

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline : leur place dans les maladies pulmonaires

S. Boniface, M. Reynaud-Gaubert

Résumé

Introduction La mise en évidence du rôle clé de l'endothéline-1 dans la physiopathologie des affections de l'endothélium et en particulier dans l'hypertension artérielle pulmonaire a ouvert la voie au développement des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) et explique la place phare qui leur est désormais donnée dans la pharmacopée de cette pathologie.

État des connaissances Trois molécules sont actuellement disponibles en France dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (bosentan, sitaxentan, ambrisentan), et les données nombreuses de la littérature permettent de préciser leurs mécanismes d'action intimes.

Perspectives À côté de sa principale action vasoconstrictrice, l'endothéline-1 possède des propriétés promitogène et antiapoptotique, qui font des ARE des molécules innovantes potentiellement intéressantes dans certaines pathologies pulmonaires comme la fibrose pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite, même si les premiers résultats thérapeutiques publiés restent encore controversés.

Conclusion Les ARE jouent un rôle majeur en pathologie vasculaire pulmonaire. D'autres molécules, encore à l'étude, pourraient s'avérer utiles dans la prise en charge des pneumopathies infiltrantes pulmonaires.

Mots-clés : Hypertension artérielle pulmonaire • Antagoniste des récepteurs de l'endothéline • Bosentan • Ambrisentan • Sitaxentan • Fibrose pulmonaire.

Service de Pneumologie, Pôle Cardio-vasculaire et thoracique, CHU Sainte Marguerite, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

Correspondance : S. Boniface
Service de Pneumologie, CHU Sainte Marguerite,
270 boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille.
stephanie.boniface@ap-hm.fr

Réception version princeps à la Revue : 02.03.2009.
Demande de réponse aux auteurs : 06.04.2009.
Réception réponse des auteurs : 02.03.2009.
Acceptation définitive : 02.07.2009.

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 1075-90

Endothelin receptor antagonists – their role in pulmonary medicine

S. Boniface, M. Reynaud-Gaubert

Summary

Introduction There has been an explosion of interest in the biology of endothelin-1 in endothelium disease's physiopathology and in particular pulmonary arterial hypertension (PAH). This interest led up to the development of endothelin-receptor antagonists (ERA) drugs as major therapy for advanced PAH.

State of the art Three active ERA drugs (bosentan, sitaxentan, ambrisentan) are nowadays approved for the treatment of PAH. Several randomised clinical trials have demonstrated their efficacy and safety in such domain.

Perspectives and conclusion Besides its vasoconstrictive effect, endothelin-1 (ET-1) plays a pivotal role on cell proliferation and apoptosis. ET-1 is a particularly interesting molecule linking idiopathic pulmonary fibrosis or systemic sclerosis, although preliminary results are still insufficient or controversial to conclude.

Conclusion The role of endothelin-1 in the pathogenesis of fibrosis and angiogenesis needs to be clarified and the interest of ERA in the diseases in which such injuries are preponderant might be demonstrated by further clinical trials.

Key-words: Pulmonary arterial hypertension • Endothelin-receptor antagonists • Bosentan • Ambrisentan • Sitaxentan • Pulmonary fibrosis.

Introduction

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide produit par les cellules endothéliales découvert en 1988 par Yanagisawa et coll. [1]. L'identification de ses propriétés vasomodulatrices et de son rôle dans le remodelage vasculaire pulmonaire ont fait de l'ET-1 un médiateur considéré comme majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [2], et des antagonistes des récepteurs de l'ET-1 (ARE) des molécules incontournables dans l'arsenal thérapeutique de l'HTAP [3, 4]. Depuis la commercialisation du premier ARE (bosentan), d'autres antagonistes ont été développés et autorisés dans cette indication thérapeutique [5]. Par ailleurs, à côté de son action vasomodulatrice, l'ET-1 joue également un rôle dans les processus de différenciation, de prolifération et d'apoptose cellulaires [6], conférant aux ARE un intérêt thérapeutique potentiel dans d'autres pathologies.

Dans cette revue, nous rappellerons tout d'abord les propriétés biologiques et le mécanisme d'action de l'endothéline et des ARE. Seront ensuite rapportés les principaux résultats obtenus avec les ARE dans l'HTAP puis les perspectives thérapeutiques dans d'autres pathologies pulmonaires, en premier lieu desquelles figure la fibrose pulmonaire.

Le système endothéline

L'endothéline (ET) est un peptide comportant 21 acides aminés et deux liens disulfites [1]. La production d'ET, régulée génétiquement, provient d'un précurseur inactif, la pré-pro-ET, qui est ensuite clivé en un intermédiaire biologique, la big-ET, sous l'effet d'une métalloprotéinase : l'enzyme de conversion de l'endothéline [6]. Trois isoformes de l'ET existent, l'ET-1,-2 et -3, de structure similaire, mais provenant d'un gène distinct. L'ET-1 est la plus largement distribuée dans l'organisme, et la plus impliquée dans l'HTAP. Les ET sont produites principalement par les cellules endothéliales, mais également par d'autres éléments cellulaires (cellules épithéliales ou musculaires lisses, cardiomyocytes, fibroblastes, macrophages, kératinocytes) [7]. Dans les conditions physiologiques, l'hypoxie entraîne la production et le relargage de l'ET principalement au pôle basal des cellules endothéliales. Cette production d'ET est donc dirigée principalement vers les tissus avec une faible quantité circulante, d'où son rôle essentiellement paracrine et autocrine [8]. Le métabolisme de l'ET est encore incomplètement connu, mais il semblerait que le poumon soit le site principal de production. La production tissulaire d'ET est augmentée dans certaines situations pathologiques telles que l'HTAP, où il a été montré une élévation de l'ET-1 plasmatique [9]. Les endothélines exercent leur action *via*

la stimulation de deux types de récepteurs A et B, appelés ETA et ETB (fig. 1) [7, 10]. L'ET-1 a une affinité pour l'ETA cent fois supérieure aux autres isoformes, tandis que l'affinité pour l'ETB est comparable entre les trois isoformes. Les récepteurs de l'ET appartiennent à la super-famille des récepteurs couplés aux protéines G, responsables de l'activation de la phospholipase C, de l'augmentation du calcium intracellulaire et de l'activation de la protéine kinase C (fig. 2) [7, 11]. Ils favorisent également le relargage de l'acide arachidonique *via* l'activation de la phospholipase A2 et augmentent l'activité mitogénique de certains types cellulaires tels les cellules musculaires lisses et les fibroblastes [7].

Dans les artères pulmonaires, les ETA et ETB sont exprimés par les cellules musculaires lisses mais seuls les ETB sont présents au niveau des cellules endothéliales [12]. Par ailleurs, les ETB seraient plus exprimés que les ETA au niveau des artères pulmonaires distales que proximales [13]. Ainsi l'activation simultanée des ETA et ETB induit une vasoconstriction médiée par une prolifération des cellules musculaires et des fibroblastes qui participerait au remodelage vasculaire [13], alors que l'activation isolée des ETB entraîne plutôt une vasodilatation *via* la libération de substances telles l'oxyde nitrique et la prostacycline [14]. Les ETB participeraient également à la régulation apoptotique endothéliale en la limitant et à l'augmentation de la clairance de l'ET-1 [7, 15]. Enfin, ils inhiberaient l'enzyme de conversion de l'ET, nécessaire à la production de l'ET-1 mature [6].

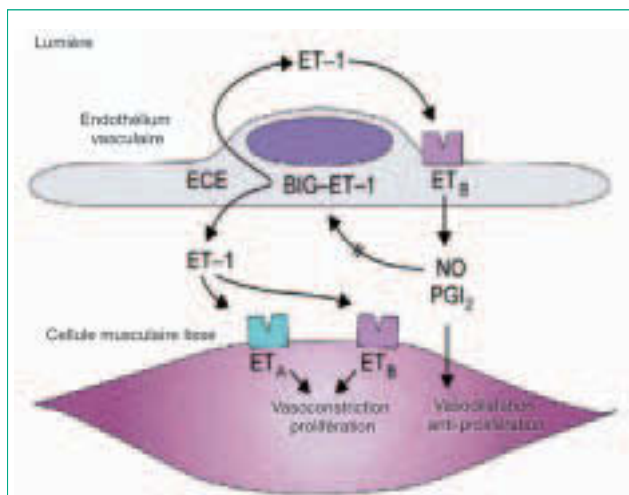


Fig. 1. Représentation schématique du système endothéline dans les artères pulmonaires. Interactions de l'endothéline -1 sur les cellules endothéliales et des récepteurs ETA et ETB sur les cellules musculaires [10].

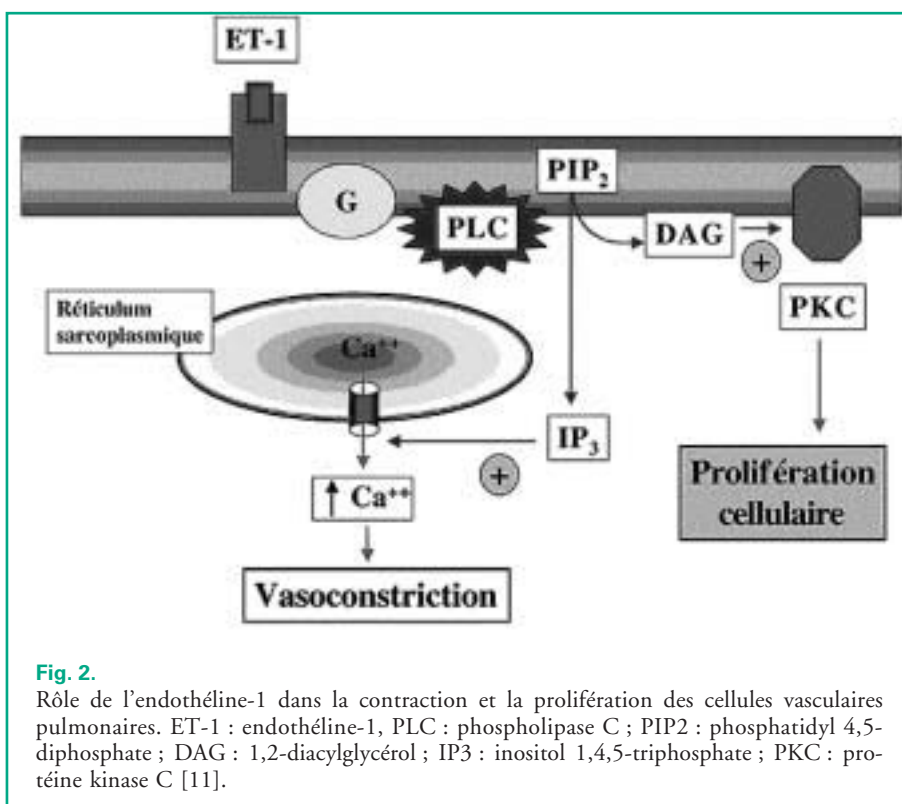
Il existe probablement une interaction entre les récepteurs ETA et ETB qui se comporteraient alors comme un hétérodimère régulant l'effet vasomodulateur de l'ET-1 [13, 16]. Réciproquement, un taux élevé d'ET-1 aurait un impact négatif sur l'expression des récepteurs, en particulier des ETA [16]. Dans certains états pathologiques tels que la sclérodémie systémique, la supériorité de l'effet constricteur et promitogène de l'ETA *in vitro* par rapport à l'ETB [17], n'est pas régulièrement retrouvée *in vivo* [18]. Enfin, chez les patients atteints d'HTAP, il existerait une expression et une fonctionnalité accrues des ETB au niveau des cellules musculaires lisses, mais ce résultat reste controversé [13, 19]. Ainsi l'action respective des récepteurs de l'ET et les voies de signalisation entre eux et avec leur ligand sont complexes et les conséquences physiopathologiques sont encore mal définies.

Les ARE ont une sélectivité différente vis-à-vis des ETA et ETB. Le bosentan est un antagoniste mixte des ETA et des ETB, tandis que le sitaxentan et l'ambrisentan, dits « sélectifs », ont *in vitro*, une action anti-ETA prédominante. L'impact potentiel de cette sélectivité anti-ETA reste cependant à démontrer en pratique clinique [4, 20, 21].

- **L'endothéline-1 est synthétisée essentiellement par les cellules endothéliales, sous l'effet de l'hypoxie.**
- **Elle est synthétisée essentiellement au niveau pulmonaire, et sa production tissulaire augmente en cas d'HTAP.**
- **Les endothélines agissent *via* la stimulation de deux types de récepteurs A et B, appelés ETA et ETB.**
- **L'activation simultanée des ETA et ETB induit une vasoconstriction médiée par une prolifération des cellules musculaires et des fibroblastes, alors que l'activation isolée des ETB entraîne plutôt une vasodilatation *via* la libération de substances telles l'oxyde nitrique et la prostacycline.**
- **Il existerait une interaction entre les récepteurs ETA et ETB qui se comporteraient alors comme un hétérodimère régulant l'effet vasomodulateur de l'ET-1.**

Les ARE dans L'HTAP

L'HTAP est une maladie rare et sévère, caractérisée par un remodelage progressif des artères pulmonaires lié à une fibroprolifération intimale et médiale de la paroi vasculaire, responsable d'une réduction de calibre de la lumière artérielle, parfois aggravée par une oblitération crurorique, entraînant une élévation permanente des résistances et des pressions artérielles pulmonaires. L'HTAP est favorisée et entretenue par un dysfonctionnement endothélial associé à des anomalies musculaires lisses dans un contexte de prédis-



formes galéniques. Des analogues de la prostacycline ont ainsi fait leur apparition, tels que l'iloprost en inhalation ou le treprostinil sous-cutané et il existe trois ARE actifs par voie orale. Cependant, des effets indésirables propres à chaque molécule et le recul encore insuffisant, en font, pour l'heure, des indications de recours [22]. Le bénéfice clinique et la facilité de la voie orale des ARE, ont assez rapidement imposé ces molécules dans l'arsenal thérapeutique de l'HTAP. La pharmacopée orale s'est ensuite enrichie des inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (citrate de sildenafil, tadalafil), de mécanisme d'action différent mais complémentaire des précédents, permettant ainsi des alternatives et/ou des associations thérapeutiques en cas d'échec d'une monothérapie [2]. Les recommandations thérapeutiques actuelles reposent sur un algorithme décisionnel basé sur la classe fonctionnelle NYHA de l'HTAP [5].

position génétique et/ou environnemental pas toujours identifié [2, 22].

L'HTAP se définit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 15 mmHg [2]. La classification étiologique des HTAP actuellement utilisée est celle de Venise (2003), dans l'attente de la publication très prochaine de celle de Dana Point dont la conférence s'est tenue en 2008 [23]. Le groupe I de classification de Venise, qui regroupe les HTAP précapillaires, comprend cinq entités nosologiques : l'HTAP idiopathique, l'HTAP familiale et l'HTAP associée à différentes pathologies telles les connectivites, les cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche, l'hypertension portale, l'infection par le VIH, la prise de toxiques ou d'anorexigènes, et plus récemment la maladie veino-occlusive et l'hémangiomasose capillaire pulmonaire.

Avant l'avènement de la prostacycline en 1996, la médiane de survie était inférieure à deux ans à partir du diagnostic [24]. Même si plus de dix ans plus tard, la prostacycline demeure encore le traitement de référence des formes les plus évoluées de la maladie, les lourdes contraintes liées à l'administration intraveineuse continue et aux effets secondaires marqués, ont ouvert la voie au développement de nouvelles molécules et de nouvelles

• **Trois ARE sont actuellement disponibles en France par voie orale. Le volume des publications et le recul des études sont liés à la date de leur disponibilité respective.**

• **L'HTAP est une maladie rare et sévère, caractérisée par une fibroprolifération intimale et médiale de la paroi vasculaire, responsable d'une réduction du diamètre artériel, parfois aggravée par une oblitération crurorique, entraînant une élévation permanente des résistances et des pressions artérielles pulmonaires.**

• **La prostacycline reste le traitement de référence des formes évoluées de la maladie, mais ses lourdes contraintes liées à l'administration intraveineuse continue et ses effets secondaires marqués ont ouvert la voie au développement de nouvelles molécules et de nouvelles formes galéniques.**

Le bosentan

Premier des ARE commercialisé, le bosentan (Tracleer®, Actelion) a fait l'objet de nombreuses publications depuis l'étude de référence [25]. Il a été approuvé en 2001 aux États-Unis et au Canada par la FDA dans la prise en charge de l'HTAP de classe fonctionnelle NYHA III et IV. Il a été disponible en France en 2001 en Autorisation Temporaire

d'Utilisation jusqu'à l'obtention en 2002 de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'HTAP classe fonctionnelle NYHA III [26]. Une extension d'AMM a été obtenue en 2007 pour l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales, et en 2008 pour la prévention des ulcères digitaux associés à la sclérodémie et ce indépendamment de la présence d'une HTAP.

Données pharmacologiques

Le bosentan est un antagoniste hautement spécifique de l'ET-1. Bien qu'il existe une affinité préférentielle de la molécule pour l'ETA, celle-ci est considérée comme un antagoniste mixte des récepteurs de l'ET-1.

Pharmacocinétique

Le traitement est initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, et est ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. La demi-vie de la molécule est d'environ 7 heures avec une biodisponibilité orale de 50 % [27]. Compte tenu de la potentielle hépatotoxicité liée à la classe thérapeutique, et d'une toxicité, dose dépendante de cette molécule une surveillance biologique mensuelle des transaminases est préconisée. Il n'existe pas de contre-indication d'emploi ni d'adaptation posologique en présence d'une hépatopathie légère (classe A *Child-Pugh*), mais le bosentan n'est pas recommandé en cas d'atteinte hépatique plus sévère [28]. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance rénale [29].

Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du bosentan est médié par le cytochrome P450 (CP450), en particulier ses isoenzymes CYP2C9 et 3A4, expliquant ainsi les interactions potentielles avec certains inducteurs enzymatiques tels que les anticoagulants oraux. La co-administration du bosentan avec la warfarine ne nécessite pas, en principe, d'ajustement thérapeutique, même si une surveillance accrue de l'INR est préconisée [25, 26, 30]. Les résultats sont similaires pour la digoxine [31].

En raison du risque considérable d'aggravation de l'HTAP lors d'une grossesse, une contraception efficace est fortement recommandée [32]. Concernant le bosentan, les œstrogénostatifs sont contre-indiqués du fait d'une diminution de leur efficacité et du risque de tératogénicité [33].

Données cliniques

Du fait d'un nombre important de publications, seules les études randomisées contrôlées seront discutées. Les principales études sont rapportées dans le *tableau I*.

Efficacité et tolérance

La première étude clinique publiée était une étude de phase II, multicentrique, randomisée contre placebo, et por-

taut sur 32 patients atteints d'HTAP idiopathique (n = 27) ou associée à une sclérodémie (n = 5) [25], en classe fonctionnelle NYHA III à l'inclusion, traités pendant 12 semaines. Le critère principal d'évaluation était la tolérance à l'effort estimée par le test de marche de 6 minutes (TM6) dont la valeur moyenne à l'inclusion était de 355 (\pm 82 m) et de 390 (\pm 86 m) respectivement pour le groupe placebo et le groupe traité. Les critères secondaires étaient hémodynamiques (index cardiaque (IC) ; résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ; PAPm ; pression auriculaire droite, (POD)) et fonctionnels (échelle de Borg, stade NYHA). Les valeurs moyennes de ces paramètres à l'inclusion étaient respectivement pour le groupe placebo et le groupe traité : 2,5 (\pm 1,0) et 2,4 (\pm 0,7) L. min⁻¹m⁻² pour l'IC, 942 (\pm 430) et 896 (\pm 425) dyne.s.cm⁻⁵ pour les RVP et 56 (\pm 10) et 54 (\pm 13) mmHg pour les PAP. À la fin de l'étude, tous les critères étaient améliorés dans le groupe bosentan : gain de 70 m au TM6 dès la 8^e semaine, augmentation de l'IC de 1 L min⁻¹m⁻², RVP diminuées de 223 dyne.s.cm⁻⁵. En ce qui concerne le stade NYHA, 49 % des patients sous bosentan passaient d'une classe fonctionnelle NYHA III à II 51 % restaient en stade III, et aucun n'évoluait en classe fonctionnelle IV. L'extension de l'étude en ouvert à 28 semaines montrait un maintien du bénéfice clinique et fonctionnel à 12 mois tandis que l'amélioration hémodynamique n'était maintenue que pour les RVP [40].

L'étude contrôlée de phase III qui lui a succédé (BREATHE-1, *Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy*) a évalué l'efficacité du bosentan (2 bras, 125 et 250 mg) versus placebo chez 213 patients atteints d'HTAP idiopathique (70 %) ou associée à une connectivite sur 16 semaines [26]. Les critères d'évaluation étaient comparables à ceux de l'étude précédente, mais il n'y avait pas de contrôle hémodynamique à 16 semaines. Il existait une amélioration significative de tous les critères évalués dans les deux groupes traités. La toxicité hépatique, retrouvée dans 9 % des cas, était dose-dépendante avec une nette prévalence dans le groupe 250 mg par rapport au groupe 125 mg, nécessitant l'interruption du traitement dans trois cas. Un programme de surveillance multicentrique post-AMM conduit par l'Agence européenne du médicament sur une période de 30 mois qui a inclus environ 5 000 patients, soit 79 % des patients traités en Europe, a montré une incidence annuelle d'augmentation des transaminases à 10,1 %, avec la nécessité d'interrompre le bosentan dans 3,2 % des cas [41]. Les études ultérieures ont confirmé cette incidence.

Impact à long terme

Une étude d'extension en ouvert des deux essais précédents [25, 26] a permis d'évaluer la survie sous traitement chez 169 patients sur une période allant jusqu'à trois ans [42]. Un traitement additif spécifique de l'HTAP était autorisé selon l'état clinique jugé par l'investigateur. Seulement 39 patients ont eu recours à un traitement additionnel au

Tableau I. Principales études menées sur le bosentan dans l'HTAP.								
Étude	Design	Nbre patients	Traitement	Stade NYHA initial	Résultat critère I	Résultat hémodynamique	Autres critères	Tolérance hépatique
Channick 2001 [25]	R, DA, PC 12 S	32 adultes HTAPi, c	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j	III (100 %)	+ 70 m du M6WT	↑ IC ↓ RVP ↓ POD, PAPm	NYHA classe II (47 %) classe IV (0 %)	↑ transitoire transaminases (10 %)
Rubin 2002 [26] BREATHE-1	R, DA, PC 16 S	213 adultes HTAPi, c	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j ou 250 mg × 2/j	III (86,3 %) IV (75 %)	+ 44 m du M6WT	NR	NYHA classe II (34 %) classe I (3 %)	↑ transaminases (9 %) dose dépendante
Humbert 2004 [34] BREATHE-2	R, DA, PC 16 S	33 adultes HTAPi, c	Epoprostenol avec 62,5 mg × 2/j puis 125 mg × 2/j	III (75,7 %) IV (24,3 %)	- 36,3 ± 4 de RVP (ns)	Amélioration de tous les paramètres (ns)	NYHA (ns) classe I/II (48 %) classe III (46 %) classe IV (6 %)	↑ transitoire transaminases (18 %)
Barst 2003 [35] BREATHE-3	EO, NC 12 S	19 enfants	31,2 ou 62,5 ou 125 mg × 1/j 4 S puis × 2/j	II (79 %) III (21 %)	- 300 dynes.S.cm ⁻⁵ de RVP - 8 mmHg PAP	Amélioration de tous les paramètres	Amélioration NYHA (26 %)	↑ transaminases (15 %)
Sitbon 2004 [36] BREATHE-4	EO, NC 16 S	16 HIV+	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j	III (94 %) IV (6 %)	+91 m du TM6	↑ IC ↓ RVP	NYHA classe I/II (81 %) classe III (19 %)	↑ transitoire transaminases (12 %) ↑ QoL
Galié 2006 [37] BREATHE-5	R, DA, PC 16 S	54 Eisenmenger	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j	III (100 %)	+ 1 % de SaO ₂ - 472 dynes.S.cm ⁻⁵ de RVP	↓ PAPm	+ 53 m TM6 NYHA classe II (35 %) classe III (64 %) classe IV (3%)	↑ transaminases (3 %)
Rubin 2008 [38] EARLY	R, DA, PC 6 mois	185	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j	II (100 %)	-22,6 % des RVP +19 m du M6WT (ns)	Amélioration de tous les paramètres	Amélioration du délai d'aggravation	↑ transaminases (13 %)
Jais 2008 [39] BENEFIT	R, DA, PC 16 S	157 HTP PE	62,5 mg × 2/j 4 S puis 125 mg × 2/j	II (28 %) III (68 %) IV (3 %)	↓ RVP TM6 (ns)	Amélioration de tous les paramètres	Amélioration de NYHA	ND

R = randomisée, DA = double aveugle, PC = placebo contrôlé, EO = étude ouverte, NC = non contrôlée, ND = non réalisé (ns) = statistiquement non significatif, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, IC = index cardiaque, POD = Pression auriculaire droite, PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne, HTAPi, c = HTAP idiopathique ou avec connectivité, HTP PE = Hypertension pulmonaire postembolique QoL = qualité de vie, SaO₂ = saturation artérielle en oxygène.

bosentan. La classe fonctionnelle NYHA IV et un TM6 inférieur à 358 m représentaient des facteurs péjoratifs de survie. Ces résultats sont comparables à ceux d'autres études [43, 44].

Traitement précoce de l'HTAP

Les études qui ont conduit à l'enregistrement du bosentan concernaient majoritairement une population d'HTAP en classe fonctionnelle NYHA III, jusqu'à l'étude EARLY (*the Endothelin Antagonist tRial in miLdLY symptomatic PAH patients*) récemment publiée [38]. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, a été menée chez 185 patients en classe fonctionnelle NYHA II, traités pendant six mois. Les critères d'évaluation principaux étaient le TM6 (434 m en moyenne à l'inclusion) et les RVP. À six mois de traitement, le bénéfice au bosentan était de + 19 m au TM6, (non significatif) et de - 22,6 % sur les RVP. L'incidence et le délai d'aggravation clinique étaient plus élevés dans le groupe placebo. Les autres paramètres hémodynamiques étudiés étaient améliorés dans le groupe traité. Il s'agit de la première étude menée dans une population HTAP de classe fonctionnelle II et ce sur une période de six mois. Ces résultats suggèrent que l'intervention thérapeutique précoce peut retarder l'évolution de la maladie et l'aggravation clinique. Il reste cependant à démontrer son impact sur la survie. L'étude d'extension en cours y apportera une réponse.

Dans les recommandations actuelles, le bosentan est le traitement de première intention des patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle NYHA III et de deuxième ligne pour les patients en classe fonctionnelle IV, après l'époprostenol [45]. Suite à l'étude EARLY [38], une extension d'AMM pour la classe fonctionnelle II a été obtenue en septembre 2008.

Indications thérapeutiques dans l'HTAP non idiopathique

La plupart des essais thérapeutiques ont inclus indifféremment des patients atteints d'HTAP précapillaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une autre condition pathologique rendant parfois l'interprétation des résultats difficile en raison du contexte pathogénique sous-jacent. Ainsi, quand l'effectif le permettait, l'analyse de sous-groupes a apporté des données intéressantes. L'analyse spécifique de la population des patients atteints d'une connectivite initialement inclus dans les études pivots sus citées [25, 26], que ce soit une sclérodermie (n = 52), un lupus érythémateux systémique (n = 8) ou d'autres connectivites mixtes (n = 6), montre que le bénéfice du bosentan dans ce contexte est plus modeste que dans l'HTAP idiopathique [46]. Ceci souligne le pronostic spontané plus péjoratif de l'HTAP associée à la sclérodermie par rapport à l'HTAP idiopathique avec un taux de survie de 85,9 % et 73,4 % respectivement à 1 et à 2 ans [46]. En effet, le taux de survie à deux ans pour l'HTAP associée à la sclérodermie

systémique avant l'ère des ERA était inférieur à 60 % [47, 48]. Dans l'étude TRUST (*TRacleer Use in PAH associated with Scleroderma and Connective Tissue Disease*), 53 patients atteints d'HTAP dans un contexte de connectivite ont reçu en ouvert du bosentan à 125 mg x 2/jour pendant 48 semaines. À la fin de l'étude, 27 % des patients avaient une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, la survie était estimée à 92 % et l'absence d'aggravation clinique à 68 % [49]. L'efficacité du bosentan est également reconnue dans le syndrome d'Eisenmenger [37], dans l'HTAP associée au VIH [36] et dans l'HTAP de l'enfant [35] (tableau I). Dans l'hypertension portopulmonaire, Hoepfer et coll. [50] ont montré une efficacité hémodynamique et fonctionnelle chez des patients en classe A *Child-Pugh* avec une bonne tolérance hépatique sur plus d'1 an de traitement.

L'intérêt de la molécule a également été souligné dans l'hypertension pulmonaire postembolique (HTPPE), ne relevant pas d'une thrombo-endarterectomie [51]. L'étude BENEFIT (*the Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension*), randomisée contrôlée, bosentan contre placebo, a montré chez 157 patients ayant une HTPPE inopérable ou persistante après chirurgie une amélioration hémodynamique à 16 semaines, avec néanmoins un TM6 peu modifié dans les deux groupes [39]. Ce résultat pourrait être expliqué par le déconditionnement physique important dans cette population.

Enfin, dans l'HTAP associée aux insuffisances respiratoires chroniques, il n'existe pas actuellement d'essai publié randomisé contrôlé [52].

Associations thérapeutiques

Les traitements combinés de classes pharmacologiques différentes sont actuellement largement prescrits en dépit d'un faible niveau de preuve en terme de bénéfice de l'association. L'étude BREATHE-2, qui a évalué l'association bosentan et époprostenol *versus* époprostenol seul, n'a pas montré de résultats significatifs, possiblement du fait du faible effectif [34]. La combinaison de l'iloprost inhalé et du bosentan, utilisée dans deux études randomisées contrôlées, STEP-1 (*the Safety and the combination Therapy of bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension*) [53] et COMBI (*the COMbination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*) [54], n'a objectivé une amélioration clinique que dans l'étude STEP-1, avec une tolérance satisfaisante dans les deux cas. Les études COMPASS (*Combination Of bosentan and sildenafil versus sildenafil Monotherapy on morbidity and mortality in symptomatic PATients with pulmonary arterial hypertension*) ont évalué l'association bosentan et citrate de sildenafil [55, 56]. Du fait d'un métabolisme hépatique commun *via* le CP450, l'interaction pharmacocinétique supposée entre les deux molécules a été confirmée, avec pour conséquence une diminution de la biodisponibilité du sildenafil et une augmentation de celle du bosentan [57]. Les

résultats préliminaires de l'étude ouverte COMPASS-1 (non encore publiée) rapporteraient une efficacité hémodynamique similaire entre les groupes sildénafil seul et sildénafil plus bosentan [55]. L'étude en cours COMPASS-2, évaluée le même traitement combiné de façon randomisée et contrôlée contre placebo [56]. Il apparaît ainsi clairement que des données complémentaires sont nécessaires pour affiner cette stratégie d'associations thérapeutiques.

- **Le bosentan, antagoniste très spécifique de l'ET-1, est indiqué dans l'HTAP et les ulcères digitaux de la sclérodermie.**
- **Plusieurs études ont montré son efficacité.**
- **Le bosentan est plus efficace dans l'HTAP précapillaire idiopathique que dans l'HTAP associée à une connectivite.**
- **Il est également efficace dans le syndrome d'Eisenmenger, dans l'HTAP associée au VIH, dans l'HTAP de l'enfant, dans l'hypertension portopulmonaire et dans l'hypertension pulmonaire postembolique.**
- **L'intérêt des associations thérapeutiques reste à établir.**

L'ambrisentan

L'ambrisentan a été approuvé dans la prise en charge de l'HTAP de classe fonctionnelle NYHA II et III aux États-Unis en juin 2007 par la FDA, et en Europe en avril 2008 par le Comité Européen du Médicament. En France, l'ambrisentan à 5 et 10 mg/j en prise unique est disponible depuis février 2009 (Volibris®, GlaxoSmithKline).

Données pharmacologiques

L'ambrisentan est un antagoniste sélectif l'ET-1, avec une affinité pour le récepteur A de l'endothéline environ 4 000 fois plus élevée que celle pour le récepteur B [58].

Pharmacocinétique

La demi-vie d'élimination de l'ambrisentan chez les patients atteints d'HTAP est environ de 15 heures expliquant le rationnel d'une seule prise quotidienne, indépendante de toute prise alimentaire [58, 59]. Il est principalement métabolisé dans le foie par glucuronidation, mais avec un effet relativement faible sur les isoenzymes du CP450 [58, 59]. L'ambrisentan ne nécessite pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. La tolérance hépatique de l'ambrisentan est satisfaisante, mais aucune étude de suivi prolongée n'étant disponible, il n'est pas recommandé dans les insuffisances hépatiques sévères.

Interactions médicamenteuses

La co-administration de l'ambrisentan avec le citrate de sildénafil ou la warfarine ne nécessite aucun ajustement posologique même lors de la prescription initiale [60, 61]. Il

n'y a donc pas de surveillance particulière de l'INR lors de l'introduction du traitement. Le fait que l'ambrisentan soit le seul des ARE à avoir une structure propanoïque peut expliquer cette absence d'interaction avec les anticoagulants oraux.

Données cliniques

Sept essais ont été effectués avec l'ambrisentan dans l'HTAP, dont trois sont actuellement publiés [62, 63]. Le premier est un essai de phase II d'ajustement posologique, randomisé en double-aveugle, mais sans groupe placebo sur 12 semaines [62]. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de quatre posologies d'ambrisentan (1, 2,5, 5 ou 10 mg par jour) chez 64 patients atteints d'HTAP idiopathique (70 %) ou associée à une connectivite, à la prise d'anorexigène ou au VIH. Le critère principal d'évaluation était la distance parcourue au TM6 (distance moyenne à l'inclusion de 343 ± 79 m) et les critères secondaires étaient fonctionnels et hémodynamiques. À 12 semaines, le gain au TM6 était de +36 m ($p < 0,001$), et ce, quelle que soit la posologie. L'amélioration portait également sur les autres critères d'évaluation en particulier la classe fonctionnelle (38 % en classe III contre 64 % initialement, 50 % en classe II et 12 % en classe I), la PAPm (-5,2 mmHg, $p < 0,0001$) et l'IC (+0,33 l/min/m², $p < 0,0008$), ainsi que le délai d'aggravation clinique. L'aggravation clinique était définie par la survenue du décès, d'une hospitalisation, la modification du traitement diurétique ou le recours à un autre traitement spécifique de l'HTAP. Le faible effectif ne permettait pas de créer des sous-groupes en fonction du contexte idiopathique ou non. La tolérance hépatique était satisfaisante, non dose dépendante, avec une incidence de 3 % d'élévation des transaminases > 3 fois la normale.

L'ambrisentan a également fait l'objet d'études de phase III, randomisées, multicentriques, en double-aveugle contre placebo (ARIES-1 et ARIES-2 : *Ambrisentan in PAH-A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects with PAH*) publiées conjointement [63]. Dans l'étude ARIES-1, 202 patients recevaient 5 ou 10 mg/jour d'ambrisentan, alors que dans ARIES-2, 192 patients recevaient 2,5 ou 5 mg *versus* placebo, la méthodologie étant identique par ailleurs. Les critères d'évaluation étaient assez superposables à ceux de l'étude de phase II, sans évaluation hémodynamique mais incluaient également le dosage plasmatique du BNP (B-type natriuretic peptide concentration). Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le *tableau II*. Le TM6 montait une augmentation dans tous les groupes traités : en moyenne de +31 m et +51 m respectivement pour 5 et 10 mg et de +32 m et +59 m respectivement pour 2,5 et 5 mg. L'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA n'était retrouvée que dans l'étude ARIES-1, le retard d'aggravation clinique et le bénéfice sur

Tableau II.

Données cliniques et hémodynamiques des patients à l'inclusion dans les études ARIES-1 et ARIES-2 [63].

	ARIES-1 N = 202	ARIES-2 N = 192
Étiologies HTAP :		65 %
HTAP primitive	63 %	32,3 %
HTAP avec connectivite	21 %	0,5 %
HTAP avec anoréxigènes	2,5 %	2 %
HTAP avec HIV	3,5 %	
Classe fonctionnelle NYHA		
I	2,5 %	1 %
II	32 %	45 %
III	58 %	51 %
IV	7 %	2 %
TM6 moyen (m)	341 ± 76	348 ± 84
PAPm (mmHg)	47 ± 13 (5 mg ambrisentan) 51 ± 16 (10 mg ambrisentan)	48 ± 14 (2,5 mg ambrisentan) 48 ± 14 (5 mg ambrisentan)
IC moyen (l/min/m ²)	2,5 ± 0,9 (5 mg ambrisentan) 2,6 ± 0,7 (10 mg ambrisentan)	2,5 ± 0,7 (2,5 mg ambrisentan) 2,4 ± 0,8 (5 mg ambrisentan)
RVP moyen (dynes/S/cm ⁵)	834 ± 424 (5 mg ambrisentan) 912 ± 465 (10 mg ambrisentan)	800 ± 396 (2,5 mg ambrisentan) 931 ± 672 (5 mg ambrisentan)

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire. TM6 = test de marche de 6 minutes. RVP = résistances vasculaires pulmonaires. IC = index cardiaque. PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne.

la qualité de vie que dans l'étude ARIES-2, et l'amélioration de l'échelle de Borg et du BNP était observée dans les deux essais. Ces résultats étaient maintenus à 48 semaines, avec une tolérance hépatique satisfaisante.

Les œdèmes périphériques étaient retrouvés avec une proportion non négligeable (de 3 à 25 % selon les posologies croissantes d'ambrisentan) [62, 63]. La survenue de ces œdèmes est retrouvée avec tous les ERA mais leur fréquence avec l'ambrisentan paraît plus importante qu'avec le bosentan et le sitaxentan [21].

Des études restent encore à mener avec l'ambrisentan dans l'HTAP, en particulier en terme d'impact hémodynamique. Du fait de sa faible hépatotoxicité, il sera intéressant d'évaluer sa place dans l'HTAP associée aux insuffisances hépatiques sévères, tel l'hypertension portopulmonaire avec un stade C *Child-Pugh* pour laquelle il n'existe encore aucune recommandation. Du fait de son autorisation récente, il n'existe pas pour l'instant de données disponibles sur son utilisation à long terme, ni sur les associations potentiellement pertinentes avec d'autres molécules.

- **L'ambrisentan est un antagoniste sélectif l'ET-1, avec une affinité pour le récepteur A de l'endothéline environ 4 000 fois plus élevée que pour le récepteur B.**
- **L'ambrisentan est efficace sur l'HTAP et n'a pas d'interaction avec les anticoagulants oraux.**
- **Un effet secondaire à type d'œdèmes périphérique est plus fréquent avec l'ambrisentan qu'avec les autres ARE.**
- **La place de l'ambrisentan dans l'hypertension portopulmonaire avec un stade C *Child-Pugh* reste à établir.**

Le sitaxentan

Le sitaxentan n'a pas été approuvé par la FDA dans la prise en charge de l'HTAP aux États-Unis. Il a été autorisé par l'Union Européenne en 2006 dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle NYHA III et par le Canada et l'Australie en 2007 pour l'HTAP de classe fonctionnelle II et III. En France, il est commercialisé depuis 2007 (Theelin[®], Encysive puis actuellement Pfizer) à la posologie de 100 mg par jour en prise orale unique.

Données pharmacologiques

Le sitaxentan est actuellement l'antagoniste le plus sélectif vis-à-vis du récepteur A de l'ET-1, avec une affinité 6 500 fois plus importante que pour le récepteur B de l'ET-1 [64].

Pharmacocinétique

Le sitaxentan a une biodisponibilité orale indépendante de toute prise alimentaire et surtout une demi-vie longue, entre 5 et 7 heures, permettant une administration orale unique quotidienne [65]. Il a une action inductrice vis-à-vis du CP450, en particulier il inhibe l'activité du CYP2C9, ce qui augmente la concentration sanguine des autres médicaments métabolisés par cette même isoenzyme en particulier la warfarine [65]. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale [66]. L'hépatotoxicité potentielle de la molécule justifie une surveillance régulière des transaminases [67]. Dans l'étude clinique initiale, le sitaxentan était administré avec une posologie de 100 à 500 mg [67]. Deux cas d'hépatite aiguë dont un d'hépatite fulminante fatale sont survenus pendant la phase de prolongation. Dans ces deux cas, la dose de sitaxentan (600 mg/j) était supérieure à celle recommandée.

Interactions médicamenteuses

Elles concernent principalement l'interaction entre la warfarine et le sitaxentan. Dans l'étude initiale STRIDE-2, une réduction de 80 % de la posologie de warfarine était nécessaire en début de traitement [68]. Une analyse post-hoc non publiée a montré que la posologie de warfarine était supérieure dans le groupe bosentan *versus* sitaxentan, avec des ajustements similaires entre les deux groupes [69].

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance du sitaxentan dans l'HTAP ont fait l'objet d'un programme intitulé « STRIDE » pour « *Sitaxentan To Relieve Impaired Exercise* », incluant trois études pivots randomisées contre placebo (STRIDE-1, STRIDE-2 et STRIDE-4) (tableau III), deux études non contrôlées (STRIDE-6 et Study 211) et trois études à long terme (STRIDE-1X, STRIDE-2X et STRIDE-3). La première étude (STRIDE-1) a été menée aux États-Unis et au Canada, chez 178 patients atteints d'HTAP idiopathique (53 %), ou associée à une connectivite ou une cardiopathie congénitale, randomisés en trois groupes : sitaxentan 100 mg ou 300 mg/jour et placebo [70]. La consommation maximale d'O₂ lors d'une épreuve d'effort, qui était le critère principal de jugement, ne montrait une amélioration significative de 3 % que dans le groupe traité à 300 mg. En revanche, le TM6 et les paramètres hémodynamiques étaient améliorés de façon similaire dans les deux groupes traités *versus* placebo. La qualité de vie, le délai d'aggravation clinique et la classe fonctionnelle NYHA étaient inchangés. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que 33 % des patients inclus étaient en classe II, et que la distance au TM6 était sensiblement plus importante que dans les études avec le bosentan (398 ± 110 m) [25, 26]. L'incidence de l'élévation des transaminases était de 3 % et 10 % respectivement dans les groupes 100 et 300 mg. Il existait une augmentation de l'effet anticoagulant dans les deux groupes traités *versus* placebo, résolue après réduction des posologies de warfarine. Le choix du critère d'évaluation principal de cette étude peut surprendre

d'autant qu'il a été démontré de façon rétrospective une variabilité inter-hospitalière de ce paramètre [71]. L'étude STRIDE-2 a été menée de façon similaire chez 247 patients randomisés (50 et 100 mg/jour de sitaxentan ou placebo) [68]. Les paramètres fonctionnels et hémodynamiques étaient moins altérés que précédemment. À 18 semaines de traitement, le TM6 et la classe fonctionnelle NYHA étaient améliorés dans le groupe 100 mg mais pas dans le groupe 50 mg. Il existait également un sous-groupe de 60 patients traités en ouvert par bosentan, pour lequel l'amélioration du TM6 était similaire avec le groupe sitaxentan. Cependant le caractère ouvert de l'étude n'autorise pas de comparaison de résultats.

L'étude ouverte STRIDE-X, non publiée, dont le but est l'évaluation à long terme du sitaxentan, a été conduite à partir de STRIDE-2 avec un suivi sur 40 ± 15 semaines [72]. Les patients traités par 50 mg/j de sitaxentan dans STRIDE-2 voyaient leur posologie augmentée à 100 mg/j, ceux sous bosentan poursuivaient ce même traitement et ceux sous placebo recevaient 100 mg de sitaxentan ou du bosentan. À un an de traitement, l'amélioration du TM6 était maintenue, mais sans différence significative entre les groupes. Il existait une tendance à une aggravation clinique moindre et à une augmentation de la survie dans le groupe sitaxentan plus marquée dans le sous-groupe connectivite. L'analyse « post hoc » du même sous-groupe de patients de l'étude STRIDE-1 a confirmé l'amélioration du TM6 *versus* placebo [73]. Néanmoins, compte tenu de la faible taille des effectifs dans les deux groupes et du caractère hétérogène du groupe traité

Tableau III.

Études pivots publiées sur le sitaxentan dans l'HTAP.

Étude	Design	Nbre patients	Traitement	Stade NYHA initial	Résultat critère I	Résultat hémodynamique	Autres critères	Tolérance
Barst 2004 [70] STRIDE-1	R, DA, PC 12 S	178 adultes HTAPi, c, cp	100 mg ou 300 mg x 1/j sitaxentan <i>versus</i> placebo	II (33 %) III (66 %) IV (1 %)	+ 3 % de VO ₂ max par rapport à la théorique pour le groupe 300 mg (ns pour le groupe 100 mg)	Amélioration de tous les paramètres (ns pour le groupe 100 mg)	TM6 : + 35 m (100 mg) + 33 m (300 mg) amélioration NYHA groupe 100 mg (29 %) groupe 300 mg (30 %)	↑ transitoire transaminases dans groupe 300 mg (10 %) ↑ INR (19 %) œdèmes (21 %)
Barst 2006 [68] STRIDE-2	R, DA, PC + Bras 18 S	247 adultes HTAPi, c, cp	50 mg ou 100 mg x1/j sitaxentan ou 1 bras bosentan selon RCP <i>versus</i> placebo	II (37 %) III (59 %) IV (4 %)	TM6 : + 17,8 m (50 mg) + 24,9 m (100 mg) + 23 m (EO bosentan)	NR	amélioration NYHA groupe 100 mg (13 %) (ns pour les autres groupes)	↑ transaminases groupe 50 mg (5 %) groupe 100 mg (3 %) EO bosentan (11 %)

R = randomisée, DA = double aveugle, PC = placebo contrôlé. EO = étude ouverte. DS = déviation standard S = semaines. TM6 = test de marche de 6 minutes. NR = non réalisé (ns) = statistiquement non significatif. RVP = résistances vasculaires pulmonaires. IC = index cardiaque. POD = Pression auriculaire droite. PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne. HTAPi, c, cp = HTAP idiopathique ou avec connectivite ou avec cardiopathie congénitale. INR = International Normalized Ratio. RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit.

(100 ou 300 mg), les résultats à long terme méritent d'être confirmés dans cette indication. Enfin, l'objectif de l'étude STRIDE-6 était de déterminer de façon randomisée, en double aveugle mais non contrôlée, l'efficacité du sitaxentan (50 et 100 mg) chez 48 patients considérés en échec thérapeutique du bosentan [74]. Le bosentan avait été interrompu en raison d'un manque d'efficacité (n = 35) ou d'une intolérance hépatique ou cutanée (n = 13). Dans le groupe traité à 100 mg, 5 des 15 patients ayant interrompu le bosentan pour inefficacité, ont amélioré leur TM6 de + de 15 % *versus* 2 sur 20 du groupe traité par 50 mg. Un seul patient ayant interrompu le bosentan pour cytolysé hépatique a présenté une complication du même ordre sous sitaxentan. Si l'objet de cette étude est intéressant, on peut regretter l'absence de groupe placebo, et les imprécisions quant au traitement par bosentan, tant sur sa durée que sur son inefficacité établie par l'investigateur.

Enfin, compte tenu du nombre restreint de publications, de la taille parfois réduite des effectifs inclus dans les études, et du caractère hétérogène des groupes traités, les résultats sur le sitaxentan dans l'HTAP méritent d'être confirmés, en particulier à long terme. Dans le cadre de l'autorisation par la FDA, les résultats des études pivots ont été considérés comme insuffisants et une autre étude randomisée, contre placebo est actuellement en cours (STRIDE-5).

Les ERA ont donc actuellement une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique de l'HTAP. Le bénéfice sur la survie à long terme nécessite d'être précisé, en particulier pour l'ambrisentan et le sitaxentan. L'impact clinique de la sélectivité des molécules vis-à-vis des récepteurs ETA et ETB reste à déterminer. La place de traitements combinés doit également être définie. Enfin, l'utilisation des ARE au stade précoce de la maladie (classe fonctionnelle NYHA I ou II), qui constitue une stratégie prometteuse dans le pronostic de l'HTAP, doit être confirmée ultérieurement par des essais prolongés.

- **Le sitaxentan est actuellement l'antagoniste le plus sélectif vis-à-vis du récepteur A de l'ET-1.**
- **Il est administré en une prise quotidienne et interfère avec les antivitamines K.**
- **Le sitaxentan est efficace surtout sur le TM6.**

Les ARE dans les maladies pulmonaires hors maladies vasculaires

En plus de son activité vasoconstrictrice, l'ET-1 a des potentialités pro-inflammatoire, profibrosante et mitogène pour les cellules musculaires lisses, les myocytes et les fibroblastes. De plus, elle serait impliquée dans les processus d'angiogenèse et favoriserait l'apoptose des cellules endothé-

liales. L'ET pourrait jouer ainsi un rôle pivot, à des degrés variables, dans les situations pathologiques liées à la prolifération des fibroblastes et à la synthèse de collagène. Une production élevée d'ET-1 a d'ailleurs été décrite en pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, athérosclérose) et au cours de certaines connectivites [77-81]. Il a ainsi été observé, il y a déjà plusieurs années, une augmentation de la concentration de l'ET circulante [78] et de l'expression du pré-pro ET-1 mRNA dans les fibroblastes de la peau [79] chez les sujets atteints de sclérodémie par rapport à des sujets contrôles sains, avec une corrélation positive entre le niveau d'ET-1 et la sévérité du phénotype fibrosant. Par ailleurs, il a été mis en évidence sur une population de 26 patients atteints de sclérodémie, une augmentation d'environ 25 % (extrêmes 5-47 %) de la médiane des taux d'expression d'ET-1 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire chez les malades par rapport aux sujets contrôles (p < 0,02), avec une différence significative d'expression en faveur des patients ayant une fibrose pulmonaire (n = 16) par rapport à ceux qui n'en avaient pas (n = 10) (p < 0,05) [80]. Ces résultats suggèrent que l'ET-1, produite en excès par des fibroblastes aux fonctionnalités anormales au cours de la sclérodémie, joue un rôle dans les phénomènes de sclérose cutanée, de syndrome de Raynaud et de fibrose pulmonaire observés dans la maladie [81].

Dans ce contexte, compte tenu de la place tenue par l'ET dans la cascade des événements qui conduisent à la fibrose, il était légitime de s'interroger sur la place potentielle des ARE dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), dont on connaît le pronostic particulièrement péjoratif [82], en l'absence de traitement véritablement efficace à ce jour [83, 84]. Le traitement de référence actuel de la FPI repose en effet essentiellement sur la corticothérapie générale, seule ou en association avec l'azathioprine et la N-acétylcystéine, et fait appel en cas d'échec à des immunomodulateurs tels que le cyclophosphamide, avec des résultats décevants [85, 86]. Plus récemment, d'autres molécules au potentiel antiprolifératif ont fait leur apparition tels que l'interféron gamma ou la pirfenidone avec, là encore, des données insuffisantes et contradictoires, ou qui sont encore en cours d'évaluation tels que les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase [87-90]. Cette évolution thérapeutique prend évidemment en compte les progrès effectués dans la compréhension de la physiopathologie de la FPI, en particulier le rôle essentiel joué par les interactions complexes entre cellules épithéliales et fibroblastes pulmonaires [91-93]. Les cellules épithéliales alvéolaires expriment une quantité accrue d'ET-1 qui participerait ainsi à la prolifération des fibroblastes, au phénomène de transition épithéliale-mésenchymateuse, ainsi qu'à la production de matrice extracellulaire dans la FPI [93-96].

Compte tenu de la mise en évidence d'une réduction par le bosentan de la production de collagène dans les alvéoles dans fibrose induite par la bléomycine chez le rat [97], l'éva-

luation clinique de cette molécule s'est imposée chez l'homme dans cette indication. Le premier essai BUILD-1 (*Bosentan Use in Interstitial Lung Disease*) multicentrique, randomisé contre placebo a été publié en 2008 [98]. Cent cinquante-huit patients atteints de FPI selon les critères de l'*American Thoracic Society et l'European Respiratory Society* et ne présentant pas d'HTAP ont été inclus [98]. Il n'est pas apparu de différence sur le TM6 entre le groupe traité et le groupe placebo. En revanche, il existait une tendance à un moindre risque d'aggravation fonctionnelle dans le groupe traité (22,5 %) *versus* placebo (36,1 %) avec un risque relatif (RR) de 0.62 (IC 95 % : 0,37-1,05). Lorsqu'on se focalisait sur le sous-groupe des 99 patients ayant eu une documentation histologique par biopsie chirurgicale, la différence devenait alors significative avec un risque de décès ou d'aggravation de la maladie réduit dans le groupe bosentan (RR de 68 %, IC 95 % : 21-86 %). Il faut cependant souligner le fait que la biopsie pulmonaire avait été proposée lorsque l'aspect tomodensitométrique (TDM) était moins typique (présence de verre dépoli ou rareté des lésions en rayon de miel), avec des lésions moins étendues ou moins évoluées, donc chez des sujets moins sévèrement atteints. Dans l'analyse *a posteriori* de BUILD-1, non publiée à ce jour, l'incidence de la progression de la fibrose ou de la survenue d'un décès était de 3,8 % pour le groupe bosentan *versus* 42,8 % pour le groupe placebo chez les patients ayant une TDM thoracique atypique (réduction du RR de 91 %), et de 11.4 % *versus* 34,8 % respectivement pour les groupes traités et placebo, chez ceux ayant une TDM « typique », (réduction du RR de 68 %) [99]. Ces données qui suggèrent une efficacité plus importante du bosentan à un stade précoce du processus de fibrose, quand les lésions ne sont pas encore définitivement fixées, ont servi de base à l'essai BUILD-3 actuellement en cours [100]. Dans cette étude multicentrique randomisée en double aveugle bosentan *versus* placebo, le critère principal de jugement est le délai de décès ou d'aggravation de la maladie, et ne peuvent être inclus que des patients ayant une FPI histologiquement prouvée avec pas ou peu d'anomalies TDM fixées (type images en « rayons de miel »). L'étude BUILD-2, menée dans la fibrose pulmonaire associée à la sclérodémie systémique a montré des résultats comparables à ceux obtenus dans BUILD-1 [101]. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure sur la place du bosentan dans le traitement de la FPI ou associée à la sclérodémie, mais son utilisation en particulier à un stade plus précoce de la maladie pulmonaire fibrosante mérite sans doute d'être évaluée.

D'autres ARE sont actuellement en cours d'essais de phase II et III en particulier dans les pathologies à composante vasculaire (vasculopathies rénales, décompensation cardiaque globale aiguë, insuffisance rénale terminale ou anévrisme cérébro-méningé) mais pas dans la FPI [102]. La plupart sont des ARE dits sélectifs vis-à-vis du récepteur ETA : atrasentan, avosentan, clazosentan, darusentan, edonentan, avec quelques ARE mixtes : tezosentan et récemment le macitentan [102].

- **L'ET-1 a des potentialités pro-inflammatoire, profibrosante et mitogène pour les cellules musculaires lisses, les myocytes et les fibroblastes.**
- **Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, les ARE ne modifient pas le TM6, mais le risque d'aggravation fonctionnelle était moindre dans le groupe traité.**
- **Le bosentan semble plus efficace à un stade précoce de la fibrose, quand les lésions ne sont pas encore définitivement fixées.**

Conclusion

De par ses propriétés vasoconstrictrices puissantes et son rôle dans le remodelage vasculaire, l'endothéline-1 constitue un médiateur considéré comme majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les ARE, dont le bénéfice clinique, la tolérance et la facilité d'utilisation ont été largement démontrés, font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'HTAP. La place plus récemment admise de l'ET dans les processus de fibrogenèse et d'angiogenèse, et de son caractère pléiotrope, ont fait également des ARE des molécules potentiellement intéressantes dans des pathologies diverses au sein desquelles la fibrose joue un rôle prépondérant, au premier desquelles figure la fibrose pulmonaire idiopathique ou associée aux connectivites. Même si de nombreuses interrogations persistent, cette nouvelle classe des ARE laisse entrevoir un champ thérapeutique étendu, dont les indications seront précisées par les essais à venir.

À RETENIR

- L'endothéline-I est un médiateur majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- L'endothéline-I a un effet vasomoteur et joue également un rôle dans les processus de différenciation, de prolifération et d'apoptose cellulaires.
- Les endothélines agissent *via* deux types de récepteurs A et B, appelés ETA et ETB.
- Le chef de file des antagonistes des récepteurs à l'endothéline est la prostacycline mais d'autres molécules sont en développement et il existe actuellement trois ARE actifs par voie orale (bosentan, ambrisentan et sitaxentan)
- Les ARE font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'HTAP.

Références

- 1 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 ; 332 : 411-5.
- 2 Humbert M, Sitbon O, Simonneau G : Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1425-36.
- 3 Dupuis J, Hoepfer MM : Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 407-15.
- 4 Liu C, Chen J : Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of systematic reviews* 2006. Issue 3. Art. No : CD004434. DOI : 10.1002/14651858.CD004434.pub3.
- 5 Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Hig H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs M, Naeije R, Pepke-Zaba J : Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 2243-78.
- 6 Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T : The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 14954-9.
- 7 Dao P, Montani D, Duong-Quy S, Dinh-Xuan AT : Signalisation cellulaire et physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S75-83.
- 8 Eguchi S, Hirata Y, Imai T, Marumo F : Endothelin-1 as an autocrine growth factor for endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995 ; 26 : S279-83 (suppl 3).
- 9 Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D : Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension : marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 464-9.
- 10 Dupuis J : Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Lancet* 2001 ; 358 : 1113.
- 11 Dinh-Xuan AT : Endotheline-1 et physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 6123-0.
- 12 Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, Thorin E, Fournier A, Leblanc N, Dupuis J : Chronically elevated endothelin levels reduce pulmonary vascular reactivity to nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 506-13.
- 13 Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morell NW, Wharton J : ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 398-405.
- 14 Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, Marumo F : Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1367-73.
- 15 Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G : Human pulmonary circulation is an important site of both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996 ; 94 : 1578-84.
- 16 Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J : Endothelin-1-induced pulmonary vaso reactivity is regulated by ETA and ETB receptor interactions. *J Vasc Res* 2007 ; 44 : 375-81.
- 17 Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bhougharios G, Pearson JD, Dashwood M, Du bois RM, Black CM, Leask A, Abraham DJ : Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Cell Biol* 2004 ; 15 : 2707-19.
- 18 Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, du Bois RM, Black CM : Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 1997 ; 151 : 831-41.
- 19 Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schäfers HJ : Selective up-regulation of endothelin b receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002 ; 105 : 1034-6.
- 20 Marie I, Bekri S, Lévesque H : Endothéline-1 et sélectivité des antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 : to B or not to B? *Rev Med Interne* 2008 ; 263-8.
- 21 Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 1936-48.
- 22 Montani D, Jais X, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Humbert M : Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 651-66.
- 23 Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Leclerc D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A : Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : S5-12.
- 24 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapon VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Longleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Craw JM, the Primary Pulmonary Hypertension Study Group : A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 296-302.
- 25 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapon VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ : Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension : a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1119-23.
- 26 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G for the Bosenan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension (BREATHE-1). *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 896-903.
- 27 Rubin LJ, Roux S : Bosentan : a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 ; 11 : 991-1002.
- 28 Van Giersbergen PLM, Popescu G, Bodin F, Dingemans J : Influence of mild liver impairment on the pharmacokinetics and metabolism of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 2003 ; 43 : 15-22.
- 29 Dingemans J, Van Giersbergen PLM : Influence of severe renal dysfunction on the pharmacokinetics and metabolism of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 40 : 310-6.
- 30 Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R : Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarine. *J Clin Pharmacol* 1999 ; 39 : 847-54.
- 31 Weber C, Banken L, Birnboeck H, Nave S, Schulz R : The effect of bosentan on the pharmacokinetics of digoxin in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 : 701-6.
- 32 Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G : Risk Factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001 ; 22 : 459-75.
- 33 van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J : Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 44 : 113-8.
- 34 Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galié N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G : Combination of

- bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 353-9.
- 35 Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingham D, Nguyen N, Gaitonde M, Van Giersbergen PL : Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 372-82.
- 36 Sitbon O, Gressin V, Speich R, MacDonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fournme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G : Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care med* 2004 ; 170 : 1212-7.
- 37 Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators : Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind randomised, placebo-controlled study. *Circulation* 2006 ; 114 : 48-54.
- 38 Galié N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G : Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 2093-100.
- 39 Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ : Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BENEFiT) a randomised placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 2127-34.
- 40 Sitbon O, Badesch DB, Channick R, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, Tapson VF, Rubin LJ : Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. A 1-year follow-up study. *Chest* 2003 ; 124 : 247-54.
- 41 Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carisen J, Schwierin B, Hoeper MM : Results of European post-marketing of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007 ; 30 : 338-44.
- 42 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galié N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ : Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 244-49.
- 43 Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G : Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 589-95.
- 44 Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galié N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G : Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first-line oral bosentan compared with a historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005 ; 60 : 1025-30.
- 45 Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV : Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest* 2007 ; 131 : 1917-28.
- 46 Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM : Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1336-40.
- 47 Mukerjee D, StGeorges D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG : Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1088-93.
- 48 Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE : Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003 ; 123 : 344-50.
- 49 Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, Van den Hoogen FH, Riemekasten G, De Vita S, Morganti A, Dölberg M, Berkani O, Guillemin L (on behalf of the TRAcleer Use in PAH associated with scleroderma and Connective Tissue Diseases (TRUST Investigators) : Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1222-8.
- 50 Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J : Bosentan therapy for porto pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 502-8.
- 51 Jais X, Darteville P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Fadel E, Mussot S, Cabrol S, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Musset D, Maitre S, Simonneau G : Hypertension pulmonaire postembolique. *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 497-508.
- 52 Chaouat A, Canuet M, Gomez E, Chabot F, Weitzenblum E : Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 509-21.
- 53 Hoeper MM, leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J : Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 691-4.
- 54 McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ : Randomised study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 1257-63.
- 55 Galié N, Gruenig E, Vachiery JL, Vizza CD, Michelakis E : NT-proBNP plasma levels correlate with baseline exercise capacity and hemodynamics in treated PAH patients : analysis of COMPASS-1 Study data. *ATS* 2008, A260.
- 56 Effects of the combination of Bosentan and Sildenafil monotherapy on pulmonary arterial hypertension (Compass2), NCT 00303459, Clinicaltrials.gov.
- 57 Burgess G, Hoogkamer H, Collins L, Di gemanse J : Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008 ; 64 : 43-50.
- 58 Cheng JWM : Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther* 2008 ; 30 : 825-33.
- 59 Barst RJ : A review of pulmonary hypertension : role of ambrisentan. *Vasc health and Risk Mana* 2007 ; 3 : 11-22.
- 60 Dufton C, Gerber MJ, Yin O : Non clinically relevant pharmacokinetic interaction between ambrisentan and sildenafil. *Chest* 2006 ; 130 : S254 (Suppl 4).
- 61 Gerber MJ, Dufton C, Pentikis H : Ambrisentan has not clinically relevant effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. *Chest* 2006 ; 130 : S256 (Suppl 4).
- 62 Galié N, Badesch DB, Oudiz RJ, Simonneau G, McGoan MD, Keog AM, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ : Ambrisentan Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 529-35.
- 63 Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoan MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ : Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008 ; 117 : 0-10.

- 64 Cacoub P, Amoura Z, Langleben D : La prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire par les antagonistes des récepteurs de l'endothéline en 2008. *Rev Med Int* 2008 ; 29 : 283-9.
- 65 Wu C, Chan MF, Stavros F, Raju B, Okun I, Mong S, Keller KM, Brock T, Kogan TP, Dixon RA : Discovery of TBC11251, a potent long acting, orally active endothelin receptor-A selective antagonist. *J Med Chem* 1997 ; 40 : 1690-97.
- 66 Dhaun N, Melville V, Kramer W, Stavros F, Coyne T, Swan S, Goddard J, Webb DJ : The pharmacokinetic profile of sitaxentan, a selective endothelin receptor antagonist, in varying degrees of renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 733-7.
- 67 Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Hom EM, McLaughlin V, McFarlin J : Clinical efficacy of sitaxentan, an oral endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002 ; 121 : 1860-8.
- 68 Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N and the STRIDE-2 Study Group : Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-receptor antagonist sitaxentan. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 2049-56.
- 69 Coyne T, Dixon R : Warfarin management in pulmonary arterial hypertension is similar between bosentan, placebo, and sitaxentan. *Chest* 2005 ; 128 : S366.
- 70 Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horm EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin VV, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RAF, Frumkin LR, and the STRIDE-1 Study Group : Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 441-7.
- 71 Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XJ, Garofano R, Wu X, Wasserman K : Cardiopulmonary exercise testing and six-minute correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 123-6.
- 72 Benza R, Frost A, Girgis R : Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension with sitaxentan and bosentan. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : A729.
- 73 Girgis RE, Frist AE, Hills NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tapson VF, Barst RJ : Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1467-72.
- 74 Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ : Sitaxentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007 ; 26 : 63-9.
- 75 Piacentini L, Gray M, Honbo NY, Chentoufi J, Bergman M, Karliner JS : Endothelin-1 stimulates cardiac fibroblast proliferation through activation of protein kinase C. *J Moll Cell Cardiol* 2000 ; 32 : 565-76.
- 76 Humbert M, Morel NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M : Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 13-24 (Suppl. 1).
- 77 Dhaun N, Pollock DM, Goddard J, Webb DJ : Selective and mixed endothelin receptor antagonism in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; 28 : 573-9.
- 78 Kahaleh MB : Endothelin, an endothelial-dependant vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 978-83.
- 79 Kawaguchi Y, Suzuki H, Hara M, Hidaka T, Ishizuka T, Kawagoe M, Nakamura H : Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1994 ; 53 : 506-10.
- 80 Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, Laurent GJ, McNulty RJ : Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Moll Biol* 1994 ; 11 : 439-45.
- 81 Xu S, Denton CP, Holmes A, Dashwood MR, Abraham DJ, Black CM : Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 ; 31 Suppl 1 : S360-3.
- 82 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 65 : 277-304.
- 83 Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F : Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No. : CD002880. DOI : 10.1002/14651858.CD002880.
- 84 Davies HR, Richeldi L, Walters EH : Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No. : CD003134. DOI : 10.1002/14651858.CD003134.
- 85 Cottin V : Traitement de la fibrose pulmonaire. *Presse Med* 2002 Oct 19 ; 31 : 1613-23.
- 86 Wells AU, Hirani N, British Thoracic Society, Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of care Committee ; Thoracic Society of Australia, New Zealand Thoracic Society ; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008 ; 63 Suppl 5 : v1-58.
- 87 Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group : A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 125-33.
- 88 Walter N, Collard HR, King TE Jr : Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : 330-8.
- 89 A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of the Efficacy (Gleevec Imatinib Mesylate) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ClinicalTrials.gov. NCT00131274.
- 90 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Tagushi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S : Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1040-7.
- 91 Selman M, King TE Jr, Pardo A : Idiopathic pulmonary fibrosis : prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 136-51.
- 92 Selman M, Pardo A : Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial: fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002 ; 3 : 3-10.
- 93 Horowitz JC, Thannickal VJ : Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Sem Respir Clin Care Med* 2006 ; 27 : 600-12.
- 94 Cottin V, Cordier JF : Bosentan et fibrose pulmonaire. *Rev Med Intern* 2007 ; 28 : S230-7.
- 95 Shahar I, Fireman E, Topilsky M, Grief J, Schwarz Y, Kivity S, Ben-Efraim S, Spierer Z : Effect of endothelin-1 on alpha-smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol* 1999 ; 21 : 759-75.
- 96 Shi-Wen W, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bougharios G, Pearson JD, Dashwood M, du Bois RM, Black CM, Leask A, Abraham DJ : Endothelin-1 promotes myofibroblasts induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependant pathway and its essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Moll Biol Cell* 2004 ; 15 : 2707-19.
- 97 Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP : Increased endothelin-1 in bleomycin-I induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 165 : 600-8.

- 98** King TE Jr, Behr J, Brown KK, Du Bois RM, Lancaster L, de Andrade J, Stähler G, Leconte I, Roux S, Raghu G : BUILD-1: a randomised placebo-controlled trial of Bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 75-81.
- 99** Lynch DA, Behr J, Brown KK, du Bois RM, King TE Jr, Raghu G : High-resolution computed tomography (HRCT) features correlate with response to bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): the BUILD-1 study. American Thoracic Society International Conference (2007), A567.
- 100** Effects of Bosentan on Morbidity and Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a Multicenter, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group, Event-Driven, Group Sequential, Phase III Study. [ClinicalTrials.gov.NCT00391443](https://clinicaltrials.gov/NCT00391443).
- 101** Seibold JR, Black CM, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, Chadha-boreham H, Charef P, Roux S : Bosentan versus placebo in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis (SSc): the BUILD-2 study. *Proc Am Thorac* 2006 ; 3 : A243.
- 102** Battistini B, Berthame N, Kelland NF, Webb DJ, Kohan DE : Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists : the Novel « -Sentan » class of drug. *Exp Biol Med* 2006 ; 231 : 653-95.