

Assemblée générale 2021

Le sotatercept, une nouvelle piste de traitement dans l'HTAP

Intervention du Pr Marc HUMBERT, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire

Une nouvelle option de traitement, très intéressante, est en cours d'étude pour l'hypertension artérielle pulmonaire.

Depuis maintenant 30 ans, on a développé beaucoup de nouveaux médicaments pour l'hypertension artérielle pulmonaire, mais quand on regarde en détail, on s'aperçoit que tous ces médicaments sont des **vasodilatateurs**, c'est-à-dire qu'ils dilatent les vaisseaux sanguins : ces derniers sont « resserrés » et on les dilate. Cela pourrait être satisfaisant si les vaisseaux étaient simplement « contractés » (comme une crampe au niveau d'un muscle) et qu'il suffisait donc de les dilater à l'aide de médicaments.

En réalité, l'hypertension artérielle pulmonaire est un peu plus compliquée qu'une simple contraction, il y a aussi un « **remodelage** » c'est-à-dire une sorte de cicatrice des vaisseaux, qui sont épaissis. Ils ne sont pas seulement contractés mais aussi obstrués par la prolifération de la paroi du vaisseau. C'est quelque chose que l'on a compris de façon très claire, très tôt, lorsque l'on a analysé l'HTAP. Et malgré tout, depuis 30 ans, les traitements qui dilatent ont été très utiles.

On distingue 3 grands types de médicaments vasodilatateurs :

- Ceux qui activent la prostacycline,
- Ceux qui activent la voie du monoxyde d'azote,
- Ceux qui bloquent la voie de l'endothéline.

On a donc 3 grandes familles de médicaments et 14 médicaments au total. Ces trois grandes familles ont abouti à des progrès très importants dans le domaine de l'HTAP.

Les plus grands progrès qui ont été faits depuis 10 ans, ce sont principalement les **associations de médicaments** :

- Soit dès le début de la prise en charge de la maladie, on donne 2 ou 3 médicaments d'emblée, pour essayer d'améliorer rapidement l'état du patient,
- Soit on donne 1 médicament au départ puis on en rajoute un 2^e ou un 3^e uniquement si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

On parle de traitements **combinés**. Mais malgré cette possibilité de combiner 2 voire 3 médicaments ensemble, les patients, pour beaucoup d'entre eux, sont toujours limités à l'effort, même si certains vont très bien (à peu près la moitié). La limitation à l'effort, la nécessité d'être hospitalisé, la complexité de certains médicaments qui s'administrent par voie inhalée, sous-cutanée ou intraveineuse... tout cela nous fait penser que des progrès sont encore nécessaires. Chaque année, certains patients doivent être transplantés car les médicaments ne sont plus assez efficaces, et certains patients décèdent. Il faut donc à tout prix essayer de développer des innovations.

Pour les développer, il faut d'abord mieux comprendre comment se développe cette maladie. Le fait de bien la comprendre nous permet de connaître les mécanismes qui la provoquent et éventuellement identifier des zones de faiblesses de la maladie, sur lesquelles on peut intervenir. C'est comme pour la mucoviscidose : pendant très longtemps, il y avait très peu de médicaments, on traitait par les antibiotiques, la kinésithérapie, etc. Puis on a compris

comment le gène, à l'origine de la maladie, fonctionnait et on a pu développer des médicaments visant à améliorer sa fonction.

Pour l'HTAP, on a suivi la même logique. Dans les années 2000, on a compris comment survenaient les formes familiales d'HTAP. Bien sûr, beaucoup de patients n'ont pas de forme familiale, mais il a été important d'identifier, chez les familles porteuses de maladie, quels étaient les gènes impliqués.

Il s'avère que le principal gène en cause, le **BMPR2**, code pour un récepteur qui est à la surface des cellules **endothéliales** et musculaires lisses (les cellules situées au bord des vaisseaux pulmonaires). Lorsqu'il fonctionne normalement ce gène permet d'empêcher que les vaisseaux pulmonaires se bouchent en agissant comme un frein à la prolifération des cellules de la paroi. Les mutations de ce gène expliquent pourquoi il y a un remodelage des petits vaisseaux pulmonaires, qui deviennent épaissis et obstrués. Cette découverte a été fondamentale pour comprendre les mécanismes qui aboutissent à l'HTAP familiale.

Mais on a découvert aussi que des formes non familiales (par exemple des formes dites « sporadiques » qui surviennent sans que l'on comprenne pourquoi) sont également caractérisées par des mutations ou des anomalies de BMPR2. Il y a même des HTAP associées à des causes qu'on croyait bien différente des formes familiales (maladies cardiaques congénitales, sclérodémie, maladies chroniques du foie, etc.) qui sont en fait liées au moins en partie à des anomalies de BMPR2.

Beaucoup de travaux ont été menés pour tenter de comprendre le rôle du récepteur BMPR2, dans ce qu'on appelle l'homéostasie ou « l'équilibre » des vaisseaux pulmonaires : comment le bon fonctionnement du gène BMPR2 aboutit à une harmonie des vaisseaux pulmonaires et l'absence d'obstruction chronique de ces vaisseaux ?

Il s'agirait d'un équilibre entre deux voies principales :

- Celle du BMPR2, qui a un rôle de frein, empêchant le système de s'emballer et d'avoir trop de cellules au niveau des petits vaisseaux pulmonaires,
- Celle de l'accélérateur : la voie du TGF Bêta et de l'Activine. L'accélérateur est très important pour accumuler des cellules au niveau des vaisseaux pulmonaires.

Normalement, le frein et l'accélérateur sont en équilibre. Dans l'HTAP, ça ne freine pas assez, et cela va aboutir à un remodelage, à une accumulation de cellules, une « cicatrice » au niveau des petits vaisseaux pulmonaires.

Quand on a une HTAP, qu'elle soit familiale ou associée à d'autres causes, il y a donc un déséquilibre entre le freinage et l'accélération. **Il n'y a pas assez de freinage et trop d'accélération.** L'idée générale de la nouvelle approche thérapeutique du SOTATERCEPT, c'est de donner un traitement qui va arrêter cette accélération, et donc rééquilibrer la balance entre prolifération et remodelage.

Le sotatercept est ce qu'on appelle une **biothérapie** : c'est un traitement qui s'administre par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. C'est une simple piqûre, qu'on peut s'administrer tout seul à la maison ou avec l'aide d'une infirmière, comme on le fait depuis plusieurs années avec d'autres biothérapies utiles pour les patients asthmatiques sévères par exemple. C'est en fait un récepteur associé à un anticorps, il va agir comme un piège qui va attraper tout ce qui favorise l'accélération, et donc rééquilibrer la balance freinage/accélération.

Si ce traitement aboutit à une autorisation, il ne remplacera probablement pas les traitements actuels vasodilatateurs. Il sera rajouté aux traitements actuels comme on le fait dans les essais actuels, et cela pourra peut-être simplifier la prise en charge des patients à moyen terme. Ce sera un traitement **additionnel**, qui pourra rééquilibrer les anomalies observées au niveau des petits vaisseaux pulmonaires.

Des modèles ont été développés chez les animaux et ont montré que le sotatercept pouvait en effet rééquilibrer les choses et améliorer l'HTAP, la fonction du cœur et le remodelage des vaisseaux.

Un essai a été mené pour tester l'efficacité de cette approche thérapeutique chez l'homme. Les résultats de l'étude randomisée de phase 2 (**PULSAR**) ont été publiés dans la revue médicale *New England Journal of Medicine*. Dans cette étude, on a inclus des malades atteints d'HTAP de causes diverses (idiopathique, familiale, associée à une

sclérodemie...) et qui, malgré 1, 2 ou 3 traitements vasodilatateurs classiques, avaient toujours des anomalies importantes avec en particulier des résistances vasculaires pulmonaires élevées (> 5 UW, soit plus de 5 fois supérieures à la normale). On a donc donné, par tirage au sort :

- Sotatercept : 0,3 mg/kg en sous-cutané toutes les 3 semaines ;
- Sotatercept : 0,7 mg/kg en sous-cutané toutes les 3 semaines ;
- Ou un placebo en sous-cutané toutes les 3 semaines.

On a regardé s'il y avait une amélioration des résistances vasculaires pulmonaires, de la distance parcourue au test de marche de six minutes, de l'état clinique, des biomarqueurs comme le NT-proBNP. Dans cette étude, plus de la moitié des malades inclus recevaient déjà 3 médicaments de l'HTAP (un de chaque classe) et 37% recevaient de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les résultats ont été positifs puisqu'on a constaté après 6 mois de traitement une amélioration de 20% des résistances vasculaires pulmonaires avec la dose de 0,3 mg/kg, et une amélioration de 34% avec la dose de 0,7 mg/kg. Le test de marche de 6 minutes s'est amélioré d'environ 25 mètres, et même 37 mètres chez ceux recevant 3 médicaments. Les marqueurs de fonction cardiaque (NT-proBNP notamment) se sont aussi améliorés, et au cathétérisme cardiaque on a observé une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne associée à une baisse des résistances. En ce qui concerne les effets secondaires, il y a eu une augmentation d'hémoglobine et une baisse du taux de plaquettes chez certains patients, mais sans conséquences importantes au cours de l'étude.

On est donc maintenant à un stade où toutes les études de phase 3 (celles qui doivent aboutir à une mise sur le marché du sotatercept) sont prêtes :

- L'étude **STELLAR**, étude de mise sur le marché, a comme critère principal l'amélioration de la distance parcourue au test de marche de six minutes. Elle est déjà en cours et devrait donner ses premiers résultats en fin d'année ;
- L'étude **HYPERION** est destinée aux malades traités par 1 ou 2 thérapies depuis moins de 6 mois, pour voir si l'ajout du sotatercept améliore l'état du patient et limite les hospitalisations et détériorations cliniques. Cette étude sera plus longue car elle nécessite une plus longue durée de suivi ;
- L'étude **ZENITH**, destinée à des malades plus sévères, qui ont 2 ou 3 médicaments et qui restent loin des objectifs thérapeutiques, pour voir si l'ajout du sotatercept permet de réduire les hospitalisations et tous les événements graves pouvant survenir dans la vie d'un hypertendu pulmonaire.

C'est un événement qu'on attendait tous depuis très longtemps : l'émergence possible d'une 4^{ème} famille de médicaments de l'HTAP. D'autant qu'il n'y a pas que le sotatercept ; d'autres médicaments sont en cours de développement, et on peut compter sur les chercheurs, médecins, soignants ainsi que les patients et leur famille pour essayer de développer de nouvelles options de traitement. Nous avons la chance d'avoir une communauté très solidaire et déterminée à améliorer de façon très significative le pronostic de la maladie, et à terme trouver des médicaments très efficaces.