

L'article du mois :

La combinaison Ambrisentan et Tadalafil dans l'HTAP associée à la sclérodémie.

Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, Tedford RJ, Hulme OL, Houston T, Pisanello C, Sato T, Pullins EH, Corona-Villalobos CP, Zimmerman SL, Gashouta MA, Minai OA, Torres F, Girgis RE, Chin K, Mathai SC. Ambrisentan and Tadalafil Up-front Combination Therapy in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Nov 1;192(9):1102-10.

Analyse : Pr Yannick Allanore, Rhumatologie, Hôpital Cochin, Paris.

HYPOTHESE DE TRAVAIL :

Si des progrès thérapeutiques ont été obtenus dans le domaine de l'HTAP, il faut noter qu'il existe une hétérogénéité dans la réponse aux nouveaux traitements. Parmi les maladies associées, le groupe avec SSc et HTAP est probablement celui dans lequel la réponse au traitement est la moins bonne. Les auteurs ont proposé d'étudier une combinaison de traitement, c'est à dire l'association de 2 médicaments de classe différente chez des patients avec SSc-HTAP et vierges de traitement avant l'étude. Le choix s'est porté sur l'association Ambrisentan (bloqueur sélectif de l'endothéline) et Tadalafil (inhibiteur de phosphodiesterase). L'étude était une étude ouverte (pas de randomisation, pas de groupe placebo) d'une durée de 36 semaines, menée aux Etats-Unis, avec comme critère de jugement les résistances pulmonaires mesurées lors d'un cathétérisme et la masse du ventricule droit mesurée en IRM (qui est la cavité cardiaque sur laquelle retentit en priorité l'HTAP en raison de l'augmentation de pression dans la circulation pulmonaire). Le traitement était proposé au départ avec 5 mg d'Ambrisentan et 20 mg de Tadalafil avec proposition d'augmentation après 4 semaines à 10 mg/j d'Ambrisentan et 40 mg/j de Tadalafil.

METHODES ET RESULTATS :

42 patients ont été évalués et finalement 25 ont été inclus avec un seul malade parmi les 25 ayant du interrompre l'étude avant son terme. La grande majorité des malades appartenait au sous-type cutané limité et était en classe de dyspnée II et III. Finalement 21/24 patients prenaient le traitement à pleine dose en fin d'étude. Les effets secondaires étaient des oedèmes (29%), une congestion nasale (16%), des céphalées (29%) et parfois des signes digestifs. A la fin des 36 semaines, les 2 critères principaux étaient atteints avec une réduction des résistances de 55% en moyenne (tous les patients avaient une baisse de plus de 20%) et une diminution de masse du ventricule droit de 14% (15/24 avaient une baisse de la masse de plus de 10%). D'autres marqueurs hémodynamiques étaient améliorés ainsi que le test de marche, les biomarqueurs cardiaques, les classes de dyspnée et la qualité de vie mesurée par le SF36.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES :

Cette étude s'inscrit dans la démarche actuelle d'évaluation des combinaisons d'emblée de traitements dans l'HTAP et elle est complémentaire de l'étude AMBITION qui a montré un bénéfice clinique (moins d'évènements cliniques dont moins d'hospitalisation signifiant une moindre progression de la maladie) à cette même combinaison dans une grande étude incluant différentes formes d'HTAP. Ici, la limite est l'absence de groupe contrôle mais les critères choisis étaient robustes et leurs changements sont de grande amplitude. Il faut noter aussi la relative bonne tolérance alors que la SSc est connue pour être associée non seulement à moins d'efficacité mais aussi à une tolérance moins bonne.

En conclusion, cette étude rejoint les travaux récents qui tendent à montrer l'intérêt des combinaisons de traitement données d'emblée, ici Ambrisentan et Sildenafil, dans les HTAP y compris l'HTAP associée à la SSc.

