom commercial: Tracleer®.

suffisance cardiaque gauche n'ont pour le moment pas connu un grand succès clinique malgré des approches intéressantes sur le plan physiopathologique et des études d'envergure bien conçues. Néanmoins, la substance a fait preuve d'une excellente efficacité contre la survenue d'ulcères touchant les extrémités des doigts en cas de sclérodémie systémique.

### Situation actuelle et perspectives

Aucune étude contrôlée contre placebo ayant évalué l'allongement de la survie dans l'HTAP n'a été conduite et une telle étude n'est aujourd'hui plus concevable pour des raisons éthiques. La comparaison avec des données publiées laisse néanmoins supposer un gain considérable de durée de vie avec le bosentan et/ou d'autres nouveaux médicaments et avec leur utilisation combinée. Dans la mesure où aucune substance isolée n'avait jusqu'alors permis de contrôler suffisamment l'HTAP et où, mise à part l'endothéline, d'autres facteurs comme

**Le bosentan a considérablement amélioré les performances physiques, la qualité de vie et le pronostic des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.**

les vasodilatateurs prostacycline et NO (monoxyde d'azote) ainsi que des facteurs de croissance cellulaire jouent certainement un rôle, les études évaluant des traitements combinés, notamment par prostanoïdes et inhibiteurs de la phosphodiesterase, constituaient une suite logique. Pour certaines associations médicamenteuses, de petites études contrôlées contre placebo réalisées dans différentes indications ont presque sans exception montré des bénéfices au niveau de paramètres comme le score de dyspnée, la DTM6, l'hémodynamique pulmonaire, la classe fonctionnelle

OMS, etc. chez les patients traités par association médicamenteuse. Le moment optimal d'initiation du traitement combiné et du traitement individuel ciblé («targeted») fait et fera l'objet d'études.

Dans l'ensemble, le traitement de l'HTAP par bosentan est efficace et sûr. Le bosentan a considérablement amélioré les performances physiques, la qualité de vie et le pronostic des patients atteints d'HTAP. Pour le moment, le bosentan devrait uniquement être administré en cas d'HTAP (= groupe 1) et éventuellement en cas d'hypertonie pulmonaire chronique thromboembolique (groupe 4); il est essentiel de contrôler mensuellement les transaminases et les interactions avec d'autres médicaments devraient être surveillées.

Il est possible que des antagonistes de l'endothéline plus sélectifs viennent élargir le spectre d'utilisation de cette classe thérapeutique à l'avenir, par ex. dans le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche.

---

#### Correspondance:

Prof. Robert Thurnheer  
Co-Chefarzt Innere Medizin  
Leiter Pneumologie  
Kantonsspital  
Postfach  
CH-8596 Münsterlingen  
[robert.thurnheer@stgag.ch](mailto:robert.thurnheer@stgag.ch)

---

#### Références

- 1 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119–23.
- 2 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346:896–903.
- 3 Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, et al. Treatment of Patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093–100.