

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 02

LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS
A L'ENDOTHELINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : Janvier 2018

PAR

Mlle. Zeneb ELKAF
Née le 31 Janvier 1990 à Benslimane

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hypertension artérielle pulmonaire – Endothéline – Antagonistes
des récepteurs à l'endothéline – Bosentan – Macitentan.

JURY

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Mme. S. MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES



*J'aimerais avant tout exprimer ma reconnaissance
à l'Éternel mon Dieu le Tout Puissant qui m'a inspiré,*

Qui m'a guidé sur le bon chemin,

Pour ce que je suis

Car aucune vraie réussite n'est possible sans Lui.

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*Toutes les lettres, tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

Je dédie cette Thèse...

A MES CHERS PARENTS

A ceux qui m'ont donné sans compter

Sans eux, je suis rien, c'est grâce à vos efforts et vos sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être, j'ai pu atteindre mon objectif d'être Dr. En pharmacie.

Aucun mot ne pourra exprimer l'immense amour que je vous porte et j'espère que vs seriez fière de moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail qui n'aurait pu prendre de forme sans votre soutien inconditionnel

Je vous souhaite du fond du cœur une longue vie et beaucoup de bonheur.

Merci pour tout, je vous aime !

A MON UNIQUE PETITE SŒUR

Quelle joie d'avoir une sœur comme toi, veuillez trouver dans ce travail l'expression d'amour et d'affection que je porte pour vous. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements j'aurais pas pu opter pour cette noble profession.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

J'aurais souhaité votre présence en ce jour assez spéciale pour partager ma joie. Vous êtes toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur, Aussi dans ce moment de joie, vous avez toutes mes pensées. Vous m'avez toujours fait preuve d'amour et d'affection Que vos âmes reposent en paix.

A MES AMIES SANS EXCEPTION

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À toute ma famille petite et grande

À tous mes ami(e)s et camarades de promotion

À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer*

REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur A. DAMI

Pr. de biochimie

*C'est un grand honneur que vous nous faites, en acceptant la
présidence du jury de notre thèse malgré vos nombreuses occupations.*

*Vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse et de modestie dans
votre bureau.*

*Veillez accepter cher maître, l'assurance de notre estime et de notre
profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le professeur J. ELHARTI

Pr. de chimie thérapeutique

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration
et un profond respect*

Veillez trouver ici, Mon cher professeur

*L'expression de ma grande reconnaissance, de mes vifs remerciements
pour avoir accepté d'assurer la direction de ce travail qui grâce à votre
esprit rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être élaboré.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le professeur R. NEJJARI

Pr. de pharmacognosie

*Cher maître, le grand honneur que vous nous faites en acceptant de
siéger dans ce jury est pour nous l'occasion de vous assurer notre
admiration et notre respect.*

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et
d'apprécier votre sens professionnel.*

*Qu'il me soit permis cher maître, de vous exprimer toute ma gratitude et
mes remerciements.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le professeur S. MAKRAM

Pr. de pharmacologie

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous
témoigner respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT	: 5-hydroxytryptamine
ALAT	: Alanine Aminotransférases
ALK1	: Activin-like receptor kinase-1
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ARE	: Antagonistes des récepteurs a l'endothéline
ASAT	: Aspartate Aminotransférases
ASC	: Aire sous la courbe
BMPR2	: Bone morphogenic protein receptor II
CAM	: Membrane chorio-allantoïdienne
CAV1	: Caveolin
C_{max}	: Concentrations plasmatiques maximales
CML	: Cellules musculaires lisses
DAG	: Diacylglycérol
ECE	: Enzyme de conversion de l'endothéline
ECE-1	: Enzyme de conversion de l'endothéline-1
ECE-2	: Enzyme de conversion de l'endothéline-2
ECE-3	: Enzyme de conversion de l'endothéline-3
EGF	: Epidermal growth factor
ENG	: Endogline
ET-1	: Endotheline-1
ET-2	: Endotheline-2
ET-3	: Endotheline-3
ETA	: Endothéline A

ETB	: Endothéline B
ETT	: Echographie transthoracique
FDA	: Food and Drug Administration (fédération américaine des aliments et drogues)
GCs	: Guanylyl Cyclase soluble
GMPc	: Guanosine monophosphate cyclique
GTP	: Guanosine Triphosphate
hCG	: human choriogonadotrophin
HCP	: Hémangiomatose capillaire pulmonaire
HTA	: Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	: Hypertension pulmonaire
HTPPE	: Hypertension pulmonaire post-embolique
HTPPNN	: Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR	: International Normalized Ratio
IP3	: Inositol 1,4,5 Triphosphate
IV	: IntraVeineuse
Kv	: Canaux potassiques voltage dépendants
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MPI	: Maladie pulmonaire interstitielle
MVO	: Maladie veino-occlusive
NEP	: Endopeptidase neutre
NO	: Monoxyde d'azote
NOS-3	: NO synthase endothéliale
NYHA	: New York Heart Association

RAP	: Résistances artérielles pulmonaires
PAPm	: Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	: Pression artérielle pulmonaire systolique
PDE-5	: Phosphodiesterase de type 5
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGI2	: Prostacycline
PKC	: Protéine kinase C
PKG	: Protéine kinase G
RhoKs	: Protéines-kinases de Rho
RTK	: Récepteur tyrosine kinase
SC	: Sous-Cutanée
SERT	: Transporteur membranaire spécifique
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TM6	: Test de Marche de 6 minutes
TPH1	: Tryptophane hydroxylase-1
TxA2	: Thromboxane A2
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VIP	: Vasoactive intestinal peptide
VIT	: Vitesse du flux de régurgitation tricuspide

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs de risques des HTAP.....	6
Tableau II : Nouvelle classification des hypertensions pulmonaires Nice 2013.....	8
Tableau III : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA).....	14
Tableau IV : Source cellulaire des endothéline ET-1, ET-2 et ET-3.....	29
Tableau V : Localisation et fonction des récepteurs ETA et ETB.....	34
Tableau VI : Les propriétés pharmacocinétiques des ARE.....	62
Tableau VII : Présentations, posologies et indications des ARE.....	68
Tableau VIII : Les principaux effets indésirables des ARE.....	71
Tableau IX : Interactions médicamenteuses du bosentan.....	74
Tableau X : Interactions médicamenteuses de l'ambrisentan.....	75
Tableau XI : Interactions médicamenteuses du macitentan.....	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Algorithme de diagnostic de l'hypertension pulmonaire	13
Figure 2 : Processus de remodelage vasculaire des artères pulmonaires	16
Figure 3 : Structure d'une artère	17
Figure 4 : Rôle du monoxyde d'azote dans la vasodilatation.....	19
Figure 5 : Effets de l'endothéline-1 (ET-1) dans la vasoconstriction.....	21
Figure 6 : Structures des endothélines et les sarafotoxines s6, les acides aminés différents de ceux de l'endothéline-1 sont indiqués en rouge	28
Figure 7 : La synthèse des endothélines	31
Figure 8 : Voies de signalisation de l'endothéline.....	35
Figure 9 : Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans L'HTAP	47
Figure 10 : Algorithme de traitement de L'HTAP selon les conclusions du 5eme congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire, Nice, Février 2013	53
Figure 11 : Blocage du système endothéline	56
Figure 12 : Les structures chimiques des antagonistes des récepteurs a l'endothéline	59
Figure 13 : Découverte d'une classe d'arylsulfonamido pyrimidines substituées	63
Figure 14 : Les relations structures activités.....	65
Figure 15 : Mécanisme d'action des ARE.....	67
Figure 16 : Démonstration de l'effet inhibiteur permanent exercé par le NO sur la production ET/ou sur les effets hypertenseurs de l'endothéline in vivo	76
Figure 17 : Effet d'un traitement chronique (9 mois) par un antagoniste des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline, le bosentan sur la survie dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par ligature chez le rat	80



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	4
1) Définition et facteurs de risques	5
2) Classification	7
3) Diagnostic	11
3-1. Détection et confirmation de l'HTAP	11
3-2. Diagnostic étiologique	12
3-3. Evaluation de la sévérité	14
4) Physiopathologie	15
4-1. Mécanisme moléculaire impliqués dans l'HTAP	17
a) Monoxyde d'azote (NO)	17
b) Prostacycline et thromboxane A2	19
c) Endothéline ET-1	20
d) Canaux potassiques	21
e) Sérotonine	22
f) Vasoactive intestinal peptide	23
g) Voie des Rho-kinases	24
h) Facteurs de croissance	24
II. LE SYSTEME ENDOTHELINE	26
1) L'endothéline	27
2) La biosynthèse de l'endothéline	30

3) Les récepteurs de l'endothéline	32
3-1. Récepteur ETA	32
3-2. Récepteur ETB	33
4) Les voies de signalisation de l'endothéline	34
5) Les rôles physiologiques du système endothéline	35
5-1. Développement embryonnaire et néonatal	35
5-2. Homéostasie rénale	36
5-3. Maintien du tonus vasculaire	36
5-4. Rôle dans l'angiogenèse	37
5-5. Rôle dans la reproduction	37
6) Les rôles physiopathologiques du système endothéline	38
6-1. Insuffisance cardiaque	38
6-2. Hypertension	39
6-3. Hypertension pulmonaire	40
6-4. Athérosclérose	40
6-5. Rôle dans l'angiogenèse tumorale	41
6-6. Rôle dans la maladie d'Alzheimer	41
III. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE L'HTAP	42
1) Mesures générales	43
1-1. Limitation de l'activité physique et règles d'hygiène de vie	43
1-2. Altitude et hypoxie	43
1-3. Grossesse et contraception	44

1-4. Anesthésie et chirurgie	44
1-5. Médicaments à proscrire	44
2) Traitements conventionnels	45
2-1. Les anticoagulants	45
2-2. Les diurétiques	45
2-3. Les digitaliques	46
2-4. L'oxygénothérapie	46
3) Traitements spécifiques	47
3-1. Les inhibiteurs des canaux calciques	47
3-2. Les analogues de la prostacycline (dérives des prostanoides)	48
3-3. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline	49
3-4. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	51
4) Traitements combinés	52
IV. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'ENDOTHELINE	55
1) Les molécules utilisées	56
2) Les propriétés pharmacocinétiques	60
3) Relations structure activité	63
4) Mécanisme d'action	66
5) Les indications thérapeutiques	68
6) Autres indications	69
7) Les contre-indications	69
8) Les effets indésirables	70

9) Grossesse et allaitement	72
10) Les interactions médicamenteuses	73
11) Effets des antagonistes de récepteurs à l'endothéline dans les conditions normales	75
12) Effets des antagonistes des récepteurs a l'endothéline dans les situations pathologiques	77
12-1. Hypertension artérielle pulmonaire.....	77
12-2. Hypertension artérielle	78
12-3. Insuffisance cardiaque	79
13) Pharmaco économie des ARE	81
14) Modalités de prescriptions et stratégies thérapeutiques	83
CONCLUSION	86

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



INTRODUCTION

L'endothéline-1 (ET-1) joue un rôle crucial dans l'hémodynamie cardiovasculaire et rénale en modulant, entre autres, le tonus vasculaire, la diurèse et la natriurèse en plus de l'hypertrophie, la prolifération et la migration cellulaire. Dans de nombreuses pathologies, notamment l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension pulmonaire et l'hypertension artérielle, les taux tissulaires et plasmatiques de l'ET-1 sont augmentés.

Sous le terme d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont regroupées différentes maladies touchant les artères pulmonaires de petit calibre entraînant une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires et une défaillance ventriculaire droite. En l'absence de traitement efficace, l'HTAP évolue inéluctablement vers le décès. La principale anomalie en cause est une dysfonction endothéliale qui s'accompagne d'un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices telles que la prostacycline (PGI₂) et l'oxyde nitrique (NO) et de vasoconstricteurs puissants tels que l'ET-1. A la base de ces données physiopathologiques, trois axes thérapeutiques ont été développés de manière importante la prise en charge des patients atteints d'HTAP : la voie de la PG₂ : (époprosténol, tréponistil, iloprost) ; la voie de NO : inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, la voie de l'ET-1 : antagonistes des récepteurs de l'ET-1.

Dans notre travail nous allons s'intéresser aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) sont une nouvelle classe de médicaments prometteurs qui bloquent les récepteurs ETA et ETB de l'endothéline avec plus ou moins de sélectivité. Dont trois principes actifs sont recommandés pour le traitement d'HTAP, le Bosentan, l'Ambrisentan et le Macitentan qui sont déjà sur le marché pharmaceutique mondial commercialisés respectivement sous les noms de Tacleer®, Volibris®, Opsumit®. Ces trois molécules diffèrent d'un point de vue de leur affinité pour les récepteurs à l'ET-1, de leur structure chimique ainsi que de leur pharmacocinétique.

Ce travail va mettre un peu le point sur une présentation de la pathologie «HTAP», quelques éléments pour le diagnostic ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués dans sa physiopathologie, puis nous allons décrire le système endothéline, aussi son implication en physiologie et en pathologie et par la suite les différentes stratégies thérapeutiques actuelles pour la prise en charge d'HTAP et enfin nous abordant en détaille les antagonistes des récepteurs de l'endothéline.



*I. HYPERTENSION
ARTÉRIELLE
PULMONAIRE*

1) Définition et facteurs de risques :

Sous le terme d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont regroupées différentes maladies touchant les artères pulmonaires de petit calibre entraînant une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires liée à la prolifération cellulaire de la paroi des petites artérioles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès en absence de traitement [1].

L'HTAP est une maladie rare qui se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'effort avec une pression "capillaire" pulmonaire normale (< 15 mmHg) excluant de ce fait les conséquences des cardiopathies gauches [2]. Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP.

Une dyspnée, des douleurs thoraciques, des lipothymies ou des syncopes peuvent survenir en particulier à l'effort et représentent des critères majeurs de gravité de la maladie. La dyspnée d'effort est le signe le plus souvent retrouvé, présent chez plus de 95 % des patients. L'apparition de cette dyspnée est en règle progressive et souvent négligée, expliquant le fréquent retard à la prise en charge (environ 2 ans entre le début des symptômes et le diagnostic).

Cette maladie peut survenir de façon sporadique (HTAP idiopathique ou primitive), dans un contexte familial (HTAP familiale) liée à des mutations de BMPR2 (bone morphogenic protein receptor II) un membre de la famille des récepteurs du TGF- β (transforming growth factor beta), ou encore compliquer l'évolution de certaines situations (HTAP associée à une connectivité, une cardiopathie congénitale, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, une hypertension portale, une prise d'anorexigènes...) [1].

Plusieurs facteurs de risques peuvent concourir au développement d'une HTAP (tab. I).

TABLEAU I : FACTEURS DE RISQUES DES HTAP [2].

	<i>Médicaments toxiques</i>	<i>Facteurs démographiques</i>	<i>Maladies</i>
<i>Certain</i>	*Huile de colza *Dérivé de la fenfluramine *Fumarate d'aminorex	*Sexe féminin	*Infection par le VIH
<i>Peu probable</i>	*Amphétamines *L-tryptophane		*Hypertension portale *Connectivites *Cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droite
<i>Possible</i>	*M-amphétamine *Cocaïne *Chimiothérapies	*Grossesse *Hypertension artérielle systémique	*Dysthyroïdies
<i>Très probable</i>	*Antidépresseurs *Tabac *Œstrogènes	*Obésité	

2) Classification :

La première classification a été proposée en 1973 par l'OMS qui parlait d'HTP primitive et d'HTP secondaire à une affection identifiable. Cette classification initiale a subi une série de changements au fil des années dont elle a été rectifiée plusieurs fois [3]. La dernière classification date de 2013 (tab. II), elle reprend les 5 groupes créés lors du symposium d'Evian en 1998 mais le contenu de ces groupes a été modifié.

Le but de cette classification est de regrouper les hypertensions pulmonaires qui ont des caractéristiques pathologiques et cliniques similaires ce qui permet d'adapter les traitements et la prise en charge des patients [3, 4].

TABLEAU II : NOUVELLE CLASSIFICATION DES HYPERTENSIONS PULMONAIRES NICE 2013[4].

Groupe 1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

1.1 Idiopathique

1.2 Héritable

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK1, ENG, SMAD-9, CAV1, KCNK3

1.2.3 Inconnue

1.3 Induite par une drogue ou une toxine

1.4 Associée à :

1.4.1 des maladies du tissu conjonctif ;

1.4.2 une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;

1.4.3 une hypertension portale ;

1.4.4 une cardiopathie congénitale ;

1.4.5 une schistosomiase.

Groupe 1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

Groupe 1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Groupe 2. Hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche

2.1 Dysfonction systolique du ventricule gauche

2.2 Dysfonction diastolique du ventricule gauche

2.3 Maladies valvulaires

2.4 Obstructions congénitales ou acquises au niveau du tract d'éjection ou de remplissage du ventricule gauche et cardiomyopathies congénitales

Groupe 3. Hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie

3.1 Broncho-pneumopathie chronique obstructive

3.2 Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

3.3 Autres maladies pulmonaires avec pattern restrictif et obstructif mixte

3.4 Troubles respiratoires du sommeil

3.5 Hypoventilation alvéolaire

3.6 Exposition chronique aux hautes altitudes

3.7 Anomalies du développement

Groupe 4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Groupe 5. Hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains

5.1 Troubles hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie

5.2 Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose à cellules de Langerhans pulmonaire, lymphangioliomyomatose

5.3 Troubles métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdie

5.4 Divers : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire

- Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire

Elles ont toutes en commun une atteinte des artéioles pulmonaires avec un diamètre inférieur à 500µm. Des lésions histologiques typiques tel qu'une hypertrophie de la média, une prolifération de l'intima, un épaississement de l'adventice, des infiltrats inflammatoires périvasculaires qui vont déterminer l'apparition d'un remodelage artériel pulmonaire avec des lésions plexiformes et de la thrombose in situ [4].

- Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

La maladie veino-occlusive (MVO) et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP) sont des pathologies rares et graves. Elles sont caractérisées par une prolifération de l'intima au niveau des veines septales associée à une dilatation et une prolifération des capillaires [4].

- Groupe 1'' : hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

L'HTPPNN est un défaut d'adaptation de la circulation pulmonaire à la vie extra-utérine par retard à la décroissance des résistances vasculaires pulmonaires, fréquente (2 à 6 ‰ naissances), révélée par une cyanose néonatale. La prise en charge en réanimation néonatale, l'utilisation de monoxyde d'azote inhalé et du sildénafil, et l'amélioration des techniques ventilatoires ont permis une franche amélioration du pronostic (80 % de survie) [5].

- Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche

La maladie cardiaque gauche représente probablement la forme la plus fréquente d'HTP. À part les valvulopathies, le mécanisme le plus souvent retrouvé consiste en une dysfonction diastolique du ventricule gauche qui va entraîner une augmentation de la pression auriculaire gauche par conséquence une augmentation passive de la

pression artérielle pulmonaire. L'objectif pour ces patients est d'optimiser leur traitement cardiologique en essayant de corriger leurs facteurs de risques [4].

- Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie

Les mécanismes impliqués dans cette forme d'HTP sont soit une hypoxie alvéolaire, conséquence d'un apport insuffisant en oxygène, soit une vasoconstriction hypoxique, mécanisme réflexe dans les maladies respiratoires chroniques obstructives ou restrictives. Jusqu'à présent, il existe peu de données concernant l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP pour ces patients et, par conséquent, leur utilisation doit être limitée à des situations particulières [4].

- Groupe 4 : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

L'hypertension pulmonaire post-embolique (HTPPE) est liée à la persistance des caillots après une ou plusieurs embolies pulmonaires aiguës. Cette forme d'HTP est de plus en plus diagnostiquée, elle est curable grâce à une opération chirurgicale et les patients non opérables peuvent bénéficier d'un traitement médical spécifique [4].

- Groupe 5 : hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains

Ces formes d'HTP sont liées à d'autres pathologies dont les mécanismes de développement de l'HTP restent multifactoriels incertains [3].

3) Diagnostic :

Le diagnostic doit être évoqué devant :

* une dyspnée d'effort inexplicée (au terme d'un bilan standard), associée ou non à des lipothymies et/ou à des signes d'insuffisance cardiaque droite

* une population à risque de développer une HTAP (sclérodémie, prise d'anorexigène, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, cas familial d'HTAP) [6].

Le diagnostic d'HTP repose sur une démarche clinique rigoureuse comportant trois objectifs :

- Détection et confirmation de l'HTAP.
- Classement d'HTAP en recherchant une éventuelle pathologie associée (diagnostic étiologique).
- Évaluation de la sévérité.

3-1. Détection et confirmation de l'HTAP :

Le dépistage de l'HTAP repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler (ETT), qui permet de rechercher une élévation de la pression artérielle pulmonaire par l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), évaluée par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (VIT) et qui peut également montrer une dilatation des cavités droites associée ou non à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire et l'existence éventuelle d'un épanchement péricardique [6].

Si on suspecte une HTAP par l'échographie cardiaque, il est nécessaire d'effectuer un cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic et affirmer l'atteinte pré capillaire.

Le diagnostic sera confirmé sur la mise en évidence :

- d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'effort,
- avec une pression d'occlusion inférieure à 15 mmHg,
- et des résistances artérielles pulmonaires (RAP) supérieures 3 Unités Wood.

3-2. Diagnostic étiologique :

Une fois le diagnostic d'HTAP est établie, cette étape consiste à rechercher une cause éventuelle à l'HTAP par la réalisation des examens complémentaires puisqu'elle va conditionner la prise en charge thérapeutique (fig.1).

Initialement, il faut éliminer toute HTP secondaire soit à une maladie du cœur gauche (HTP du groupe 2), soit à une maladie respiratoire chronique (HTP du groupe 3), les deux causes les plus fréquentes d'HTP. S'il ne s'agit pas d'une HTP des groupes 2 ou 3, la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire va permettre de diagnostiquer une HTP post-embolique (groupe 4) sur la présence des défauts perfusionnels non matchés en ventilation. En cas de suspicion de cœur pulmonaire chronique post-embolique (même en l'absence de thrombus proximaux visibles sur l'angioscanner), l'angiographie pulmonaire est indispensable pour confirmer le diagnostic et déterminer les possibilités d'intervention chirurgicale, la scintigraphie pulmonaire ne permet pas de déceler les patients avec HTAP associée à une maladie veino-occlusive et reste un examen de dépistage seulement pour les HTP post-emboliques.

Si la scintigraphie pulmonaire est normale, l'étape suivante consiste dans la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour affirmer le caractère pré- ou post-capillaire de l'HTP. En cas d'HTP pré-capillaire, il est nécessaire de réaliser un bilan à la recherche d'une potentielle cause : sérologiques de maladies auto-immunes,

historique personnel d'exposition à des médicaments ou toxiques, sérologies des hépatites virales, sérologie VIH, bilan thyroïdien, échographie abdominale à la recherche d'une hypertension portale. En absence de cause retrouvée, l'HTAP est considérée comme étant idiopathique [4].

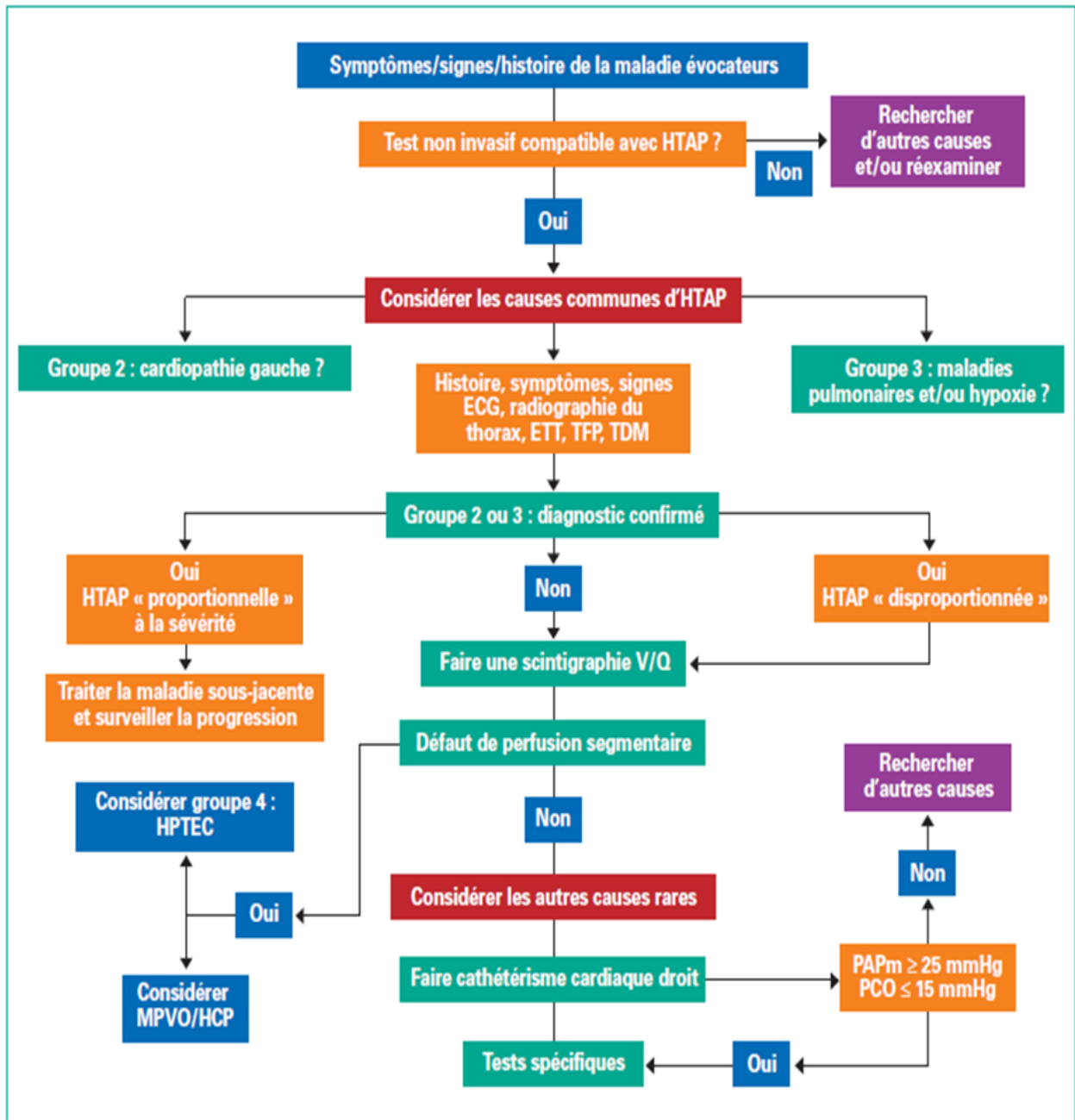


FIGURE 1 : ALGORITHME DE DIAGNOSTIC DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE [7].

3-3. Evaluation de la sévérité :

L'évaluation de la sévérité de la maladie repose sur l'analyse de données cliniques.

L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classe fonctionnelle NYHA adaptée pour les patients atteints d'HTAP (tab. III), permettant une évaluation simple et reproductible au cours du suivi. Cette classification NYHA reste l'élément pronostique majeur, les patients en classe fonctionnelle III ou IV ayant une survie très inférieure à celle des patients en classe fonctionnelle I ou II.

L'évaluation de la dyspnée est complétée par un test de marche de 6 minutes (TM6). Il s'agit d'un moyen simple et facilement reproductible d'évaluer le handicap fonctionnel. Ce test doit être associé à la mesure continue de l'oxymétrie, de la fréquence cardiaque et l'évaluation par le patient d'un score de dyspnée (échelle de Borg). Une désaturation de plus de 10 % constituerait un critère de gravité avec un risque de mortalité multiplié par 2,9 dans les 2 ans [8].

TABLEAU III : CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA).

<i>Classe I.</i>	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.
<i>Classe II.</i>	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises
<i>Classe III.</i>	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
<i>Classe IV.</i>	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

4) Physiopathologie :

L'hypertension artérielle pulmonaire est une pathologie complexe et multifactorielle dont trois processus majeurs contribuent à l'élévation des résistances artérielles pulmonaires : La vasoconstriction, le remodelage de la paroi des vaisseaux pulmonaires et la thrombose contribuent à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire dans l'HTAP.

Un dysfonctionnement endothélial se traduit par un déséquilibre entre les médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, défaut de production de vasodilatateurs tels que l'oxyde nitrique et la prostacycline ainsi que la surexpression de vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 ainsi ce déséquilibre favorise la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) qui contribue ainsi au remodelage vasculaire et finalement une altération de de facteurs impliqués dans le contrôle de la coagulation favorisant la thrombose in situ.

Le remodelage vasculaire fait intervenir toutes les tuniques de la paroi du vaisseau (fig.2) et tous les types cellulaires qui les composent (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes, cellules inflammatoires et plaquettes) [9].

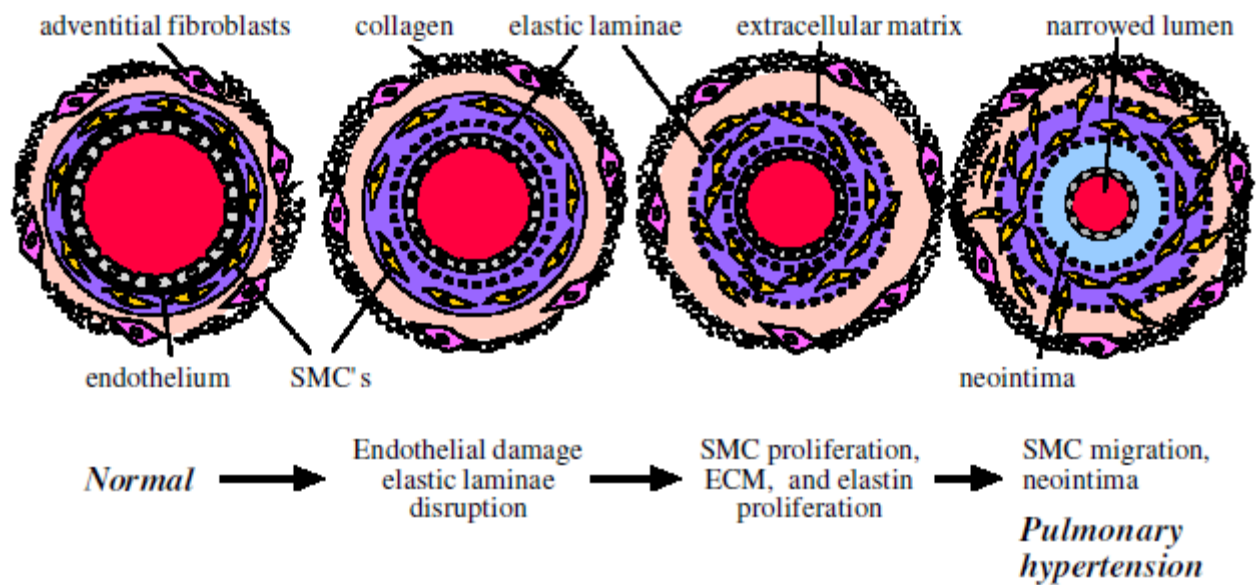


FIGURE 2 : *PROCESSUS DE REMODELAGE VASCULAIRE DES ARTERES PULMONAIRES [10].*

La paroi des artères pulmonaires comprend trois couches de l'intérieur vers l'extérieur (fig.3) :

- L'adventice formée par des fibroblastes
- La média comprenant les cellules musculaires lisses à l'origine du tonus vasculaire
- L'intima représentée par l'endothélium.

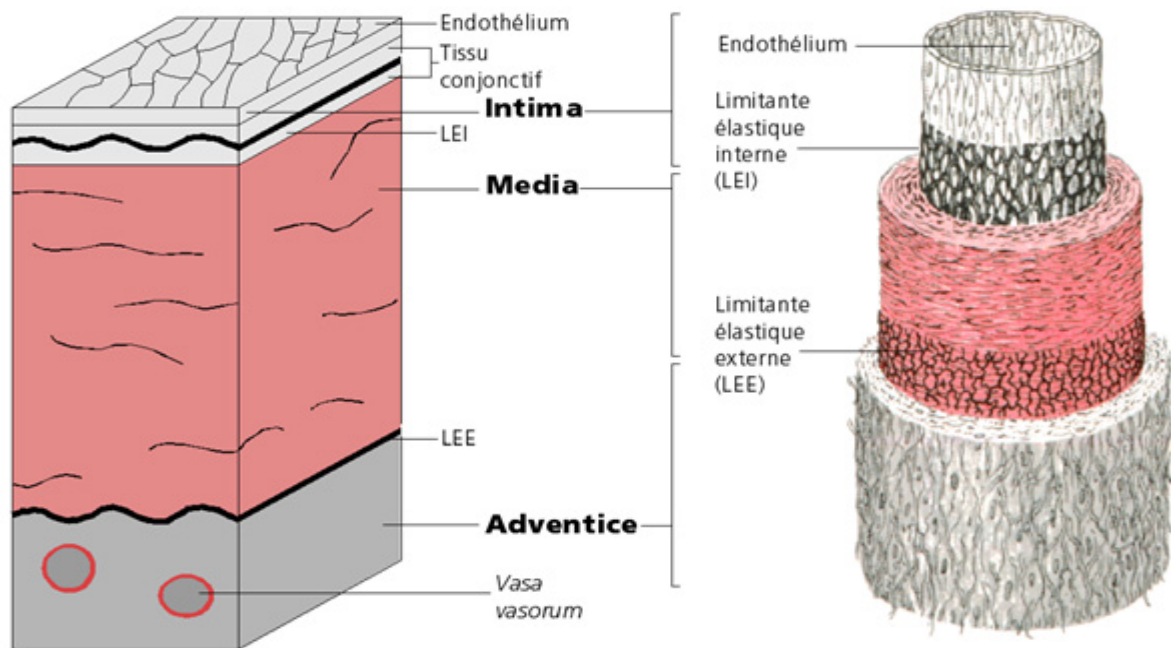


FIGURE 3 : STRUCTURE D'UNE ARTERE [11].

L'endothélium joue un rôle fondamental en modulant le tonus vasomoteur local par libération de facteurs :

- ✓ Vasodilatateurs : prostacycline (PGI₂), monoxyde d'azote (NO).
- ✓ Vasoconstricteurs : endothéline-1 (ET-1), les substances produites par les plaquettes (thromboxane A₂, sérotonine) et l'angiotensine II [2].

4-1. Mécanisme moléculaire impliqués dans l'HTAP :

a) Monoxyde d'azote (NO) :

Le monoxyde d'azote est un puissant vasodilatateur pulmonaire et qui a également des propriétés antiprolifératives. Il joue un rôle dans le contrôle du tonus, de la trophicité des artères pulmonaires ainsi que dans l'inhibition de l'agrégation des plaquettes [12].

Dans les cellules endothéliales, le NO est synthétisé par la conversion de la L-arginine en L-citrulline par la NO synthase endothéliale (NOS-3) en présence de ses cofacteurs (NADPH, BH₄). Une fois synthétisé, le NO diffuse rapidement à l'extérieur des cellules endothéliales pour agir au niveau des CML vasculaires pulmonaires en activant la Guanylyl Cyclase soluble (GCs) qui convertit le Guanosine Triphosphate (GTP) en un second messager cyclique, le guanosine monophosphate cyclique (GMPc), qui active la protéine kinase G (PKG) entraînant ainsi la vasodilatation en diminuant la concentration de calcium Ca²⁺ à l'intérieur de la CML (fig.4) [13].

Chez les patients atteints d'HTP, l'expression de la NOS-3 dans les artères pulmonaires est fortement diminuée donc une diminution du NO ce qui favorise alors la prolifération des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction.

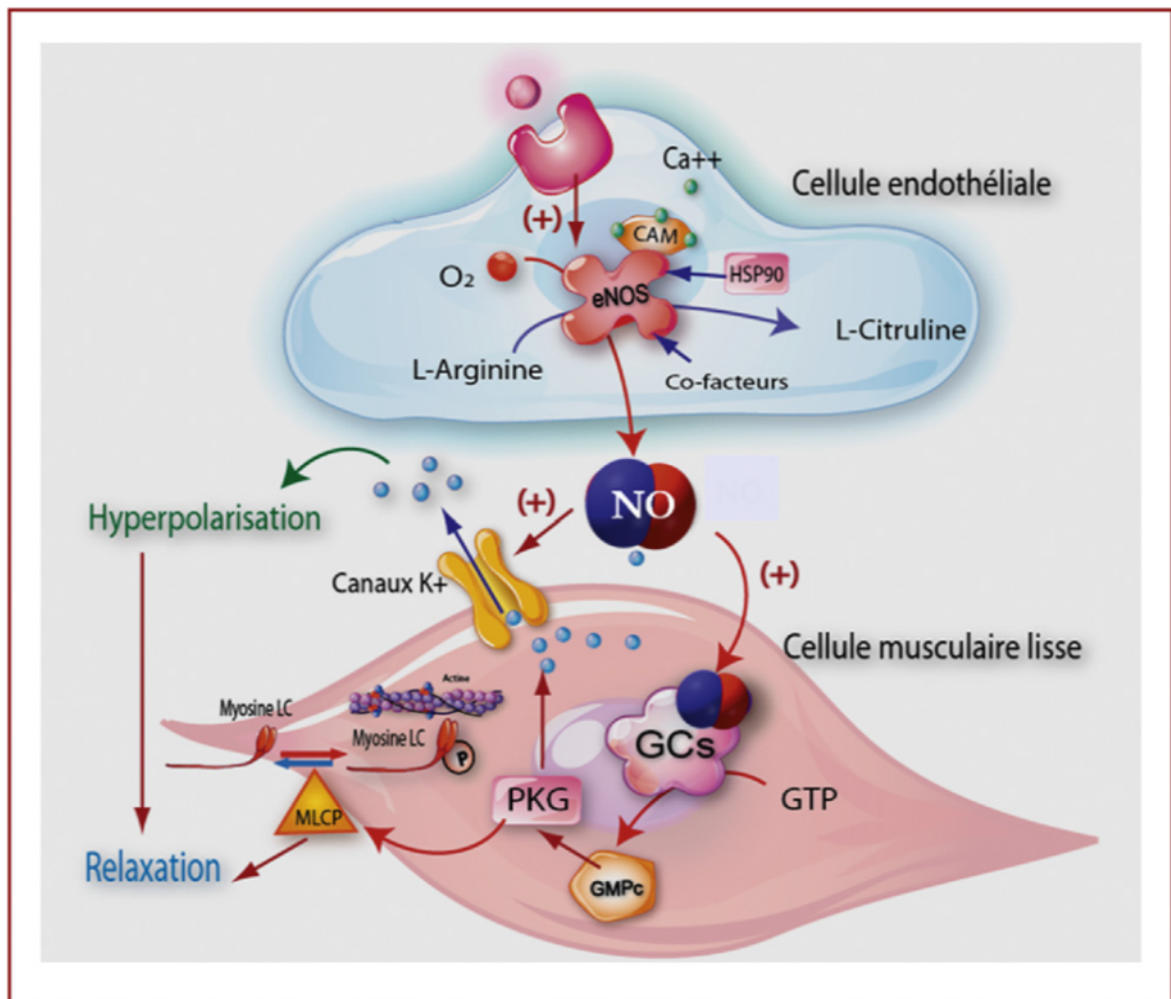


FIGURE 4 : ROLE DU MONOXYDE D'AZOTE DANS LA VASODILATATION.

Abréviations : Ca⁺⁺ : calcium ; CaM : calmoduline ; NOSe : NO synthase endothéliale ; NO : monoxyde d'azote ; K⁺ : potassium ; GCs : guanylyl cyclase soluble ; GTP : guanosine triphosphate ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; PKG : protéines kinases dépendant du GMPc ; P : phosphate ; MLCP : phosphatase des chaînes légères de la myosine.

b) Prostacycline et thromboxane A2 :

La prostacycline (prostaglandine I₂), produite par les cellules endothéliales, est un vasodilatateur pulmonaire endogène important qui agit par le biais de l'activation des voies dépendantes de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Comme le NO, la PGI₂ inhibe la prolifération des CML et l'agrégation plaquettaire. Sa synthèse

est diminuée dans les cellules endothéliales pulmonaires de patients atteints d'HTAP par la réduction dans ces cellules l'expression de la prostacycline synthase. Chez les souris transgéniques, l'expression excessive de la PGI₂ a un effet protecteur pour l'HTP induite par l'hypoxie inversement, les souris déficientes pour le récepteur de la prostacycline développent une HTAP sévère [13].

Le thromboxane A₂ (TxA₂), un puissant agrégeant plaquettaire également produit par les cellules endothéliales, est un vasoconstricteur de la voie de la cyclo-oxygénase. Chez les patients atteints d'HTP idiopathique, il y a une diminution des produits du métabolisme de la PGI₂ dans les urines, associée à une augmentation des produits du métabolisme du TxA₂ [13].

En résumé, dans l'HTP, le déséquilibre causé par un défaut de production de la PGI₂ et une augmentation de l'activité du TxA₂ entraîne un trouble de la relaxation et du remodelage des artères pulmonaires.

c) Endothéline ET-1 :

L'ET-1 c'est un peptide ayant des propriétés vasoconstrictrices et de son rôle dans le remodelage vasculaire pulmonaire, il est considéré comme médiateur majeur dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par ailleurs, à côté de son action vasomodulatrice, l'ET-1 possède de nombreuses autres propriétés vasculaires et extravasculaires [14].

Les cellules endothéliales synthétisent également les endothélines dont les isoformes ET-1, ET-2 et ET-3 sont toutes trois des vasoconstricteurs.

La liaison de l'ET-1 aux récepteurs ETA et ETB active une protéine G couplée à la phospholipase C entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium Ca²⁺, responsable de la contraction du muscle lisse vasculaire. L'activation du récepteur ETB dans les cellules endothéliales stimule la vasodilatation par l'intermédiaire de la production du NO et de la PGI₂ (fig.5) [13].

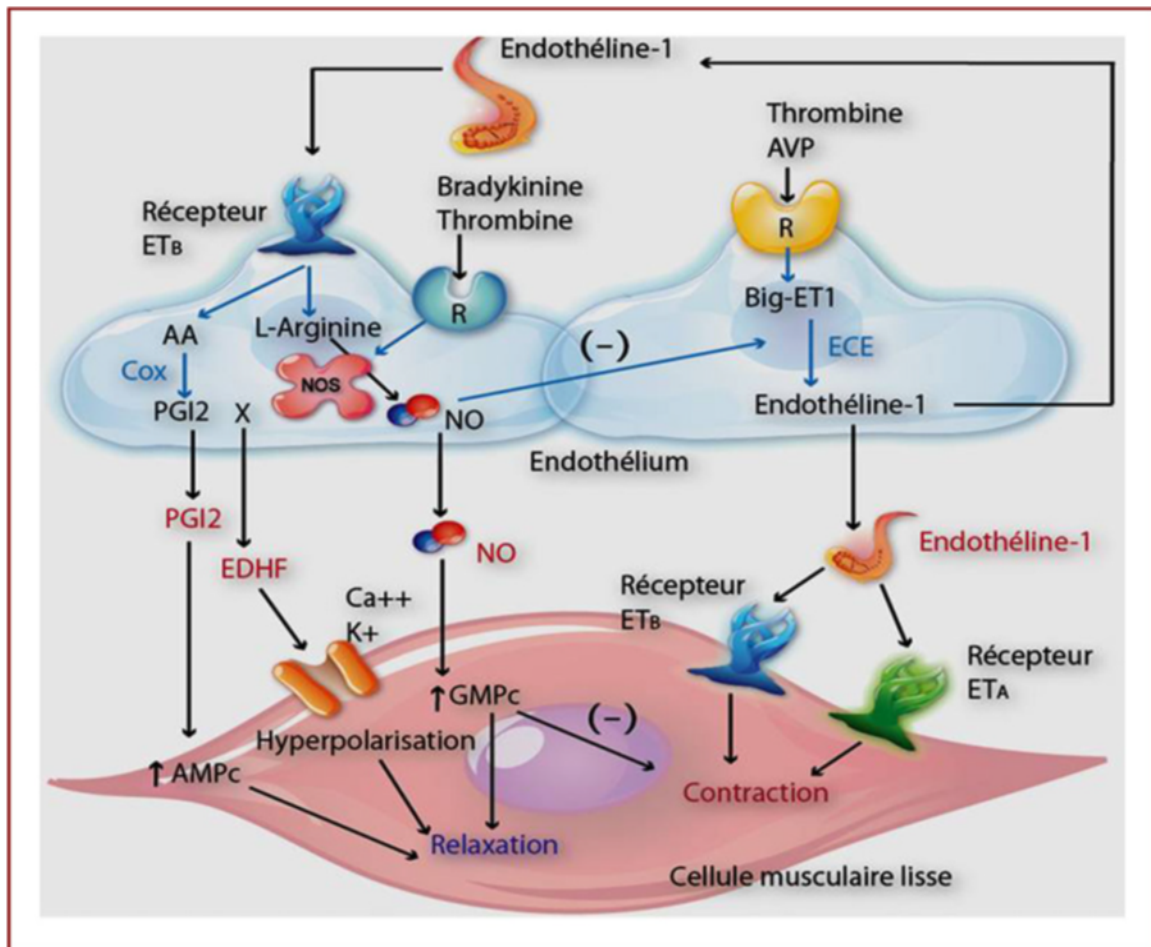


FIGURE 5 : EFFETS DE L'ENDOTHELIN-1 (ET-1) DANS LA VASOCONSTRICTION.

Abréviations : R : Récepteurs ; ECE : Enzyme de Conversion de l'Endothéline ; NOS : NO Synthase ; AA : acides aminés ; PGI2 : prostaglandine I2 ; EDHF : Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor ; Ca⁺⁺ : Calcium ; K⁺ : potassium ; GMPC : guanosine monophosphate cyclique ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique

d) Canaux potassiques :

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique se manifeste lorsque l'hypoxie inhibe un ou plusieurs canaux potassiques voltages dépendants (Kv) des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires résistives [15].

Les canaux potassiques dépendants du Kv jouent un rôle important dans la régulation du potentiel membranaire de repos des CML et dans la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. La diminution de l'expression ou le dysfonctionnement des canaux Kv induit une dépolarisation membranaire favorisant l'influx calcique par l'intermédiaire des canaux calciques dépendants du Kv et une augmentation de concentration du calcium Ca²⁺ intra cytosolique et la vasoconstriction.

Dans l'HTAP, les gènes codant pour les canaux Kv étaient sous-exprimés dans les poumons malades. La perte sélective de ces canaux Kv entraîne une dépolarisation des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, augmente la concentration de calcium intracellulaire et conduit à la fois à une vasoconstriction et à une prolifération cellulaire. On ignore encore si ces anomalies des canaux Kv sont acquises ou innées [13].

e) Sérotonine :

La sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) est un médiateur neuronal vasoconstricteur, favorisant la prolifération des CML et la formation de micro-embolies locales.

Plusieurs arguments sont à l'origine de l'intérêt actuel suscité par la sérotonine (5-HT) dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

- La prise de médicaments anorexigènes interagissant avec le transport de la 5-HT augmente le risque de développer une HTAP.
- Chez les rats qui ont un déficit héréditaire du stockage plaquettaire de la 5-HT, développent spontanément une hypertension pulmonaire.
- Des taux élevés de 5-HT plasmatique ont été rapportés chez des patients porteurs d'une HTAP, persistant après transplantation pulmonaire [16].

Après la synthèse de la sérotonine par catalyse du tryptophane grâce à l'enzyme tryptophane hydroxylase-1 (TPH1), la 5-HT est captée par les CML par un transporteur membranaire spécifique (SERT). Dans les CML, la 5-HT active les protéines Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) et Rho-kinases, provoquant ainsi une vasoconstriction. Elle possède aussi un effet prolifératif sur les CML en activant les facteurs de transcription nucléotidique (GABA4).

L'augmentation de l'activité sérotoninergique chez les patients atteints d'HTP est liée à l'hyperactivité de SERT et/ou TPH1. Chez l'homme, les anorexigènes (aminorex et fenfluramine) sont responsables de l'apparition d'une HTP en agissant comme des substrats de SERT et en induisant la recapture de 5-HT par la CML des vaisseaux pulmonaires [13].

f) Vasoactive intestinal peptide :

Le vasoactive intestinal peptide (VIP) est un neuropeptide ayant des propriétés vasoactives systémiques, il s'agit d'un puissant vasodilatateur systémique pulmonaire ce qui lui confère un rôle non négligeable dans l'HTP. Son effet biologique est médié par ses récepteurs membranaires spécifiques qui sont couplés aux protéines G (VPAC1 et VPAC2) et localisés dans les différents tissus. La stimulation de ces récepteurs va stimuler l'adénylate cyclase puis il y a synthèse de l'AMPc par l'adénylate cyclase et activation de la protéine kinase A ce qui conduit à une vasodilatation.

La diminution de l'expression tissulaire pulmonaire et de la concentration sérique du VIP a été retrouvée chez les patients atteints d'HTP. Le VIP a aussi un effet inhibiteur de la prolifération des CML des artères pulmonaires chez les patients ayant une HTP idiopathique. On note aussi une altération du gène codant le VIP [13].

g) Voie des Rho-kinases :

La protéine RhoA est l'un des membres les mieux connus de la famille des protéines Rho. Elle régule un grand nombre des fonctions cellulaires fondamentales comme la contraction, la migration, la prolifération et l'apoptose.

Les protéines-kinases de Rho (RhoKs) sont les mieux caractérisées des protéines effectrices de RhoA. L'importance des RhoKs dans le cœur et les vaisseaux a été soulignée par les effets bénéfiques des statines sur le système cardiovasculaire. Il a été montré in vitro sur des cultures de cellules endothéliales humaines, que la diminution d'expression de la NO synthase endothéliale sous l'effet de l'hypoxie, est médié par les RhoKs. Plusieurs études ont également montré que l'activation de la voie RhoA/RhoKs contribue à la fois à la vasoconstriction et au remodelage associé avec l'HTAP [15].

h) Facteurs de croissance :

Plusieurs facteurs de croissance sont impliqués dans la pathogenèse de l'HTP. On peut citer le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et l'epidermal growth factor (EGF).

La plupart de ces facteurs se lient à des récepteurs membranaires possédant une activité enzymatique de type tyrosine kinase (RTK), seul le TGF- β (transforming growth factor beta) échappe à la règle en se liant à une famille de récepteurs membranaires ayant une activité enzymatique de type sérine-thréonine kinase. La signalisation intracellulaire des RTK est relayée par l'activation des enzymes de la famille sérine-thréonine kinase : Raf kinase [13].

- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor est abondamment exprimé dans le poumon, il est impliqué dans de nombreux processus biologiques des cellules endothéliales telles que la prolifération par le biais de deux récepteurs tyrosine-kinase à haute affinité (VEGFR-1 et -2), aussi dans la synthèse du NO et de la PGI₂,

l'angiogenèse et le contrôle de la perméabilité vasculaire. Dans les HTAP, l'expression de VEGFR-2 est augmentée dans les lésions plexiformes alors que c'est VEGFR-1 qui est exprimé dans les cellules endothéliales adjacentes [13, 15].

- *PDGF* : Platelet Derived Growth Factor régule la prolifération et la migration des CML, l'angiogenèse et l'apoptose, son expression est accrue dans l'HTAP. Le peroxyde d'hydrogène induit l'expression du PDGF dans les cellules endothéliales pulmonaires humaines, tout comme l'hypoxie et l'étirement mécanique et la contrainte de cisaillement. Par ailleurs, il a été mis en évidence une régression des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire par l'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur du PDGF, le composé STI571 (Imatinib) dans deux modèles animaux d'HTAP [15].

- *EGF* : L'epidermal growth factor induit par le stress oxydant ou par les médiateurs inflammatoires est aussi impliqué dans l'HTAP. L'inhibition de son récepteur membranaire atténue le développement de l'HTP induite par monocrotaline [13, 17].

- *Superfamille du TGF- β* : La superfamille du TGF- β comprenant le TGF- β mais aussi les BMP joue divers rôles dans une grande variété de processus physiologiques notamment le remodelage vasculaire au cours de l'HTP par la voie des molécules Smad (Smad2 et 3). Le TGF- β a des effets opposés sur la prolifération et la migration cellulaire, selon sa concentration in situ : un effet activateur à faible concentration et un effet inhibiteur à forte concentration. Les CML des artères pulmonaires des patients porteurs d'HTP expriment les trois isoformes du TGF- β . Il existe des anomalies de la voie de signalisation du TGF- β /Smad2--3 dans l'HTP expérimentale induite par la monocrotaline. La découverte de nouveaux inhibiteurs des récepteurs membranaires du TGF- β et d'inhibiteurs intracellulaires de Smad pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique dans l'HTP [13].



*II. LE SYSTEME
ENDOTHELINE*

1) L'endothéline :

La découverte de l'endothéline-1, dans les années 80, a suscité beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique.

En 1985, Hickey et ses collaborateurs ont démontré que l'application d'un milieu de culture obtenu de cellules endothéliales aortiques bovines entraînait une augmentation progressive dose-dépendante de la tension isométrique d'artères coronaires bovine, canine et de porc. En effet à la suite des travaux de Hickey, Yanagisawa a réussi à isoler, à partir d'aorte porcine, un facteur peptidique ayant des propriétés vasoconstrictrices importantes qui l'a nommé ET-1 [18, 19].

La famille des endothélines est constituée de trois peptides produits à partir de 3 gènes distincts, nommés respectivement ET-1, ET-2 et ET-3. Ces trois isomères présentent une homologie structurale avec les sarafotoxines issus du venin du serpent *Atractapis engaddensis* (fig.6) [20]. Ces peptides de 21 acides aminés possèdent une partie hydrophobe en C-terminal et deux ponts disulfures entre ces cystéines 1 et 15 et ces cystéines 3 et 11, ce qui lui confère une structure compacte. Les ET-2 et ET-3 ne diffèrent de l'ET-1 que par 2 et 6 acides aminés respectivement [21].

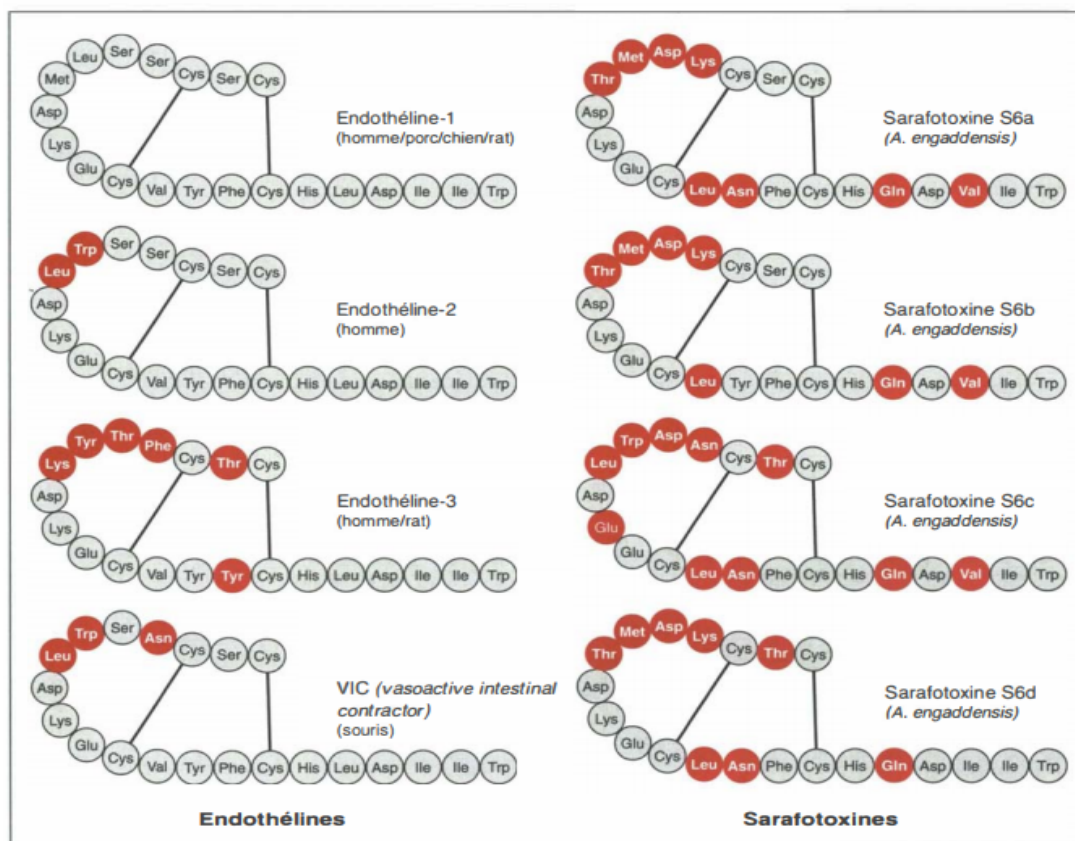


FIGURE 6 : STRUCTURES DES ENDOTHELINES ET LES SARAFOTOXINES S6, LES ACIDES AMINES DIFFERENTS DE CEUX DE L'ENDOTHELINE-1 SONT INDIQUEES EN ROUGE [20].

Si ET-2 et ET-3 jouent un rôle central dans les processus de développement et d'embryogenèse, les effets de ces peptides à l'âge adulte sont essentiellement liés à ET-1 [22].

Le peptide le plus représenté de la famille des ET est l'ET-1 majoritairement produit par les cellules endothéliales, Elle est également libérée par grande variété de cellules (tab. IV). L'ET-2 est produite par l'intestin et le rein, tandis que l'ET-3 est retrouvé à forte concentration dans le tissu neural (tab. IV) où il joue un rôle important dans la prolifération cellulaire et le développement. Il est également produit dans les cellules épithéliales tubulaires intestinales et rénale [23].

Les ET sont exprimées par des types cellulaires extrêmement variés, la source principale d'ET-1 étant l'endothélium vasculaire.

TABLEAU IV : SOURCE CELLULAIRE DES ENDOTHELINES ET-1, ET-2 ET ET-3

Endothelin-1	Endothelin-2	Endothelin-3
Endothelial cells	Kidney epithelial cells	Neuronal stromal cells
Cardiomyocytes	Gastrointestinal stromal cells	Glial cells
Aortic vascular Smooth muscle cells	Cardiomyocytes	Adrenal cells
Kidney epithelial cells	Trophoblastic cells	Lung epithelial cells
Neuronal stromal cells	Uterine glandular epithelial cells	Intestinal epithelial cells
Astrocytes		Kidney epithelial cells
Neurosecretory nerve endings in neurohypophysis		
Kidney mesangial cells		
Sertoli cells		
Endometrial cells		
Breast epithelial cells		
Leukocytes		
Myofibroblasts		
Bile duct epithelial cells		

2) La biosynthèse de l'endothéline :

Les endothélines ET-1, ET-2 et ET-3 sont codées par trois gènes différents localisés sur les chromosomes 6, 1 et 20 respectivement. Parmi ces trois isoformes de l'endothéline, c'est l'ET-1 qui a été la plus étudiée car elle semble jouer le rôle le plus important tant en physiologie qu'en physiopathologie humaine.

L'ET-1 dérive à partir d'un précurseur spécifique inactif de 212 acides aminés (pré-proendothéline-1) qui est transformé en big-ET-1 peptide intermédiaire de 38 acides aminés par une endopeptidase de type furine et finalement en endothéline-1 active par l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE). La conversion de la big ET-1 en ET-1 s'effectue aussi par l'intermédiaire de la chymase et de la métalloprotéinase II matricielle, ainsi que par l'endopeptidase neutre (NEP) qui est aussi impliquée dans sa dégradation [24].

L'ECE est une métalloprotéase zinc-dépendante possédant un large domaine extracellulaire apparentée à la famille de la NEP. A ce jour, trois isoformes d'ECE ont été identifiées, l'ECE-1, ECE-2 et ECE-3. L'ECE-1 est l'isoforme initialement découverte en 1994 qui possède le rôle physiologique le plus important, en raison de sa distribution et de son expression [25].

L'ECE-1 possède une grande affinité pour la big-ET-1, mais elle peut également convertir la big-ET-2 et la big-ET-3. Tout comme pour l'ECE-1, la spécificité de l'ECE-2 est plus grande pour la big-ET-1, la big-ET-2 et la big-ET-3. En ce qui concerne ECE-3 purifiée à partir de l'iris bovin, possède une activité spécifique et limitée à la big-ET-3 [26].

Une fois synthétisée, l'ET-1 va être sécrétée de façon prédominante au pôle basal de la cellule endothéliale. Elle aura par conséquent une action prédominante locale sur les cellules musculaires lisses adjacentes [27].

Cette biosynthèse est illustrée dans la figure suivante (fig.7) :

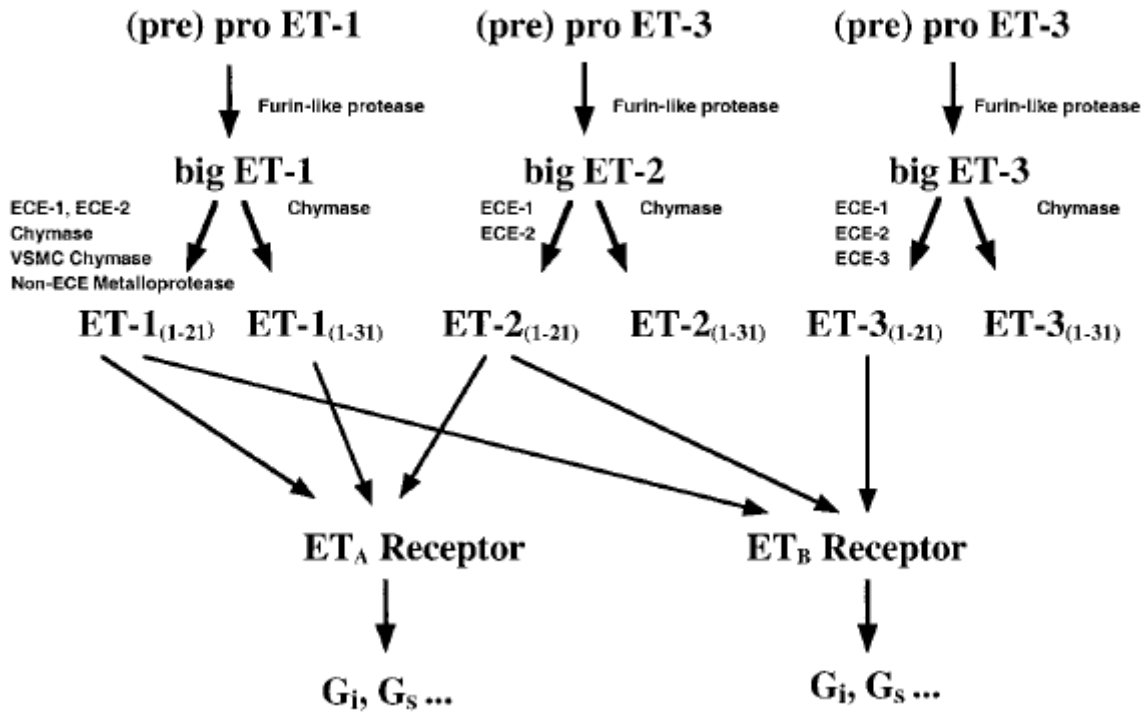


FIGURE 7 : LA SYNTHÈSE DES ENDOTHELINES [28].

De nombreux facteurs augmentent sa synthèse : substances vasoactives (adrénaline, angiotensine II, cortisol, vasopressine), facteurs de croissance, cytokines, lipopolysaccharides, LDL oxydées, stimuli physicochimiques et certains médicaments tel que la ciclosporine, ainsi que la cocaïne. Par ailleurs, d'autres substances inhibent cette synthèse : monoxyde d'azote, prostacycline, peptide natriurétique atrial.

Le monoxyde d'azote du fait de son action inhibitrice sur la synthèse mais également sur l'effet biologique de l'ET-1 est donc un puissant modulateur du système de l'ET-1 [27].

3) Les récepteurs de l'endothéline :

Il existe au moins 2 types de récepteurs de l'ET-1 : ETA et ETB. Ces récepteurs sont caractérisés par l'existence de 7 domaines transmembranaires dont chacun d'eux est couplé aux protéines G.

Les récepteurs ETA et ETB se différencient par leur affinité respective pour les trois isoformes de l'endothéline le récepteur ETA a une plus forte affinité pour ET-1 et ET-2 que pour ET-3, alors que le récepteur ETB a une affinité équivalente pour les trois endothélines [29].

Au niveau vasculaire, les récepteurs ETA sont présents au niveau des cellules musculaires lisses, tandis que les récepteurs ETB sont présents à la fois sur les cellules musculaires lisses et sur les cellules endothéliales.

3-1. Récepteur ETA :

Le récepteur ETA est exclusivement localisé sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes. Des études expérimentales, in vitro chez le rat, ont montré que l'activation du récepteur ETA engendrait une vasoconstriction, une prolifération des cellules musculaires lisses, des péricytes ainsi que des fibroblastes. Par ailleurs, chez les volontaires sains, la stimulation du récepteur ETA situé sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires entraîne aussi la vasoconstriction, par l'augmentation du calcium intracellulaire. En définitive, il est aujourd'hui reconnu que, par fixation à son récepteur ETA, l'endothéline-1 provoque la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et des fibroblastes (responsables des dépôts de matrice extracellulaire), qui participent au remodelage vasculaire observé au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire [30].

3-2. Récepteur ETB :

Le récepteur ETB est situé principalement sur les cellules endothéliales et, tout particulièrement au niveau des artères pulmonaires de petit calibre. Il est localisé, à un moindre degré, sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les fibroblastes, générant une vasoconstriction ainsi que des effets proproliférants. Concernant l'activation des récepteurs ETB, les résultats des travaux in vitro sont variables, en fonction des concentrations d'antagonistes de ce récepteur utilisées. Ivy et al.[31] ont relevé, dans un modèle murin, que le blocage du récepteur ETB était associé à une augmentation des taux d'endothéline-1 plasmatique ainsi qu'à une élévation des résistances vasculaires pulmonaires. Depuis, des travaux complémentaires réalisés avec d'autres modèles expérimentaux et chez des sujets volontaires ont montré qu'au niveau endothélial, l'activation du récepteur ETB pourrait être bénéfique [30], en générant :

- ✓ Une libération par les cellules endothéliales de molécules vasodilatatrices et antiprolifératives comme l'oxyde nitrique et la prostacycline, en particulier au niveau pulmonaire et rénal
- ✓ Une augmentation de la clairance de l'endothéline-1, qui diminue les taux d'endothéline-1 plasmatique. ETB pulmonaires constituent le facteur principal de clairance de l'endothéline-1 (> 50%),
- ✓ Et une inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline-1.

D'autres études récentes ont souligné que les récepteurs endothéliaux ETB sont présents et fonctionnels chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le tableau suivant (tab. V) résume la localisation et fonction des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline-1 :

TABLEAU V : LOCALISATION ET FONCTION DES RECEPTEURS ETA ET ETB [30].

<i>Récepteurs</i>	<i>Distribution</i>	<i>Effets</i>
<i>ETA</i>	Cellules musculaires lisses Fibroblastes	Vasoconstriction Hypertrophie Fibrose myocardique Synthèse de matrice extracellulaire
<i>ETB</i>	Cellules musculaires lisses Endothélium Fibroblastes	Vasoconstriction Hypertrophie Fibrose myocardique Vasorelaxation Clairance ET-1 Synthèse de matrice extracellulaire

4) Les voies de signalisation de l'endothéline :

L'activation du récepteur ET conduit à diverses fonctions cellulaires à travers des voies de signalisation complexes impliquant différentes protéines G pour réguler l'activité de nombreuses enzymes de signalisation et des canaux ioniques. L'ET-1 active différentes phospholipases (C, A2, D). Parmi les voies les plus classiques, on peut citer l'activation de PLC entraînant la formation d'inositol 1,4,5 triphosphate (IP3), qui libère du calcium Ca^{2+} des réserves intracellulaires, et du protéine kinase C (PKC) stimulant le diacylglycérol (DAG). La mobilisation du Ca^{2+} et l'activation de la PKC agissent en synergie dans les cellules musculaires lisses pour favoriser les contractions (fig.8). L'ET-1 stimule la production d'acide arachidonique via l'activation de la phospholipase A2, conduisant à la synthèse et à la libération de prostaglandines.

L'ET-1 stimule également les activités de la protéine tyrosine kinase, et les voies de la protéine kinase activées par les mitogènes qui entraînent la transcription de gènes contrôlant la croissance cellulaire et la mitogenèse. En général, les multiples voies de signalisation cellulaire médiées par ET-1 semblaient impliquer ETA alors que le rôle de ETB reste insaisissable [32].

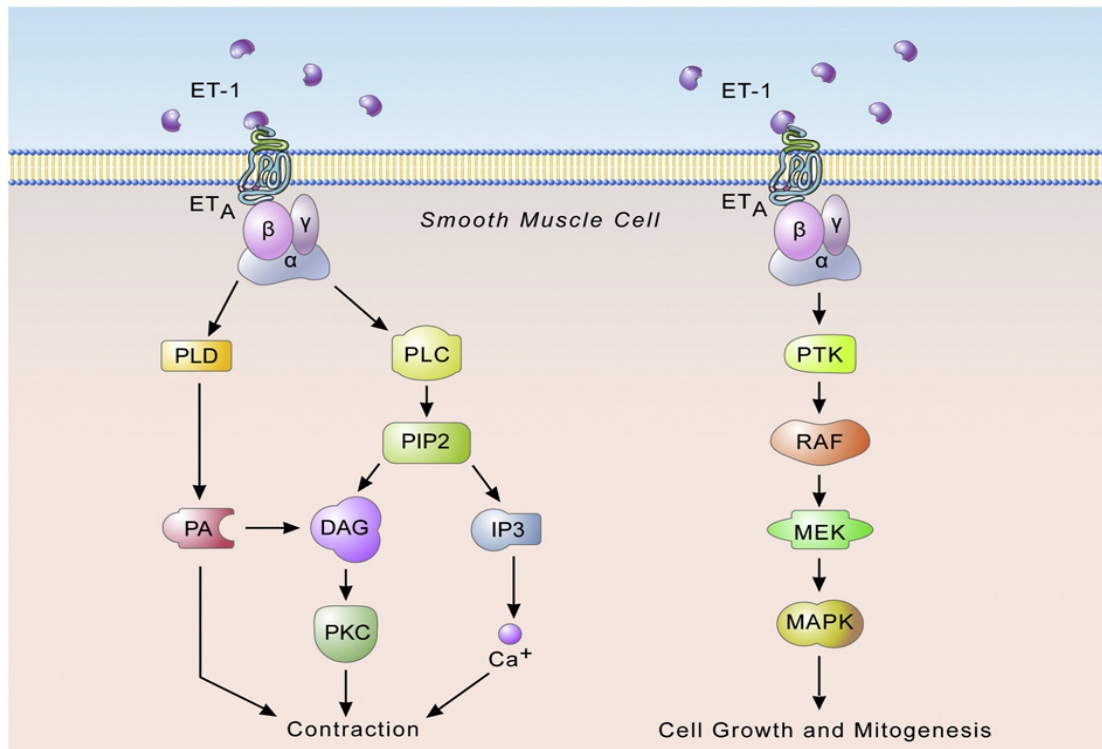


FIGURE 8 : VOIES DE SIGNALISATION DE L'ENDOTHELINE [23].

5) Les rôles physiologiques du système endothéline :

L'ET-1 exerce des effets impliqués dans une variété de processus physiologiques liés et non liés au système cardiovasculaire.

Chez les mammifères, ce système joue un rôle primordial dans le développement embryonnaire et néonatal, un rôle important dans l'homéostasie rénale et également dans le maintien du tonus vasculaire ainsi que dans l'angiogenèse.

5-1. Développement embryonnaire et néonatal :

Les expériences d'inactivation de gènes du système ET chez la souris ont montré l'importance de ce système dans le développement embryonnaire et néonatal. Les ET-1, ETA et ECE-1 sont nécessaires au développement des structures crânio-faciales et des éléments du système d'éjection cardiaque dérivés des crêtes neurales. Les souris

invalidées pour les gènes codant pour ET-1 et ETA meurent à la naissance par asphyxie, en raison de malformations crânio-faciales et pharyngo-laryngées de plus ces souris présentent également des anomalies artérielles. D.E. Clouthier et al.[33] ont montré que le récepteur ETA devait être activé par l'ET-1 au stade embryonnaire E10 afin d'assurer une prolifération normale des cellules de la crête neuronale alors Les souris invalidées pour les gènes codant ETB ou ET-3 sont viables à la naissance, mais elles ne se développent pas et meurent après trois à six semaines [34].

5-2. Homéostasie rénale :

Dans le rein, le système ET induit la vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes menant à la régulation du débit sanguin rénal [35].

Au niveau de la médullaire l'ET-1 exerce un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau en induisant a une diurèse. À de faibles concentrations, l'endothéline favorise un effet natriurétique en inhibant les pompes Na^+/K^+ ATPase et aussi l'activité de la vasopressine ayant pour effet de diminuer la réabsorption rénale de sodium et d'eau, cet effet est médié par les récepteurs ETB. Inversement a des concentrations élevés, il entraîne l'activation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone en favorisant la réabsorption d'eau et de sodium [36].

5-3. Maintien du tonus vasculaire :

Depuis sa découverte, le peptide ET-1 a été uniquement identifié au niveau des vaisseaux dans lesquels il est sécrété par les cellules endothéliales. La concentration locale d'ET-1 dans paroi vasculaire est 100 fois supérieure à celle qui est observée dans le plasma ceci induit que l'endothéline n'est pas une hormone circulante, mais peut être un médiateur paracrine /autocrine. L'utilisation d'antagonistes des récepteurs a l'endothéline a mis clairement en évidence l'implication du système ET dans le tonus vasculaire. De plus dans le muscle cardiaque isolé, ET-1 induit une contraction

et exerce une puissante action inotrope positive également à une action chronotrope positive via les récepteurs ETB et chronotrope négative via les récepteurs ETA

Après la survenue d'un infarctus du myocarde, le système ET semble jouer un double rôle : bénéfique concernant la réparation tissulaire et la restauration de la fonction cardiaque, délétère dans le développement de l'insuffisance cardiaque [37].

5-4. Rôle dans l'angiogenèse :

La membrane chorio-allantoïdienne (CAM) de poulet est un modèle expérimental très utilisé dans le domaine de l'angiogenèse. Il a été montré qu'une libération continue d'ET-1 sur la CAM induisait la formation d'un réseau vasculaire entraînant une augmentation du nombre de vaisseaux. Dans un autre modèle d'angiogenèse induite par ischémie de l'artère fémorale chez le rat, ET-1 seule n'a aucun effet. En revanche, le blocage des récepteurs ET par le bosentan (antagoniste des récepteurs de l'endothéline) induit un effet pro angiogénique [34].

5-5. Rôle dans la reproduction :

De fortes concentrations d'ECE-1 ont été détectées dans les cellules de Leydig, les cellules de la granulosa et de la thèque. F. Miceli et al.[38] ont montré que les cellules lutéales produisaient de l'ET et contrôlaient la production de progestérone induite par l'hCG (human choriogonadotrophin) via les récepteurs ETA, suggérant une interaction entre la progestérone, les prostaglandines et l'ET dans la physiologie du corpus luteum (corps jaune) [34].

6) Les rôles physiopathologiques du système endothéline :

En plus de ces effets bénéfiques, le système endothéline est aussi impliqué de manière délétère dans l'athérosclérose, le remodelage cardiaque et l'hypertension pulmonaire.

6-1. Insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente, pour laquelle la mortalité et la morbidité restent importantes malgré le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Chez le patient insuffisant cardiaque, la concentration plasmatique d'ET-1 est augmentée. Elle est proportionnelle à la symptomatologie, et est inversement corrélée à la fraction d'injection et au débit cardiaque. Les formes circulantes détectées sont constituées principalement du précurseur de l'ET-1, la big ET-1 [39]. Ces données étant en faveur d'une augmentation de synthèse d'ET-1 plutôt qu'une diminution de sa clairance. Cette augmentation de synthèse est liée probablement à l'hypoxie tissulaire et à l'activation neurohumorale.

Sur le plan expérimental, dans un modèle de rat insuffisant cardiaque (par ligature coronaire), l'administration de bosentan (antagoniste ETA/ETB à dose de 100 mg/kg/j) per os au cours d'un traitement chronique entraîne une augmentation de la survie (survie de 65% versus 43% dans le groupe témoin à 9 mois). Ce gain de survie est comparable à celui obtenu dans le même modèle avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'administration intraveineuse de bosentan chez l'insuffisant cardiaque induit une amélioration des paramètres hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque, diminution des pressions capillaires pulmonaires et des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires).

L'utilisation des antagonistes de l'endothéline dans l'insuffisance cardiaque apparaît donc très intéressante selon les essais cliniques chez les humains. Ils ont révélés des effets hémodynamiques bénéfiques de courte durée [27].

6-2. Hypertension :

Le rôle des ET dans l'hypertension n'est pas clairement défini et reste controversé. Les concentrations sériques d'ET-1 ne sont pas augmentés chez des malades atteints d'HTA essentielle dans la plupart des études chez l'animal comme chez l'homme, cependant leurs concentrations sont élevées dans l'hypertension artérielle maligne, la prééclampsie et l'HTA associée à une insuffisance rénale

L'administration d'antagonistes de l'ET- 1 a des rats hypertendus réduit la pression artérielle de façon très variable selon le modèle utilisé et la molécule testée [40].

Chez l'homme, l'administration per os de bosentan à la posologie de 500 ou de 2000 mg/j pendant 4 semaines chez des patients hypertendus s'est révélé aussi efficace que l'administration d'Enalapril (IEC) en termes de réduction de la pression artérielle. Dans cette étude, les effets indésirables du bosentan à la posologie de 2000 mg/j étaient de 43% versus 37% dans le groupe placebo. Ces effets sont principalement des céphalées, des flushs, des œdèmes des membres inférieurs, et plus rarement une cytolyse hépatique. Bien que la place du système des endothélines dans la physiopathologie de l'HTA essentielle soit moins claire que dans l'insuffisance cardiaque, les antagonistes de l'ET-1 se sont révélés efficaces à court terme dans le traitement de l'HTA essentielle. Leurs effets à long terme restent à définir, ainsi que leur place par rapport aux autres antihypertenseurs [27].

6-3. Hypertension pulmonaire :

Contrairement à l'hypertension artérielle systémique, l'augmentation de la concentration d'ET-1 est clairement établie dans l'hypertension artérielle pulmonaire humaine

L'augmentation de l'effet vasoconstricteur de l'endothéline est médiée à la fois par ses récepteurs ETA et ETB. En plus de ces effets vasomoteurs, il possède une action mitogénique au niveau des cellules musculaires lisses humaines d'après tous ces actions l'ET apparue comme un agent potentiellement important dans la physiopathologie de l'HTAP primitive ou secondaire pulmonaire. Une dysfonction endothéliale est observée et qui semble contribuer à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires pouvant être responsable d'une hypertrophie ventriculaire droite qui caractérise cette pathologie.

Dans des modèles animaux d'hypertension artérielle pulmonaire induite par la monocrotaline ou l'hypoxie, l'administration d'antagonistes ETA, ou mixtes entraîne une diminution à la fois de l'hypertension artérielle pulmonaire mais également des lésions anatomiques. Ces résultats semblent prometteurs et l'antagonisme du système des endothélines représente une nouvelle approche thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire actuellement en cours d'évaluation chez l'homme. La nature de cet antagonisme, en particulier la nécessité d'un antagonisme des récepteurs ETB reste à déterminer [27].

6-4. Athérosclérose :

Une grande implication d'ET-1 dans le développement et la progression de l'athérosclérose ceci a été démontré par de taux élevés d'ET-1 dans les plaques d'athérosclérose de l'artère coronaire humaine.

De plus, il a été démontré que l'ECE-1 est régulée positivement dans les cellules musculaires lisses et les macrophages des plaques athéroscléreuse, suggérant un mécanisme pour l'augmentation de l'ET-1 typique de l'athérosclérose. Des preuves supplémentaires d'un rôle de l'ET-1 dans l'athérosclérose proviennent d'expériences montrant que l'antagonisme des récepteurs ET réverse la taille des plaques d'athérosclérose. Le mécanisme de potentialisation de l'athérosclérose par ET-1 semble être dû à sa stimulation de facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant β (TGF- β), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF) et les molécules d'adhésion, qui sont tous importants dans le développement d'une plaque athérogène [23].

6-5. Rôle dans l'angiogenèse tumorale :

L'angiogenèse tumorale nécessite des facteurs angiogéniques, tels que le VEGF, produits par les cellules cancéreuses pour affecter le tissu hôte. L'ET-1 et ses récepteurs sont des modulateurs négatifs de la réponse angiogénique dans la progression du cancer du côlon, en réprimant la différenciation des fibroblastes et en induisant l'apparition des récepteurs ETB [34].

6-6. Rôle dans la maladie d'Alzheimer :

Dans toutes les formes de la maladie d'Alzheimer, on retrouve un dépôt de peptides β -amyloïdes dans le cerveau. Il a été montré que l'ECE-1 était une nouvelle enzyme de dégradation des peptides β -amyloïdes [34].



*III. LES STRATÉGIES
THÉRAPEUTIQUES
DE L'HTAP*

Il n'existe pas de traitement curatif de l'HTAP. Les traitements mis en œuvre actuellement sont symptomatiques et la prise en charge vise à améliorer la survie, la qualité de vie, les symptômes, les capacités à l'effort, et l'hémodynamique. Il semble par ailleurs important d'éduquer le patient, de dépister et traiter précocement les complications liées à la maladie ainsi que d'assurer la prise en charge psychologique [2].

1) Mesures générales :

Les patients souffrant d'une HTAP ont un réseau artériel pulmonaire restreint du fait du remodelage intense des artères pulmonaires de petit calibre. Chez ces patients, certaines précautions simples doivent être envisagées. La plus importante est sans doute d'éviter les circonstances et les médicaments pouvant aggraver la maladie.

1-1. Limitation de l'activité physique et règles d'hygiène de vie :

Tout exercice physique peut aggraver les symptômes d'HTAP (dyspnée, fatigue, douleur thoracique, syncope). Les activités physiques doivent donc être réduites et guidées par les symptômes, en particulier la dyspnée. Néanmoins, un mode de vie trop sédentaire peut être à l'origine d'une fonte musculaire participant à la limitation fonctionnelle. Un compromis est donc à trouver pour encourager les patients à exercer une activité physique modérée, en évitant tout effort potentiellement dangereux [41].

Récemment, les résultats d'un programme de réadaptation à l'exercice chez des patients souffrant d'HTAP restent encourageantes [42].

1-2. Altitude et hypoxie :

La raréfaction en oxygène majore l'hypoxémie et donc la dyspnée et, de façon réflexe, la pression artérielle pulmonaire (phénomène de vasoconstriction hypoxique). Ainsi, les séjours en altitude (au-dessus de 800 m) et, par extension les voyages aériens en cabine non pressurisée, doivent être proscrits à cause de ce phénomène de vasoconstriction hypoxique.

Un apport en oxygène au cours du vol est recommandé, surtout pour les patients des classes fonctionnelles III et IV de la NYHA. En cas d'exposition prolongée à l'hypoxie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), une oxygénothérapie peut être envisagée, l'objectif étant principalement symptomatique [41].

1-3. Grossesse et contraception :

La grossesse est formellement contre-indiquée car les modifications hémodynamiques et hormonales survenant au cours de la grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre peuvent être responsables de décompensation cardiaque droite sévère, parfois fatale pour la mère et l'enfant.

Les risques encourus en cas de grossesse imposent le recours à une contraception chez les femmes en période d'activité génitale. Une contraception progestative pure ou oestro-progestative minidosée chez les patientes correctement anticoagulées et en l'absence d'antécédent thromboembolique ou de thrombophilie [43].

1-4. Anesthésie et chirurgie :

Toute procédure invasive (chirurgie, cathétérisme cardiaque...) doit être discutée et si possible réalisée dans des centres spécialisés dans la prise en charge des HTAP [43].

1-5. Médicaments à proscrire :

Un certain nombre de médicaments ne doivent pas être utilisés dans l'HTAP en raison de leurs effets hémodynamiques délétères. Il s'agit en particulier des vasoconstricteurs sympathomimétiques prescrits comme décongestionnant nasal. De même, il a été montré que les β -bloquants peuvent être délétères dans l'HTAP. Ainsi, chez dix patients évalués pour une hypertension porto-pulmonaire et traités par β -bloquants en prévention des hémorragies digestives, le simple arrêt de ce traitement (avec parallèlement ligature des varices œsophagiennes) entraînait une amélioration clinique et hémodynamique substantielle [44].

2) Traitements conventionnels :

Le traitement conventionnel en association avec des mesures générales reste seule possibilité thérapeutique, avant l'apparition de médicaments spécifiques de l'HTAP.

2-1. Les anticoagulants :

Les phénomènes de dysfonction endothéliale et le ralentissement du flux sanguin favorisent la thrombose in situ dans les petites artères pulmonaires remodelées. Il est donc logique de proposer un traitement anticoagulant dans l'HTAP sévère. Le traitement anticoagulant diminue la mortalité des sujets atteints d'HTAP idiopathique, mais pas dans les autres formes d'HTAP, en particulier la sclérodermie, des études l'ont montré. En conséquence, le traitement anticoagulant oral par antivitamine K doit être proposé de manière systématique dans l'HTAP idiopathique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication (objectif d'INR de 1,5 à 2,5). Par contre, il est beaucoup plus discuté dans les autres formes d'HTAP [43, 45].

2-2. Les diurétiques :

L'utilisation de diurétiques associée à un régime sans sel permettent de réduire la volémie, de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. Cependant, une hypovolémie liée à un excès de diurétiques peut entraîner une baisse du débit cardiaque par diminution de la précharge ventriculaire droite.

La posologie doit être adaptée à la clinique (poids, présence d'œdème des membres inférieurs. . .) mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage cardiaque droit évaluées par échocardiographie ou mesurées par cathétérisme cardiaque droit [41].

Le furosémide, éventuellement associé à la spironolactone, est le diurétique le plus fréquemment prescrit ; les doses peuvent être augmentées si nécessaire jusqu'à 500 mg, voire 1 g/j [44].

2-3. Les digitaliques :

La digoxine administrée en aigu augmente le débit cardiaque dans l'HTAP. Son efficacité au long cours est en revanche incertaine. Ils peuvent être prescrits, en particulier en cas de fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique, mais leur utilisation doit être prudente en particulier dans les formes sévères d'HTAP avec hypoxémie ou en cas d'altération de la fonction rénale ou d'hypokaliémie induite par les diurétiques [44, 46].

2-4. L'oxygénothérapie :

Théoriquement, l'hypoxie peut aggraver l'hypertension pulmonaire par augmentation de la vasoconstriction hypoxique. Une oxygénothérapie doit donc être envisagée chez les patients ayant une hypoxie sévère ($\text{PaO}_2 < 55\text{--}60$ mmHg). Cependant, son utilisation est essentiellement symptomatique et ne concerne qu'environ 15 à 20% seulement des patients suivis pour HTAP [43].

3) Traitements spécifiques :

Sur ce schéma apparaissent les trois principales voies métaboliques impliquées dans la pathogenèse de l'HTAP qui constitue les principales cibles des traitements médicamenteux spécifiques d'HTAP (fig.9).

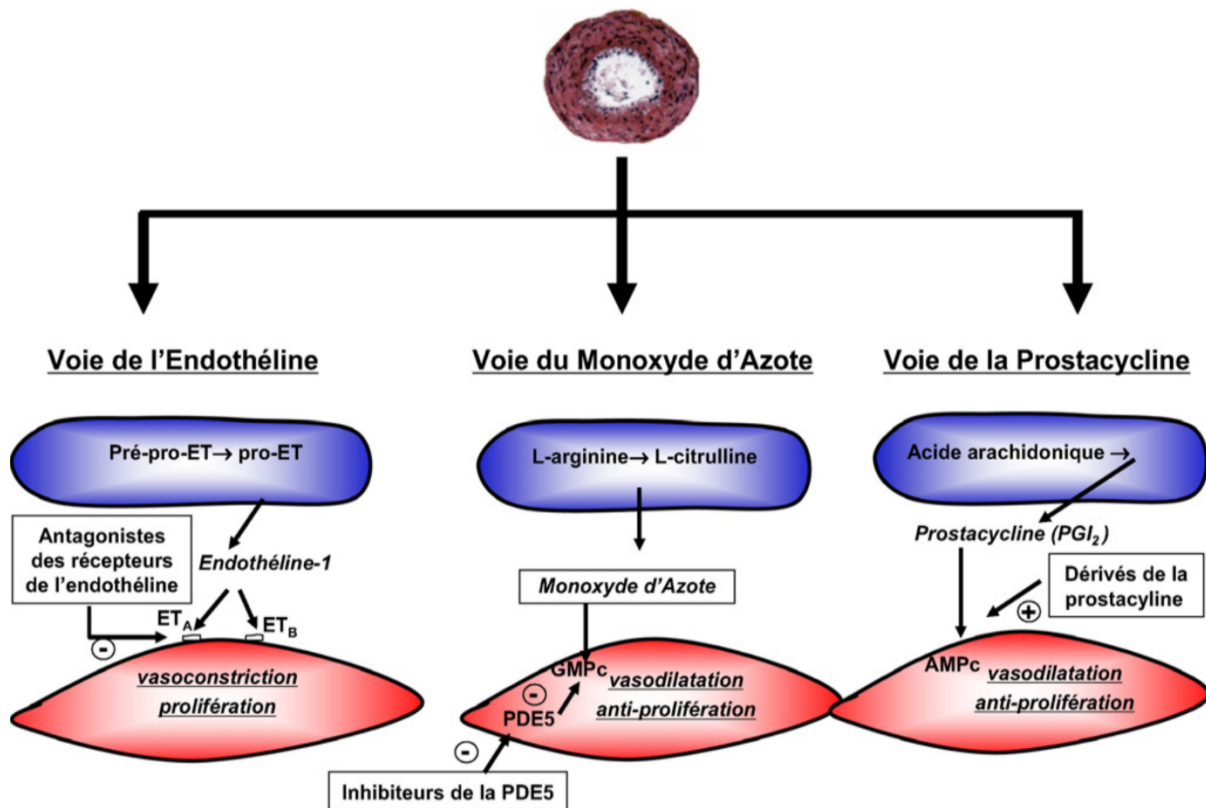


FIGURE 9 : PRINCIPAUX MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUEES DANS L'HTAP [44].

3-1. Les inhibiteurs des canaux calciques :

Les inhibiteurs calciques peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais ils n'ont que peu d'effet sur le remodelage vasculaire pulmonaire.

Chez certains patients, les phénomènes de vasoconstriction prédominent largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire, et les inhibiteurs calciques peuvent apporter un réel bénéfice clinique. Ces patients dits « répondeurs » sont

identifiés par un test de vasoréactivité en aigu réalisé au cours de premier cathétérisme cardiaque droit.

On définit comme « répondeurs » les patients ayant une baisse de la PAP moyenne d'au moins 10 mm Hg jusqu'à un niveau < 40 mm Hg, avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours de l'inhalation de NO. Chez ces patients, le diltiazem, la nifédipine ou l'amlodipine à doses sensiblement plus élevées que dans d'autres indications, permettent d'avoir une réponse clinique et hémodynamique très satisfaisantes et un excellent pronostic. À l'inverse, les patients non répondeurs au NO ne répondent jamais aux inhibiteurs calciques au long cours [43, 47].

3-2. Les analogues de la prostacycline (dérives des prostanoides) :

La prostacycline(PGI₂) est produite par les cellules endothéliales et entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire et une inhibition de l'agrégation plaquettaire, par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. Mais c'est surtout pour ses effets antiproliférants sur les CML que la PGI₂ et ses analogues sont utilisés dans le traitement de l'HTAP [43].

Les différents médicaments utilisés sont l'époprosténol (Flolan® et Veletri®), l'iloprost (Ventavis®) et le tréprostinil (Remodulin®).

❖ L'époprostérol : A une courte demi-vie de l'ordre de trois minutes, ce traitement ne peut donc être administré par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé placé au niveau de la veine sous-clavière. Les effets secondaires sont fréquents, en particulier les douleurs des mâchoires, les céphalées, les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs des membres inférieurs et les épisodes de nausées ou de vomissements. L'époprosténol reste le traitement de référence et le seul recommandé pour les formes les plus sévères de la maladie (classe fonctionnelle IV ou classe III avec critères hémodynamiques de gravité), avec le niveau de recommandation le plus élevé. L'interruption du traitement par dysfonction

de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle du fait de la très courte demi-vie du produit (environ 45 minutes) [48].

❖ *L'iloprost* : analogue administré par inhalation. Sa courte durée d'action constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 12 inhalations par jour [49]. Une étude multicentrique contrôlée vs placebo incluant 207 patients a analysé le bénéfice après 12 semaines d'iloprost inhalé chez des patients présentant une HTAP de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentaient les effets secondaires les plus fréquemment observés, mais un nombre de syncopes significativement plus important était rapporté dans le groupe traité. L'iloprost inhalé est approuvé dans l'HTAP idiopathique de classe fonctionnelle [50].

❖ *Le tréprostinil* : analogue administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celui utilisé pour la délivrance de l'insuline chez le diabétique. Son efficacité à 12 semaines a été évaluée chez des patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA. Après 12 semaines, le tréprostinil améliorait significativement la distance parcourue en six minutes (+16 m), les scores de dyspnée, les symptômes ainsi que les paramètres hémodynamiques. Les douleurs au point d'injection observées chez 85 % des patients constituaient un facteur limitant à l'augmentation des doses et conduisaient à l'arrêt du traitement dans 8 % des cas [48, 51].

3-3. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline :

Les antagonistes des récepteurs de l'ET-1 sont des médicaments utilisables par voie orale qui s'opposent aux effets délétères de l'ET-1, on trouve des antagonistes mixtes des récepteurs de l'endothéline et des antagonistes spécifiques du récepteur ETA ont été développés et mis sur le marché mondial.

Les médicaments actuellement utilisés sont le bosentan (Tracleer®), l'ambrisentan (Volibris®) et le macitentan (Opsumit®).

❖ Le bosentan : antagoniste mixte des récepteurs A et B de l'ET-1. Deux essais contrôlés vs placebo (études 351 et BREATHE-1) ont démontré son efficacité chez des patients ayant une HTAP idiopathique ou associée à une sclérodermie en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. Ainsi, le bosentan améliore après 12–16 semaines les symptômes, les capacités à l'effort (TM6) et l'hémodynamique, et allonge le délai avant aggravation clinique [52, 53]. Un autre essai contrôlé (étude EARLY) a montré son efficacité (sur la baisse des résistances vasculaires pulmonaires et le délai avant aggravation clinique) chez des patients moins symptomatiques, en classe fonctionnelle II de la NYHA [54]. La dose recommandée est de 62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines puis 125 mg deux fois par jour. Dans environ 7% des cas, une cytolyse hépatique réversible reste le principal effet secondaire, ce qui nécessite une surveillance mensuelle des transaminases. Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'élévation des transaminases. Le bosentan est un inducteur enzymatique du cytochrome P-450 (CYP3A4 et CYP2C9), ce qui diminue l'efficacité de certains médicaments en cas d'association tel que la ciclosporine [43].

❖ L'ambrisentan : antagoniste sélectif des récepteurs ETA de l'ET-1. Il a été évalué dans deux essais contrôlés (études ARIES-1 et ARIES-2) avec un effet bénéfique observé sur la distance parcourue au TM6, les paramètres hémodynamiques et le délai avant aggravation clinique [55]. Par rapport au bosentan, la fréquence de survenue d'œdèmes des membres inférieurs est plus élevée mais celle des cytolyses plus faible, avec une incidence annuelle de 2%. De plus, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec l'ambrisentan. Ce dernier est approuvé dans l'HTAP de classes fonctionnelles II et III de la NYHA. L'impact sur la survie à long-terme reste mal connu.

❖ *Le macitentan* : antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB de l'ET-1 dont la particularité est d'avoir une très forte affinité tissulaire. Il a été testé dans la première étude de phase III ayant comme critère principal de jugement, non pas la distance parcourue au TM6, mais le premier événement de morbi-mortalité (décès, transplantation, atrioseptostomie, nécessité de traitement par prostacycline IV ou SC, aggravation clinique de l'HTAP, tous ces événements devant être validés en aveugle par un comité indépendant). Cet essai (étude SERAPHIN) a permis d'inclure 742 patients pendant près de deux ans. Les deux tiers des patients recevaient un traitement préalable (majoritairement un inhibiteur de la PDE-5 au moment de l'inclusion. Les résultats ont montré une réduction de 45% de survenue du premier événement de morbi-mortalité (majoritairement une aggravation clinique de l'HTAP) avec la dose de 10mg une fois par jour par rapport au placebo. En termes de tolérance, il n'y avait pas plus d'élévation des transaminases ou d'œdèmes des membres inférieurs sous macitentan par rapport au placebo. Seule une baisse de l'hémoglobine était plus fréquemment observée avec le macitentan (effet de classe des ARE). Il est approuvé dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle II ou III [43, 56].

3-4. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :

L'inhibition de la PDE-5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de la guanosine monophosphate cyclique, avec pour conséquence une relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses [43].

Les inhibiteurs de la PDE-5 comme le sildénafil (Revatio®) ou le tadalafil (Adcirca®) ont l'avantage d'une administration par voie orale et de l'absence d'effet secondaire hépatique. Un essai contrôlé (étude SUPER-1) a prouvé l'efficacité à court terme (12 semaines) du sildénafil chez des patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA (amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques) [57]. Les données sur l'efficacité à long terme du sildénafil et du tadalafil restent limitées. Ces deux molécules sont approuvées dans le traitement de l'HTAP en classes fonctionnelles II et III de la NYHA.

4) Traitements combinés :

Selon les recommandations actuelles, il est proposé, toujours en fonction de la classe fonctionnelle NYHA, un traitement de première intention par une monothérapie (fig.10). En pratique courante, deux approches des combinaisons thérapeutiques sont possibles, soit d'emblée par initiation d'une association thérapeutique de première intention, soit le plus souvent après échec ou de réponse insuffisante avec le traitement de première intention par l'adjonction d'un nouveau traitement. L'objectif de ces combinaisons thérapeutiques est de cibler non plus une mais deux voire trois voies physiopathologiques dysfonctionnelles afin d'additionner les effets bénéfiques des médicaments, si possible sans majoration des effets secondaires en prenant compte des interactions médicamenteuses potentielles entre deux classes thérapeutiques mais elles ne semblent pas avoir de conséquence en pratique courante avec les médicaments utilisés dans l'HTAP [43].

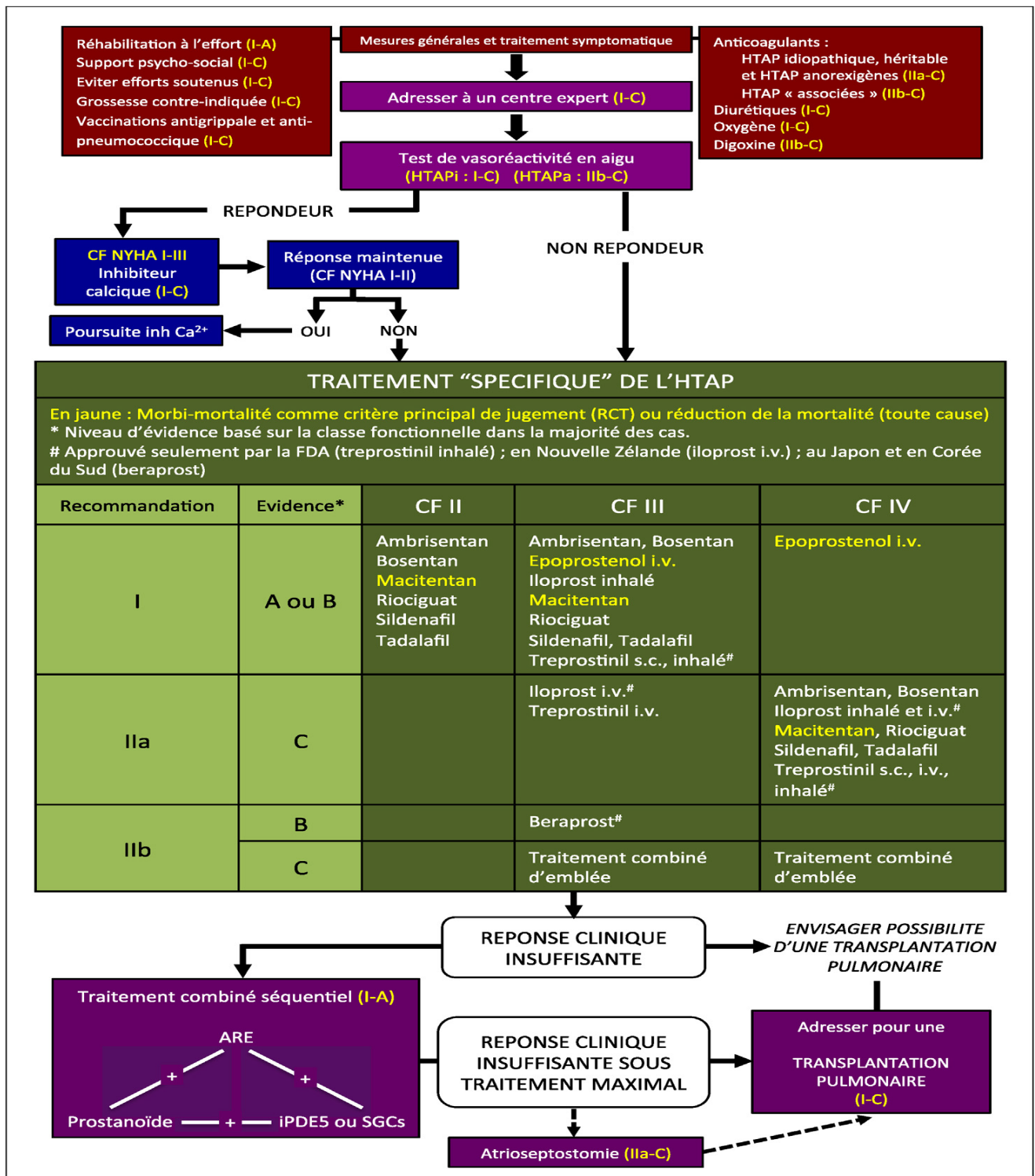


FIGURE 10 : ALGORITHME DE TRAITEMENT DE L'HTAP SELON LES CONCLUSIONS DU 5EME CONGRES MONDIAL SUR L'HYPERTENSION PULMONAIRE, NICE, FEVRIER 2013 D'APRES [58].

Si les stratégies thérapeutiques actuelles ont permis une amélioration substantielle de l'espérance et de la qualité de vie des malades (amélioration des capacités d'exercice, mise à disposition de traitements par voie orale...), elles demeurent insuffisantes pour envisager aujourd'hui un traitement curatif de la maladie.

L'objectif majeur pour les années futures est de passer d'une maladie invalidante et mortelle à une maladie chronique sans handicap majeur (« vivre avec sa maladie »). Afin d'améliorer le pronostic de l'HTAP, plusieurs pistes sont envisagées ou sont déjà en cours d'évaluation [44].

En cas d'échec du traitement médical, l'atrioseptomie constitue une alternative thérapeutique qui a pour but de diminuer la pression ventriculaire droite en créant un shunt droit-gauche. Son indication reste très limitée, mais il existe probablement un intérêt chez les patients dont l'état s'aggrave malgré un traitement médical maximal, parfois en attente de transplantation pulmonaire qui reste l'ultime recours pour ces patients souffrant d'HTAP sévères. La transplantation est réservée aux sujets jeunes (< 50–55 ans) présentant une HTAP sévère. On peut aussi avoir recours à la transplantation cardiopulmonaire qui semble nécessaire pour des patients ayant une insuffisance cardiaque droite terminale ou une cardiopathie congénitale complexe. Les résultats de la transplantation pulmonaire montrent des survies de 75 % à un an et 50 % à cinq ans [48]. Les contre-indications usuelles à la transplantation sont l'âge (> 55–60 ans), l'existence d'une maladie systémique associée significative, d'un diabète, d'antécédents carcinologiques, de signes d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévères, des antécédents de chirurgie cardiothoracique majeure, une corticothérapie prolongée à plus de 30 mg/jour et un profil psychologique instable.



*IV. LES ANTAGONISTES
DES RECEPTEURS A
L'ENDOTHELINE*

1) Les molécules utilisées :

L'endothéline agit par l'intermédiaire des récepteurs ETA et ETB situés au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. ETB est également présent au niveau des cellules endothéliales. La fixation de l'endothéline au niveau de ses récepteurs entraîne une vasoconstriction et une prolifération cellulaire ce qui participe au remodelage vasculaire caractéristique de l'HTAP.

Le développement thérapeutique des antagonistes des récepteurs à l'endothéline a précédé celui des inhibiteurs de l'ECE. De façon générale, les substances les plus utilisées sont des antagonistes sélectifs des récepteurs ETA, ou des antagonistes mixtes ETA-ETB, bien que quelques antagonistes sélectifs ETB aient été développés récemment (fig.11) [59].

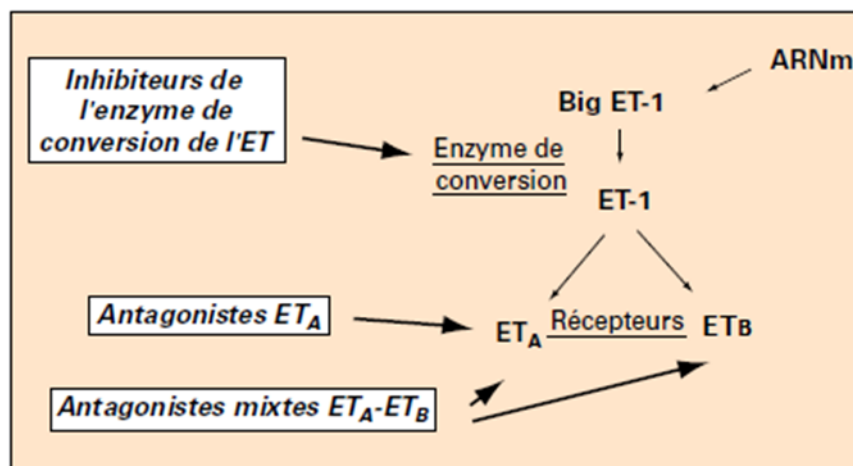


FIGURE 11 : BLOCAGE DU SYSTEME ENDOTHELINE

En 1992, quatre ans seulement après la découverte de l'ET-1, un premier antagoniste des récepteurs de l'ET-1 (ARE) a été synthétisé. Des dizaines d'expériences sur des modèles animaux ont suivi, avec des résultats très

encourageants. La voie vers l'introduction d'une nouvelle classe de médicaments avec un potentiel d'actions thérapeutiques très vaste semblait encourageante [60].

- Antagonistes ETA : Les premiers antagonistes de l'endothéline développés ont été des antagonistes peptidiques sélectifs des récepteurs ETA, et tout particulièrement le BQ-123, qui a été utilisé dans de nombreuses études. D'autres antagonistes peptidiques des récepteurs ETA, comme le FR 139317, ont également été décrits et utilisés dans de nombreuses études expérimentales et cliniques.

- Antagonistes ETB : Plusieurs antagonistes ETB ont été décrits, en particulier des antagonistes peptidiques, comme le BQ-788, mais aussi un antagoniste ETB non peptidique, le Ro 46-8443. Ce composé provoque une baisse de pression artérielle chez le rat normotendu, et une augmentation de cette pression chez le rat hypertendu. Par ailleurs, différents composés ont été décrits comme des agonistes des récepteurs ETB, en particulier la sarafotoxine S6C ou l'IRL 1620, et sont à l'heure actuelle utilisés principalement en tant qu'outils pharmacologiques

- Antagonistes mixtes ETA/ETB : Un progrès important dans le développement thérapeutique a été le développement d'antagonistes non peptidiques, actifs par voie orale, des récepteurs de l'endothéline, en particulier le Ro 46-2005 et son dérivé, le Ro 47-0203 ou bosentan. D'autres antagonistes mixtes ETA/ETB ont récemment été développés, tels le TAK 044 (peptidiques) [59].

Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline font partie des antihypertenseurs pulmonaires, aujourd'hui sur le marché sont au nombre de 4 :

Le **bosentan** (Tracleer®, Actelion) premier des ARE commercialisé qui a fait l'objet de nombreuses publications depuis l'étude de référence. 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. 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 sclérodermie et ce indépendamment de la présence d'une HTAP.

L'**ambrisentan** (Volibris®, GlaxoSmithKline) 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 [61].

Le **sitaxentan** (Thelin®, Encysive puis actuellement Pfizer) 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 décembre 2010, il a été retiré du marché en raison de la survenue de cas imprévisibles de lésions hépatiques graves [61, 62].

Ainsi que le développement d'un nouvel ARE, le **macitentan** (Opsumit®) a conduit à un niveau élevé de ciblage tissulaire et liaison prolongée au récepteur qu'avec d'autres ARE. Il a été approuvé par La FDA (octobre 2013) et l'EMA (Décembre 2013) dans le traitement à long terme de l'HTAP en monothérapie ou en association chez les patients adultes atteints de classe fonctionnelle II et III [63].

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.

Les structures chimiques de ces ARE sont montrées sur la Figure suivante (fig.13) :

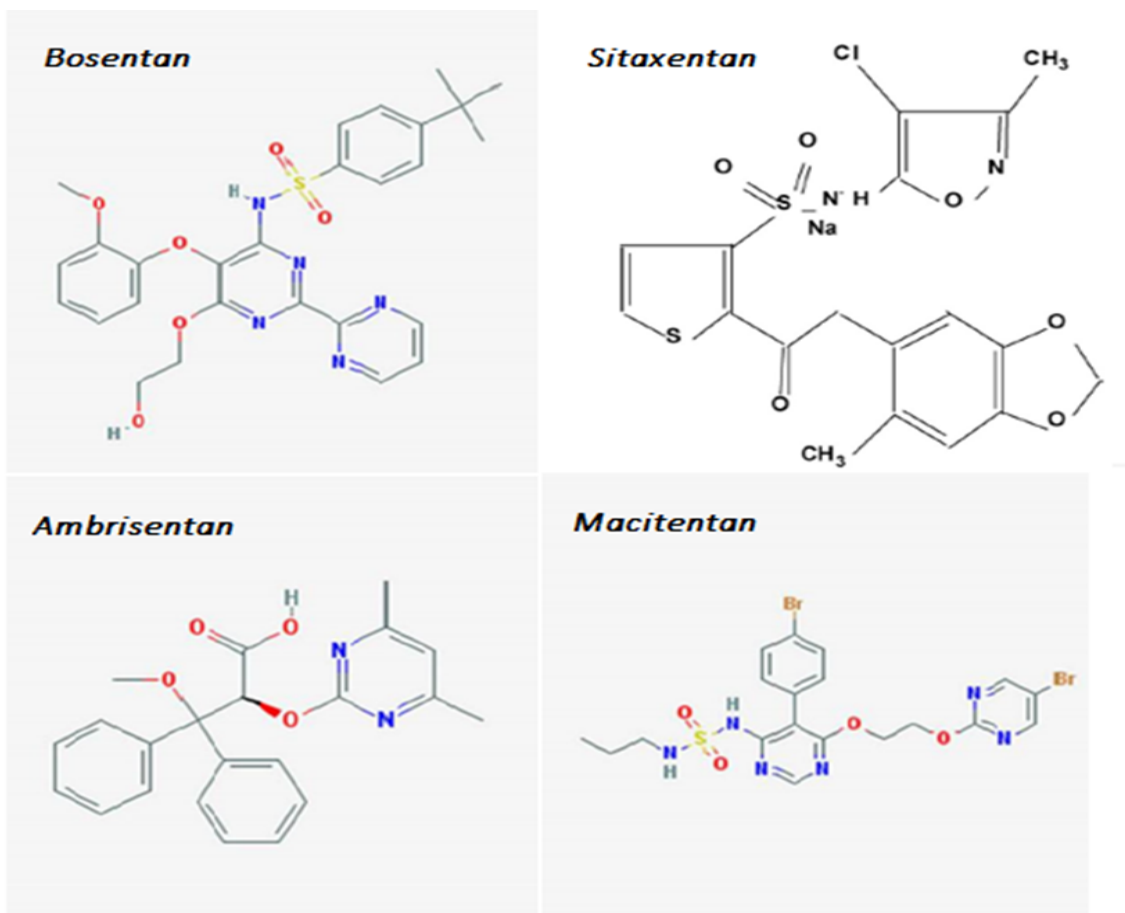


FIGURE 12 : LES STRUCTURES CHIMIQUES DES ANTAGONISTES DES RECEPTES A L'ENDOTHELINE
(MODIFIEE D'APRES [30, 63]).

2) Les propriétés pharmacocinétiques :

➤ Le bosentan :

La pharmacocinétique du bosentan a été principalement documentée chez les volontaires sains. Des données restreintes montrent que l'exposition au bosentan chez les patients adultes présentant une HTAP est approximativement deux fois supérieure à celle observée chez les volontaires sains adultes. Chez les sujets sains, la pharmacocinétique du bosentan est dose et temps-dépendante.

Absorption : La demi-vie de la molécule est d'environ 7 heures avec une biodisponibilité orale de 50 %.

Distribution : Liaison aux protéines plasmatiques (> 98%), principalement l'albumine. Un volume de distribution d'environ 18 litres a été déterminé après une administration intraveineuse de 250 mg.

Biotransformation et élimination : Le bosentan est métabolisé au niveau du foie par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450, puis éliminé par excrétion biliaire. Moins de 3% de la dose orale administrée sont retrouvés dans les urines. Il possède trois métabolites dont un seul est pharmacologiquement actif. Ce métabolite est principalement excrété sous forme inchangée par la bile [64].

➤ L'ambrisentan :

Absorption : L'ambrisentan est rapidement absorbé chez l'homme. Après administration orale, ses concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont obtenues généralement en 1,5 h environ après la prise, à jeun ou non. La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps augmentent proportionnellement à la dose, dans l'intervalle posologique administré. L'état d'équilibre est généralement obtenu après 4 jours de doses répétées.

Distribution : L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. In vitro, l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,2 à 20 microgrammes/ml. L'ambrisentan est lié principalement à l'albumine (96,5 %) et dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide alpha1.

Biotransformation : L'ambrisentan n'est pas un ARE du groupe des Sulfonamides (Groupe des acides propioniques). L'ambrisentan est glucuroconjugué par plusieurs isoenzymes UGT (UGT1A9S, UGT2B7S et UGT1A3S) sous forme de glucuroconjugué d'ambrisentan (13 %). Il subit également un métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par le CYP3A5 et le CYP2C19 pour former le 4-hydroxyméthyl ambrisentan (21 %), ensuite en glucuroconjugué de 4-hydroxyméthyl ambrisentan (5 %).

Elimination : L'ambrisentan et ses métabolites sont éliminés principalement dans la bile après le métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Environ 22 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine après administration orale, dont 3,3 % d'ambrisentan inchangé. La demi-vie d'élimination plasmatique chez l'homme est comprise entre 13,6 et 16,5 heures [65].

➤ Le macitentan :

La pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif a été principalement documentée chez les sujets sains. La pharmacocinétique du macitentan chez les patients atteints d'HTAP n'a pas été influencée par la gravité de la maladie. Après administrations répétées, la pharmacocinétique du macitentan est proportionnelle à la dose jusqu'à 30 mg inclus.

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales du macitentan sont atteintes environ 8 heures après son administration. Les concentrations plasmatiques du macitentan et de son métabolite actif diminuent ensuite lentement, avec une demi-vie d'élimination apparente d'environ 16 heures et 48 heures, respectivement.

Distribution : Le macitentan et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %), essentiellement à l'albumine et dans une moindre mesure, à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le macitentan et son métabolite actif sont bien distribués dans les tissus comme l'indique un volume de distribution apparent respectivement d'environ 50 litres et 40 litres.

Biotransformation : Le macitentan possède quatre voies métaboliques principales. La dépropylation oxydative du sulfamide conduit à la formation d'un métabolite pharmacologiquement actif. Cette réaction est dépendante du système du cytochrome P450, principalement du CYP3A4 (environ 99 %) avec des contributions mineures du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19. Le métabolite actif circule dans le plasma humain et pourrait contribuer à l'effet pharmacologique. D'autres voies métaboliques conduisent à la formation de métabolites sans activité pharmacologique.

Elimination : Le macitentan n'est excrété qu'après une métabolisation importante. La voie d'excrétion principale est la voie urinaire, représentant environ 50 % de la dose administrée [66].

Le tableau ci-dessus résume les propriétés pharmacocinétique de ces médicaments (tab. VI) :

TABLEAU VI : LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ARE.

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
<i>Biodisponibilité</i>	50 %		
<i>Demi vie</i>	5,4 heures	16,5 heures	16 heures
<i>Liaison aux protéines plasmatiques</i>	90 %	> 98 %	> 99 %
<i>Métabolisme</i>	Hépatique	Hépatique	Hépatique
<i>Elimination</i>	Principalement biliaire	Principalement biliaire	50 % par voie urinaire

3) Relations structure activité :

Depuis la découverte de Arylsulfonamido Pyrimidine (1) comme structure principale (fig.13), plusieurs composés ont été synthétisés et caractérisés jusqu'à l'identification du bosentan. Ceci a révélé certaines relations structure-activité importantes dans cette classe de composés (fig.14) :

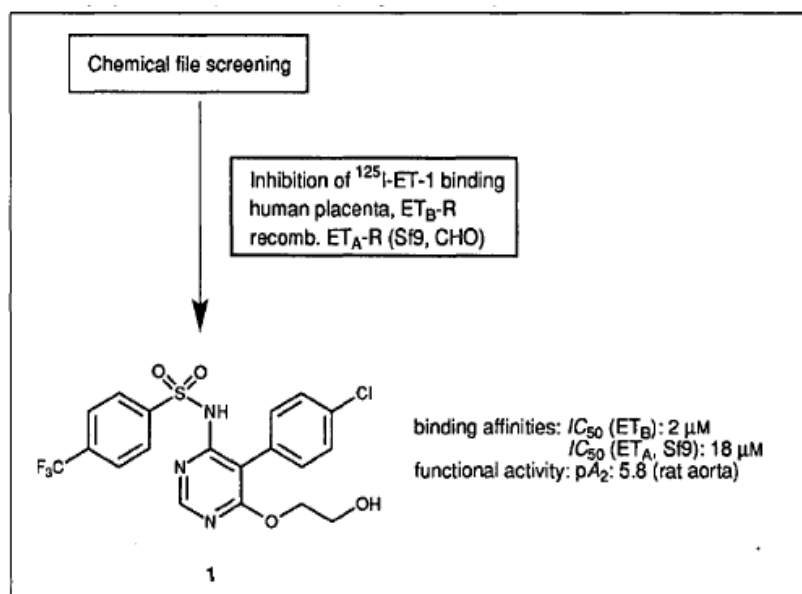


FIGURE 13 : DECOUVERTE D'UNE CLASSE D'ARYLSULFONAMIDO PYRIMIDINES SUBSTITUEES

- Le proton acide du groupe sulfonamide est obligatoire pour la liaison de haute affinité. L'élimination et le remplacement par un groupe méthyle détruisent l'affinité comme indiqué pour l'analogue 8 (fig.14) de bosentan (IC_{50} sur $\text{ETA-R} > 100 \sim$).
- Le groupe arylsulfonamide nécessite un substituant lipophile donneur d'électrons en position para pour obtenir des antagonistes dans la gamme nanomolaire inférieure, comme indiqué par 9 (fig.14), qui est dépourvu du groupe tert-butyle sur ce site.

- Le substituant 5-(2-méthoxyphénoxy) semble être engagé dans une interaction aromatique hydrophobe avec les composants du récepteur. La nature de ce substituant est de taille limitée et critique en ce qui concerne la substitution. Les groupes hydrophiles sur ce site diminuent largement l'affinité (comme montré pour 10 (fig.14) avec une affinité de liaison diminuée de plus de 300 fois par rapport au bosentan).

- L'élimination de la fraction hydroxyéthyle incorporée dans le bosentan et d'autres composés de cette classe conduit à une chute spectaculaire d'affinité (d'un facteur supérieur à 1600) comme indiqué pour 11 (fig.14). Cela peut être attribué à la réduction des interactions de liaison hydrogène au récepteur ainsi qu'aux changements des propriétés électroniques du noyau pyrimidine central. L'échange de ce dernier par une matrice de benzène plus lipophile a abouti à une chute de 16 fois de l'affinité de liaison par rapport à celle du bosentan (12, fig.14).

- La substitution en position 4 du noyau pyrimidine central constitue un élément important pour contrôler la sélectivité du sous-type du récepteur, qui peut être encore modulée par des variations des trois autres groupes attachés au modèle central de pyrimidine (fig.14). Ainsi, les composés incorporant une fonction (R)-glycérol plus polaire à ce site donnent généralement des antagonistes avec une sélectivité pour le récepteur ETB d'un facteur supérieur à 100, comme indiqué pour 13 (fig.14). En revanche, la mise en œuvre d'un substituant 2-(méthylsulfonyl)éthoxy, qui est dépourvue de propriétés donnant des liaisons hydrogène, donne lieu à des antagonistes montrant une préférence pour les récepteurs ETA (14,fig.14) [67].

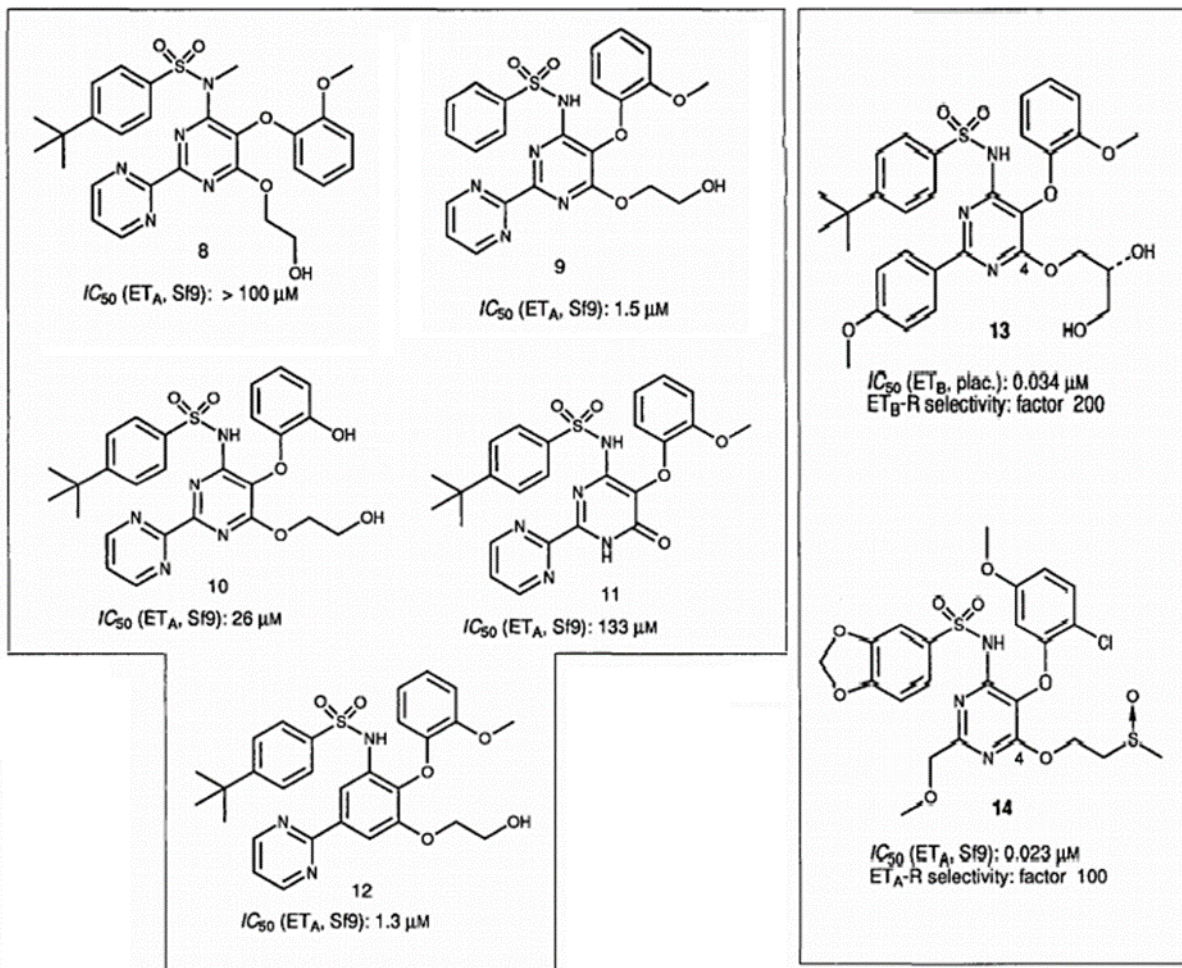


FIGURE 14 : LES RELATIONS STRUCTURES ACTIVITES [67].

4) Mécanisme d'action :

La fixation de l'ET-1 au niveau de ses récepteurs ETB endothéliaux génère une faible vasodilatation par la production de prostacycline et de monoxyde d'azote. Au niveau des cellules musculaires lisses, l'ET-1 se fixe à la fois sur ETA et ETB pour entraîner une vasoconstriction prolongée, notamment au niveau des artères pulmonaires.

Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 ont pour objectif de bloquer les récepteurs ETA et/ou ETB principalement localisés sur les cellules des muscles lisses vasculaires en particulier au niveau des artères pulmonaires, empêchant ainsi le processus de vasoconstriction et de prolifération des cellules musculaires lisses (fig.15). Chacun selon sa sélectivité pour les sous types des récepteurs ET [68]. Si le bosentan est un antagoniste mixte non sélectif des récepteurs à l'ET-1 présentant une affinité quasi-similaire pour ETA et ETB, l'ambrisentan possède une sélectivité pour les récepteurs ETA permettant l'activation des récepteurs ETB au niveau des cellules endothéliales, avec synthèse de vasodilatateurs (NO et prostacycline).

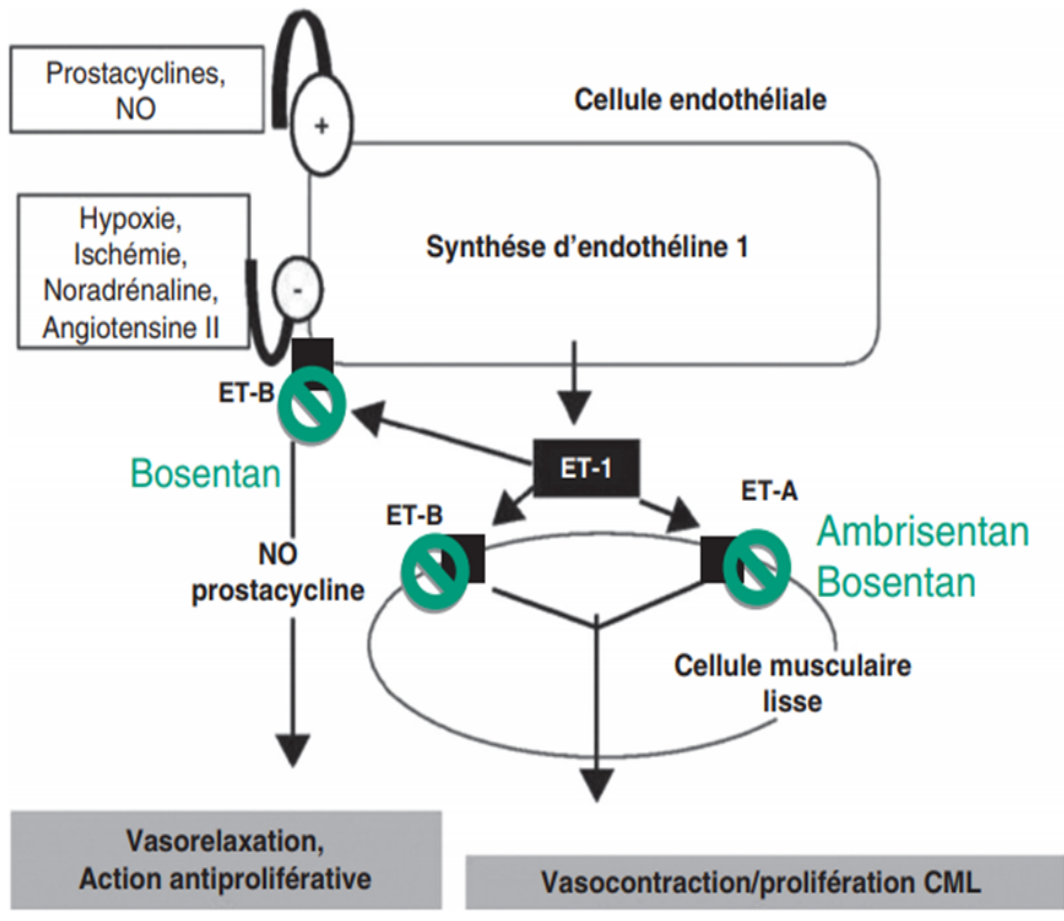


FIGURE 15 : MECANISME D'ACTION DES ARE.

5) Les indications thérapeutiques :

TABLEAU VII : PRESENTATIONS, POSOLOGIES ET INDICATIONS DES ARE [64-66].

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
<i>Présentations</i>	CP. Pelliculé à 62,5 mg	CP. Pelliculé à 5 mg	CP. Pelliculé à 10 mg
<i>Indications</i>	<p>Tracleer chez les patients en classe fonctionnelle OMS II et III.</p> <p>L'efficacité a été démontrée dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> *L'HTAP primitive (idiopathique et héritable). *L'HTAP associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée. *L'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche- droite avec syndrome d'Eisenmenger. 	<p>Volibris est indiqué, seul ou en association, dans l'HTAP classe fonctionnelle II et III.</p> <p>L'efficacité a été montrée dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> *L'HTAP idiopathique *L'HTAP associée à une collagénose systémique. 	<p>Opsumit indiqué en monothérapie ou en association, dans HTAP chez les patients de classe II et III.</p> <p>Efficacité montrée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> *HTAP idiopathique et héritable *HTAP associée aux connectivites *HTAP associée à des cardiopathies congénitales simples corrigées
<i>Posologies</i>	<p>Chez les adultes, la dose d'initiation est de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour.</p> <p>Chez les enfants âgés de 2 ans et plus la posologie recommandée à l'initiation du traitement et celle d'entretien est de 2mg/kg matin et soir.</p>	<p>En monothérapie la dose initiale de l'ambrisentan est de 5 mg une fois par jour et peut être augmenté à 10 mg par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance ou en association avec le tadalafil, sa dose est de 10 mg une fois par jour.</p>	<p>Le macitentan doit être pris par voie orale à la dose de 10 mg une fois par jour, au cours ou en dehors d'un repas de façon quotidienne à peu près à la même heure.</p>

6) Autres indications :

L'implication de l'endothéline dans la physiopathologie du phénomène de Raynaud et des altérations microcirculatoires cutanée de la sclérodermie pouvait faire présager un intérêt pratique de son inhibition chez les patients sclérodermiques atteints d'ulcérations digitales.

Tracleer est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

Deux essais thérapeutiques randomisés (RAPIDS-1 et RAPIDS-2) ont permis de démontrer l'efficacité du tracleer pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie et d'ulcères digitaux évolutifs et l'obtention d'une extension d'AMM européenne (juin 2007). Dans les deux essais, les patients sous bosentan étaient moins susceptibles de développer de nouveaux ulcères digitaux multiples et le délai d'apparition entre deux ulcères digitaux successifs était plus long sous bosentan, aucun effet du bosentan sur le temps de cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé. La prescription du bosentan nécessite la surveillance mensuelle des enzymes transaminases hépatiques et l'association à une contraception chez la femme en âge de procréer [69].

7) Les contre-indications :

Comme chaque médicament ces ARE présentent certaines contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (macitentan et ambrisentan) ou une insuffisance hépatique modérée (bosentan).

- Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Grossesse.
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception
- Allaitement est contre indiqué pour le ambrisentan et le macitentan.
- La fibrose pulmonaire idiopathique, avec ou sans hypertension pulmonaire (ambrisentan).

Un dosage mensuel des enzymes hépatiques ALAT et ASAT est recommandé, de même qu'après 2 semaines suivant toute augmentation de posologie. En cas d'augmentation significative des taux et/ou de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique, le traitement doit être interrompu [64-66].

8) Les effets indésirables :

De nombreux effets indésirables sont fréquemment retrouvés avec les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 (tab. VIII), d'où l'importance d'une bonne évaluation de la balance bénéfice/risque.

Il est impératif de s'intéresser particulièrement à la fonction hépatique car le bilan est souvent perturbé et une insuffisance hépatique peut survenir. D'autres effets indésirables sont très fréquemment retrouvés comme des céphalées ou encore des œdèmes [64-66].

TABLEAU VIII : LES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES ARE

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Réaction d'hypersensibilité	Réaction d'hypersensibilité	Réaction d'hypersensibilité
<i>Troubles hématologique et lymphatique</i>	Anémie Thrombocytopénie Neutropénie Leucopénie	Anémie	Anémie
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Anomalie du bilan hépatique Elévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un ictère Cirrhose hépatique insuffisance hépatique	Atteinte hépatique Hépatite auto-immune Elévation des transaminases	
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Reflux gastro-œsophagien Diarrhée	Nausées, diarrhée Vomissements Douleurs abdominales Constipation	
<i>Troubles d'origine vasculaire</i>	Bouffées vasomotrices Hypotension	Hypotension Bouffées vasomotrices Syncope	Hypotension
<i>Troubles cardiaques</i>	Palpitations	Insuffisance cardiaque Palpitations	
<i>Troubles du système nerveux</i>	Céphalées Syncope	Céphalées Sensations vertigineuses	Céphalées
<i>Troubles généraux et aux sites d'administration</i>	Œdème, rétention hydro-sodée	Œdèmes périphériques, rétention hydrique Douleur / gêne thoracique Asthénie Fatigue	Œdèmes et rétention hydrique

9) Grossesse et allaitement :

La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications à l'administration des antagonistes des récepteurs à l'ET-1. De plus, la survenue d'une grossesse étant un facteur aggravant de l'HTAP, il est certes impératif que les femmes disposent d'une contraception fiable et efficace mais aussi qu'un test de grossesse soit réalisé avant la mise en place du traitement, puis tous les mois afin de détecter une éventuelle grossesse le plus précocement possible [70].

Des études ont montré que le bosentan peut donner une tératogénicité et embryotoxicité chez l'animal. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes et une grossesse ne doit pas être envisagée pendant le traitement par bosentan. Concernant l'allaitement, Il n'existe pas de données sur le passage du bosentan dans le lait maternel.

Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'ambrisentan était tératogène. Il n'y a pas de données chez l'homme. Les femmes traitées par ambrisentan doivent être informées du risque pour le fœtus et un traitement alternatif devra être initié en cas de grossesse. L'allaitement est par conséquent contre-indiqué pendant le traitement par ambrisentan. L'excrétion de l'ambrisentan dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal mais il n'existe pas de données sur le passage de l'ambrisentan dans le lait maternel humain.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité du macitentan sur les fonctions de la reproduction. Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu à ce jour. L'utilisation du macitentan est contre indiquée durant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas recours à une méthode de contraception fiable. Avant d'envisager une grossesse un délai de 1 mois après l'arrêt d'Opsumit doit être respecté. Il n'existe pas de données sur le passage du macitentan dans le lait maternel. Chez le

rat, le macitentan et ses métabolites sont excrétés dans le lait pendant l'allaitement. Un risque d'exposition au macitentan des enfants allaités ne peut être exclu [64-66].

10) Les interactions médicamenteuses :

Le bosentan, contrairement à l'ambrisentan et au macitentan, présente de nombreuses interactions médicamenteuses qui sont dues à son effet d'induction enzymatique sur les CYP2C9 et CYP3A4.

TABLEAU IX : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DU BOSENTAN [71].

BOSENTAN		
	<i>Effet de l'interaction</i>	<i>Type d'interaction</i>
+ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.	Association DECONSEILLEE
+ ANTIVITAMINES K	Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi
+ CICLOSPORINE	Diminution importante des concentrations sanguines de la ciclosporine et augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan.	CONTRE- INDICATION
+ CYPROTERONE	Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.	Précaution d'emploi
+ GLIBENCLAMIDE	Risque de moindre efficacité du glibenclamide par diminution de ses concentrations plasmatiques, en raison de l'effet inducteur du bosentan. Par ailleurs, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés lors de l'association	Précaution d'emploi
+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4	Risque majoré des effets indésirables du bosentan, notamment d'atteintes hépatiques, par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	Précaution d'emploi
+ PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS Ou + ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS	Risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi
+ PROGESTATIFS NON CONTRACEPTIFS, ASSOCIÉS OU NON À UN ESTROGÈNE	Risque de diminution de l'efficacité du progestatif.	Précaution d'emploi
+ RIFAMPICINE	Risque de diminution, importante pour la rifampicine	Association DECONSEILLEE

TABLEAU X : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE L'AMBRISENTAN [71].

AMBRISENTAN		
	<i>Effet de l'interaction</i>	<i>Type d'interaction</i>
+ CICLOSPORINE	Doublement des concentrations d'ambrisentan, avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées).	A prendre en compte

TABLEAU XI : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DU MACITENTAN [71].

MACITENTAN		
	<i>Effet de l'interaction</i>	<i>Type d'interaction</i>
+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES	Diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.	Association DECONSEILLEE
+ MILLEPERTUIS	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association DECONSEILLEE

11) Effets des antagonistes de récepteurs à l'endothéline dans les conditions normales :

Dans les modèles expérimentaux, en particulier chez le rat, l'administration d'antagonistes de l'endothéline n'exerce pas d'effet hypotenseur, suggérant que l'endothéline endogène ne joue pas un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire normal. Ceci est probablement à mettre au compte des effets inhibiteurs permanents exercés par le NO sur la synthèse et les effets vasoconstricteurs de l'endothéline. Ainsi, les effets hypertenseurs induits chez le rat par un inhibiteur de la

synthèse de NO sont réduits de façon marquée par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, démontrant que le blocage de la production de NO démasque un tonus vasoconstricteur actif dépendant de l'endothéline endogène (fig.16) [72].

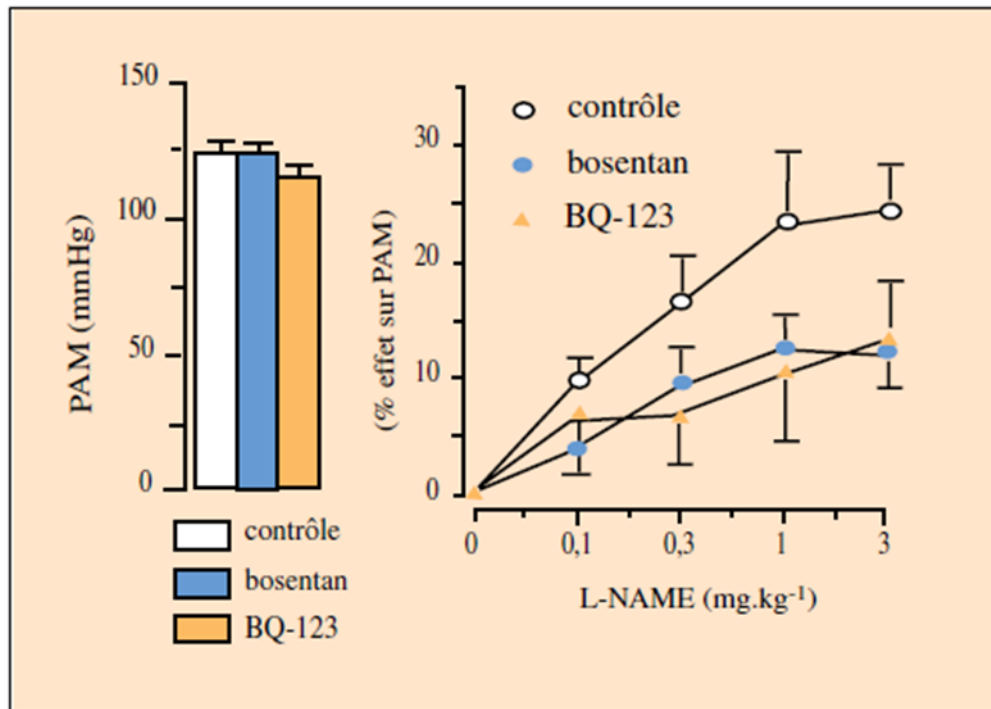


FIGURE 16 : DEMONSTRATION DE L'EFFET INHIBITEUR PERMANENT EXERCÉ PAR LE NO SUR LA PRODUCTION ET /OU SUR LES EFFETS HYPERTENSEURS DE L'ENDOTHELINÉ IN VIVO

À ce titre, il est intéressant de noter que les différentes pathologies associées à une activation du système endothéline sont également caractérisées par une perte de la production de NO. Cependant, le lien direct entre ces deux phénomènes reste à démontrer.

Au contraire des résultats obtenus chez le rat, l'administration d'antagonistes de l'endothéline chez le volontaire sain est associée à un effet vasodilatateur majeur.

Ainsi, l'administration locale de BQ-123 ou de phosphoramidon provoque une augmentation du débit sanguin au niveau de l'avant-bras [73].

De la même manière, l'administration systémique de l'antagoniste mixte TAK 044 chez le volontaire sain provoque une diminution des résistances périphériques totales et de la pression artérielle, ainsi qu'une diminution des résistances rénales. Ces premières données obtenues chez le volontaire sain suggèrent donc que l'endothéline joue un rôle actif dans le contrôle du tonus vasomoteur chez l'homme [59].

12) Effets des antagonistes des récepteurs à l'endothéline dans les situations pathologiques :

12-1. Hypertension artérielle pulmonaire

Chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire, ainsi que dans divers modèles animaux d'hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations plasmatiques d'endothéline sont augmentées.

Chez des rats développant une hypertension artérielle pulmonaire à la monocrotaline, la perfusion continue de BQ-123 réduit la progression de l'hypertension artérielle pulmonaire, la muscularisation des vaisseaux pulmonaires et l'hypertrophie du ventricule droit. Chez des animaux hypoxiques, le bosentan diminue l'hypertrophie des artères pulmonaires et l'hypertrophie ventriculaire droite [74]. De même, il semble plus actif que le BQ-123 pour s'opposer à l'action vasoconstrictrice pulmonaire de l'ET-1.

Les antagonistes de l'ET-1 pourraient ainsi représenter une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire. Des études cliniques sont actuellement en cours [59].

12-2. Hypertension artérielle :

L'existence d'une activation du système endothéline dans l'hypertension artérielle reste controversée. Expérimentalement, l'activation du système de l'endothéline dépend du modèle utilisé. Cette controverse pourrait être due à certains facteurs confondants, tels que l'existence d'athérosclérose ou d'insuffisance rénale, connues pour activer le système endothéline.

À l'image de l'activation variable du système endothéline, les effets des antagonistes de l'endothéline varient selon le modèle expérimental d'hypertension. Ainsi, les antagonistes de l'ET-1, tels que le bosentan, réduisent la pression artérielle et l'hypertrophie vasculaire dans les modèles d'hypertension associés à une activation du système endothéline, en particulier le rat DOCA -sel, mais pas chez le rat SHR [75].

Les antagonistes de l'endothéline sont également capables de réduire la pression artérielle chez des rats traités en chronique par l'angiotensine II, suggérant qu'une partie des effets vasomoteurs de l'angiotensine II sont liés en fait à l'endothéline. Ceci peut être dû au fait que l'angiotensine II stimule la production d'endothéline, ou bien le reflet de mécanismes endogènes de potentialisation de deux systèmes peptidiques.

Par ailleurs, l'administration de bosentan provoque une diminution significative de la pression artérielle chez le chien hypertendu [76]. Dans ce même modèle, le bosentan exerce un effet additif à celui provoqué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Enfin, il existe, à l'heure actuelle, peu de résultats chez l'homme. Cependant, une étude récente montre qu'un traitement d'un mois par le bosentan provoque chez des patients hypertendus essentiels une diminution de pression artérielle similaire à celle induite par l'Enalapril. Cet effet hypotenseur s'observe en l'absence de modifications

de la fréquence cardiaque, et sans activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine [59].

12-3. Insuffisance cardiaque :

Au contraire de l'hypertension, une augmentation de la concentration plasmatique d'ET-1 a été retrouvée de façon assez constante au cours de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, dans des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque chez le rat, le traitement aigu par la bosentan induit une baisse modérée de la pression artérielle, et potentialise les effets hypotenseurs induits par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) [77].

Les effets sur la survie d'un traitement chronique par les antagonistes de l'endothéline ont été évalués dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez le rat. Des études récentes ont démontrées qu'un traitement chronique (9 mois) par le bosentan provoque, chez le rat rendu insuffisant cardiaque par ligature coronaire, une augmentation de la survie comparable à celle observée avec un IEC (fig.17) [78].

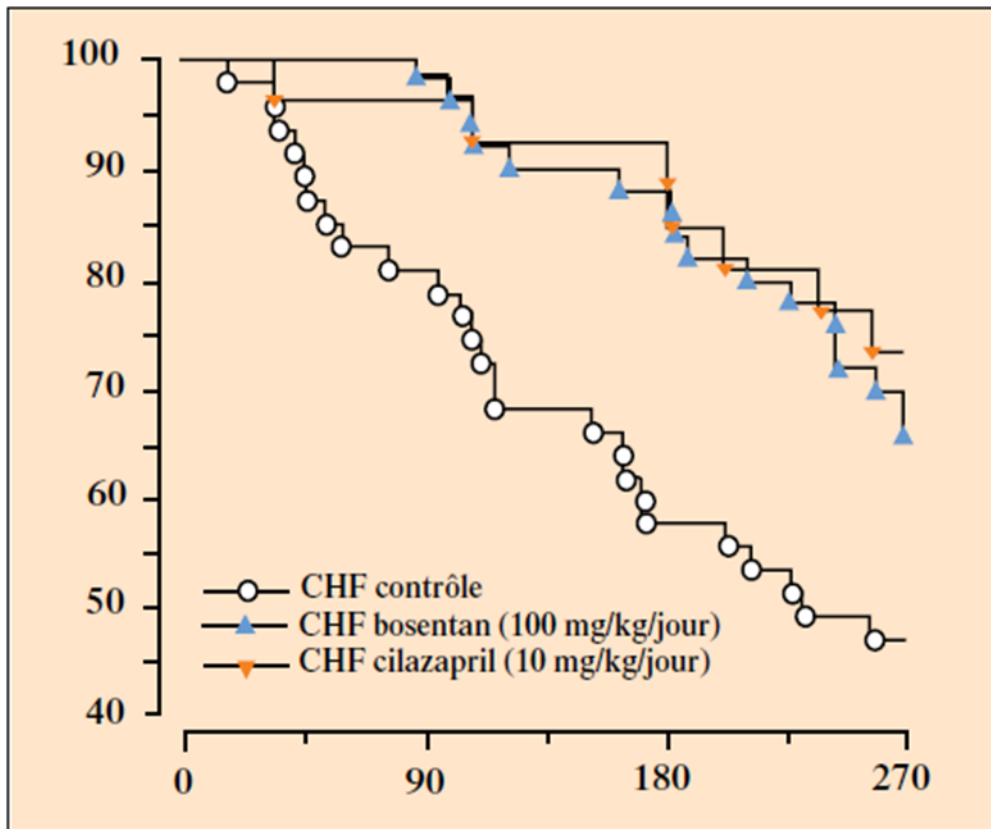


FIGURE 17 : *EFFET D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE (9 MOIS) PAR UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS ETA ET ETB DE L'ENDOTHELINE, LE BOSENTAN SUR LA SURVIE DANS UN MODELE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE INDUITE PAR LIGATURE CHEZ LE RAT*

Dans ce modèle, le traitement chronique par l'antagoniste de l'endothéline provoque une diminution significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des pressions de remplissage cardiaque, ainsi qu'une diminution de la dilatation ventriculaire gauche, des catécholamines plasmatiques et du GMPc urinaire. Ces premières données expérimentales démontrent clairement les potentialités de cette approche thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

De la même manière, chez des patients insuffisants cardiaques, l'administration intraveineuse de bosentan provoque une vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire, une diminution des pressions de remplissage cardiaque et une

augmentation du débit cardiaque. Enfin, chez des patients insuffisants cardiaques traités par des IEC, l'administration locale de BQ-123 provoque une augmentation marquée du débit de l'avant-bras.

Ces résultats ne concernent que les effets aigus du blocage des récepteurs à l'endothéline. Cependant, une étude récente a évalué l'effet d'un traitement de deux semaines par le bosentan chez des patients insuffisants cardiaques (stade III de la NYHA) sous traitement conventionnel (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, digoxine, diurétiques). Dans cette étude, le bosentan a provoqué, comme après administration aiguë, une diminution des pressions artérielles systémique et pulmonaire, et des effets hémodynamiques qui étaient associés à une diminution des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Le bénéfice potentiel de l'utilisation à long terme de ces nouveaux agents thérapeutiques, en particulier sur la survie, est en cours d'évaluation chez l'homme [59].

13) Pharmaco économie des ARE :

En raison des coûts élevés qu'engendrent ces traitements spécifique d'HTAP, une revue pharmaco économique de ces options thérapeutiques pour l'HTAP est nécessaire qui a pour but de relier le coût du traitement à leur résultat médical.

Il y a plusieurs questions importantes à prendre en compte lors de l'évaluation de la pharmaco économie des traitements contre l'HTAP. Tout d'abord, les patients atteints d'HTAP varient considérablement en ce qui concerne l'étiologie, le pronostic et la progression de leur maladie. Deuxièmement, l'HTAP est une affection relativement rare ; par conséquent, le nombre de patients inscrits à des essais cliniques est faible, ce qui limite les comparaisons entre les sous-populations d'HAP et les différentes modalités de traitement. De plus, les médicaments actuels utilisés pour traiter l'HTAP diffèrent en fonction de leur voie d'administration, de l'autogestion des patients, du

délai d'action et des effets indésirables. Le choix de la thérapie par les cliniciens est influencé par la rareté des essais comparant différents agents. Enfin, et peut-être le plus important, il existe peu de données disponibles sur la survie à long terme. Il s'agit évidemment un facteur déterminant en ce qui concerne le rapport coût-efficacité des thérapies médicales.

Au début des années 1990, l'époprosténol par voie intraveineuse a révolutionné la stratégie de traitement moderne de l'HTAP. Comme pour l'époprosentol, l'introduction d'un agent oral, le bosentan, disponible pour la première fois en 2001, a changé le paysage de la prise en charge des HTAP et ouvert la porte aux options thérapeutiques en constante évolution offertes aux cliniciens.

Les résultats issus de la modélisation économique, en tenant compte du poids des données publiées et de la rentabilité des thérapies spécifiques à l'HTAP disponibles par voie orale, le sildénafil est moins coûteux et entraîne un plus grand gain de QALY comparativement aux autres traitements. Le traitement par le bosentan et l'ambrisentan entraîne le même gain en QALYs que le sildénafil, mais à un coût plus élevé. En ce qui concerne le coût, seul un traitement de première ligne du sildénafil suivi de bosentan et d'ambrisentan peut sembler intuitif. Cependant, plusieurs mises en garde cliniques doivent être prises en compte. Premièrement, les essais cliniques et les analyses rentables ont utilisé les résultats pour le sildénafil 20 mg trois fois par jour. Bien que cette dose ait conduit à une distance de marche de 6 minutes améliorée, les réponses hémodynamiques étaient meilleures à 80 mg trois fois par jour et en pratique, il est admis que la dose plus élevée de sildénafil est nécessaire pour maintenir la durabilité. Par conséquent, les futures évaluations de la rentabilité devraient tenir compte de la dose plus élevée de sildénafil [79].

Pour le macitentan, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le macitentan au bosentan (Tracleer). Un horizon temporel d'une année a été utilisé puis il a conclu que le macitentan permet de réduire les coûts, en raison de la

baisse des coûts non médicamenteux du macitentan par rapport à Tracleer, bien que les différences de coût soient très faibles (<0,1% du coût annuel) en signalant que le macitentan coûte plus cher comparativement à l'ambrisentan.

Le fabricant n'a fourni aucune preuve directe ou indirecte comparant le macitentan à d'autres médicaments indiqués pour le traitement de l'HTAP. Par conséquent, l'efficacité comparative du macitentan est incertaine. De plus, dans l'analyse de base, le fabricant n'a pas tenu compte des patients recevant du bosentan générique [80].

Le coût du dépistage et du traitement subséquent des groupes à risque élevé, et les conséquences que cela pourrait avoir sur l'amélioration de la survie et le rapport coût-efficacité différentiel, nécessitent une étude plus approfondie.

14) Modalités de prescriptions et stratégies thérapeutiques :

La prise en charge initiale se réalise dans un centre de référence avec une équipe spécialisée dans l'HTAP (cardiologue, pneumologue, interniste) dont la prescription de ces médicaments est hospitalière qui doit être rédigée par un médecin spécialiste en cardiologie, pneumologie ou médecine interne.

Dans le cadre de leur indication principale, l'HTAP, les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 visent à accroître la qualité de vie du patient, notamment en améliorant les capacités à l'effort et les symptômes chez des patients limités lors d'activités physiques même peu importantes.

Il n'existe pas de traitement curatif, les traitements de l'HTAP sont en conséquence des traitements suivis à vie. Un éventuel arrêt nécessite un avis médical spécialisé. Le choix du traitement se pratique en fonction de l'état clinique du patient et de ses préférences, mais aussi de l'expérience de l'équipe médicale. Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 peuvent être prescrits seuls en première intention pour les

patients ayant une HTAP de classe III. Un traitement combiné en cas d'échec du traitement initial peut être discuté, associant un antagoniste des récepteurs à l'ET-1 à un traitement par l'époprosténol (Flolan® et génériques) ou un analogue de la prostacycline comme l'iloprost (Ventavis®).

Les antagonistes des récepteurs à l'ET-1 possèdent l'avantage d'être présentés sous forme orale, contrairement à l'époprosténol (intraveineux) ou aux analogues de la prostacycline (inhalés ou injectables). L'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'ET-1 nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Tracleer® et Volibris® sont inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Ils ne sont actuellement pas disponibles en officine [70].

Conseils associés :

Ces traitements mis en œuvre actuellement ayant pour objectif d'améliorer la survie, la qualité de vie, les symptômes, les capacités à l'effort, et l'hémodynamique..., d'où importance d'accompagner, d'éduquer les patients ainsi que d'assurer la prise en charge psychologique donc la dispensation de ces molécules s'accompagne à des conseils qui consiste à la surveillance du traitement.

➤ Adaptation d'un mode de vie en limitant ses efforts physiques, éviter les situations qui peuvent majorer l'hypoxie.

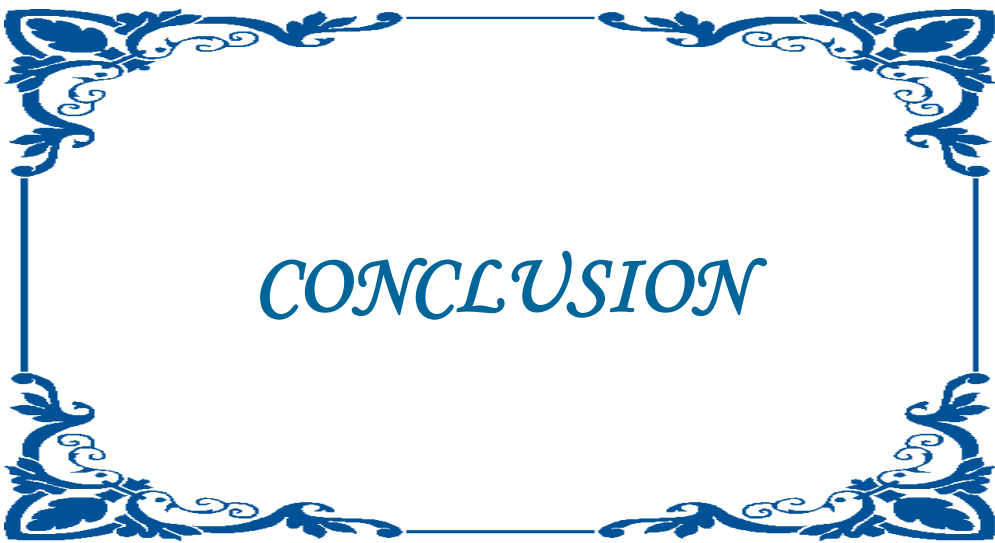
➤ Le bilan hépatique (ALAT/ASAT) doit être contrôlé mensuellement et l'hémoglobine doit être dosée tous les mois durant les 4 premiers mois de traitement, puis une fois par trimestre. Il convient de consulter son médecin en cas de dégradation de l'état général ou d'apparition de signes inattendus.

➤ Les comprimés de Tracleer® doivent être avalés matin et soir avec un grand verre d'eau, indépendamment de la prise alimentaire, alors que Volibris® et Opsumit® est administré en une seule prise par jour.

➤ Il est recommandé d'éviter tout recours à l'automédication, compte tenu du risque important d'interactions médicamenteuses [70].

Usage au Maroc :

Ces molécules n'ont pas d'AMM au niveau national et ceci ne fait pas obstacle à leur utilisation à titre exceptionnel puisque leur efficacité est fortement présumée grâce aux essais thérapeutiques réalisés. Parmi ces ARE on trouve l'Opsumit® (macitentan) qui est utilisé au Maroc sous ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) au centre Hospitalier Molay Youssef pour la prise en charge des patients atteints d'HTAP dont la dispensation s'effectue à partir de la pharmacie hospitalière aussi bien pour les patients hospitalisés que pour les patients ambulatoires, mais qui reste un médicament très onéreux.



L'hypertension pulmonaire est une maladie rare et grave se manifestant principalement par une dyspnée dont l'évolution conduit à l'insuffisance cardiaque droite puis au décès en absence de traitement.

Le progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette pathologie conduit à la mise au point de nouveaux traitements ayant pour cible principale la dysfonction des cellules endothéliales des artères pulmonaires dont le résultat était une amélioration de la qualité de vie des patients, la tolérance à l'effort ainsi que les paramètres hémodynamiques.

Ainsi, les stratégies thérapeutiques reposent sur des traitements conventionnels associées à des mesures générales (limitation des efforts, anticoagulation, diurétiques, oxygénothérapie...) puis vers des traitements plus spécifiques de la maladie en prenant compte du degré de la sévérité de la pathologie.

Compte tenu du rôle important que l'ET-1 joue dans l'HTAP, le développement d'une nouvelle classe médicamenteuse (ARE) a permis de faire face les effets délétères de l'endothéline. Ils étaient approuvés chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II et III, Toutefois ces molécules ne sont pas dénués d'effets indésirables et parfois des associations sont nécessaire pour une réponse thérapeutique chez certains patients.

Malgré tous ces avancées thérapeutiques l'HTAP reste une maladie incurable. Néanmoins, la recherche continue pour essayer de trouver des médicaments plus efficaces ayant un rapport bénéfice/risque plus favorable.



RESUME

Titre : Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline.

Auteur : ELKAF Zeneb.

Mots clés : Hypertension artérielle pulmonaire, Endothéline, Antagonistes des récepteurs à l'endothéline, Bosentan, Macitentan.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une pathologie complexe et multifactorielle entraînant une élévation des résistances artérielles pulmonaires dont une dysfonction endothéliale a été observée et c'est la principale anomalie lors de l'HTAP s'accompagnant d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices (monoxyde d'azote, prostacycline), et d'une augmentation de la production de vasoconstricteurs (endothéline-1, thromboxane). Au fil des années, des avancées considérables ont été réalisées dans le domaine de l'HTAP, aussi bien dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie que dans sa prise en charge thérapeutique, avec la mise au point de nouveaux médicaments ayant pour cible certains dysfonctionnements physiopathologiques.

Dans la partie physiopathologie de notre travail, nous avons vu que l'endothéline représente le médiateur majeur d'HTAP et un puissant vasoconstricteur sécrété par les cellules endothéliales. Le système endothéline est activé en condition d'hypertension pulmonaire. Cette condition a mené des études sur une nouvelle classe médicamenteuse dont l'efficacité a été démontrée dans sa prise en charge, il s'agit bien des antagonistes des récepteurs à l'endothéline. Ainsi, les récepteurs de l'endothéline ETA et ETB sont devenus une nouvelle cible thérapeutique dans l'hypertension artérielle pulmonaire. A ce jour, il existe des antagonistes spécifiques à l'endothéline, le bosentan, l'ambrisentan et le macitentan dont l'indication reste restreinte au traitement d'HTAP. 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. Toutefois ces molécules ne sont pas dénués d'effets indésirables et malgré tous ces avancées thérapeutiques l'HTAP reste une maladie incurable. Néanmoins, la recherche continue pour essayer de trouver des médicaments plus efficaces ayant un rapport bénéfice/risque plus favorable.

ABSTRACT

Title : The endothelin receptor antagonists.

Author : ELKAF Zeneb.

Keywords : Pulmonary arterial hypertension, Endothelin, Endothelin receptor antagonists, Bosentan, Macitentan.

Pulmonary arterial hypertension is a complex and multifactorial pathology leading to an increase in pulmonary arterial resistance, whose endothelial dysfunction has been observed and is the main abnormality in PAH accompanied by a decrease in the production of vasodilator substances (monoxide nitrogen, prostacyclin), and increased production of vasoconstrictors (endothelin-1, thromboxane). Over the years, considerable progress has been made in the field of PAH, both in understanding the physiopathological mechanisms of the disease and in its therapeutic management, with the development of new drugs targeting certain pathophysiological dysfunctions.

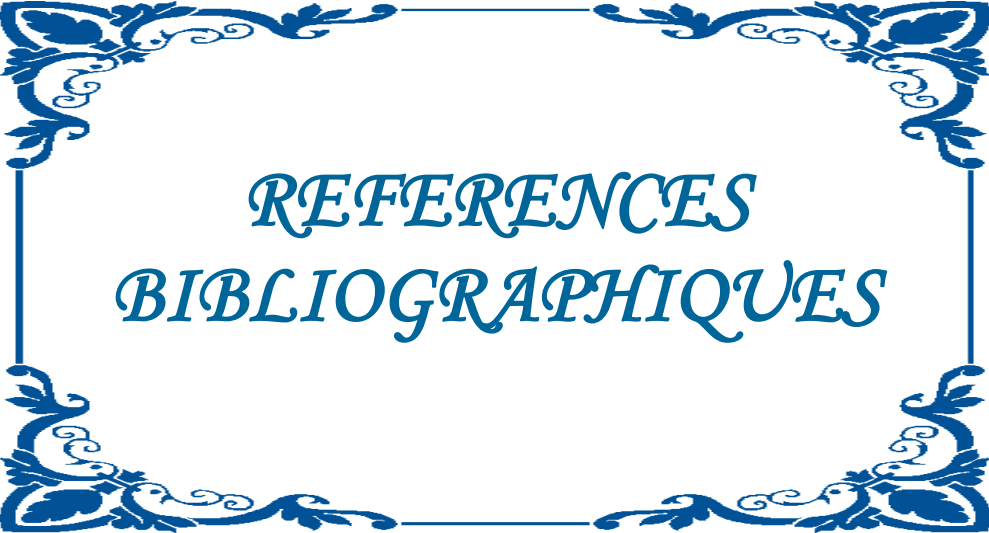
In the physiopathology part of our work, we have seen that endothelin is the major mediator of PAH and a potent vasoconstrictor secreted by endothelial cells. The endothelin system is activated in the condition of pulmonary hypertension. This condition has led to studies on a new drug class whose effectiveness has been demonstrated in its management, it is indeed the endothelin receptor antagonists. Thus, ETA and ETB endothelin receptors have become a new therapeutic target in pulmonary arterial hypertension. To date, there are specific endothelin antagonists, bosentan, ambrisentan and macitentan whose indication remains restricted to PAH treatment. The clinical benefit and the ease of the oral route of ERA, have quickly imposed these molecules in the therapeutic arsenal of PAH. However, these molecules are not devoid of undesirable effects and despite all these therapeutic advances, PAH remains an incurable disease. Nevertheless, research continues to try to find more effective drugs with a more favorable benefit / risk ratio.

ملخص

العنوان	: مضادات مستقبلات إندوثلين.
المؤلف	: الكاف زينب.
الكلمات الأساسية	: ارتفاع ضغط الدم الرئوي، إندوثلين، ومضادات مستقبلات إندوثلين، بوسنتان، ماسيتنتان.

ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي هو مرض معقد ومتعدد العوامل مما يؤدي إلى زيادة في المقاومة الشريانية الرئوية وقد لوحظ اختلال وظيفي البطانية، وهو الخلل الأساسي في ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي يرافقه انخفاض في إنتاج مواد توسيع الأوعية الدموية (أول أكسيد الكربون النيتروجين، بروستاغليدين) ، وزيادة إنتاج مضيقات الأوعية (إندوثلين-1، الثرموبوكسان). على مر السنين، تم إحراز تقدم كبير في مجال ارتفاع ضغط الدم الرئوي، سواء في فهم الآليات الفيزيولوجيا المرضية للمرض وفي إدارته العلاجية، مع تطوير عقاقير جديدة تستهدف بعض الاختلالات الفيزيولوجية المرضية.

في جزء الفيزيولوجيا المرضية من عملنا، رأينا أن إندوثلين يمثل الوسيط الرئيسي لارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي ومضيق قوي للأوعية تفرزه الخلايا البطانية. يتم تنشيط نظام إندوثلين في حالة ارتفاع ضغط الدم الرئوي وقد أدت هذه الحالة إلى دراسات على فئة جديدة من الأدوية التي أثبتت فعاليتها في إدارتها، يتعلق الأمر بمضادات مستقبلات إندوثلين. وهكذا، أصبحت مستقبلات الإندوثلين إيتا وإتب هدفا علاجيا جديدا في ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. حتى الآن، هناك مضادات إندوثلين محددة، بوسنتان، أمبريسنتان وماسيتنتان التي لا تزال تقتصر على علاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. الفائدة السريرية وسهولة تناوله عن طريق الفم، وسرعان ما فرضت هذه الجزيئات في الترسانة العلاجية لارتفاع ضغط الدم الرئوي. ومع ذلك، هذه الجزيئات ليست خالية من الآثار غير المرغوب فيها وعلى الرغم من كل هذه التطورات العلاجية، لا يزال ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي مرضا مستعصيا. ومع ذلك، يستمر البحث في محاولة لإيجاد أدوية أكثر فعالية مع نسبة فائدة / مخاطر أكثر ملائمة .



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Humbert, M., et al., *Hypertension artérielle pulmonaire : de la génétique aux traitements*. Revue de Pneumologie Clinique, 2004. **60**(4): p. 196-201.
- [2] Debats-Bourdat, P., et al., *Hypertension artérielle pulmonaire : stratégies de prise en charge*. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières, 2007. **3**(10): p. 10-19.
- [3] Simonneau, G., et al., *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(1, Supplement): p. S43-S54.
- [4] Seferian, A. and G. Simonneau, *Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification*. La Presse Médicale, 2014. **43**(9): p. 935-944.
- [5] Jais, X. and M. Levy, *Hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant*. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2009. **1**(3): p. 193-196.
- [6] *Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare HAS*, 2007.
- [7] Duong-Quy, S., *Hypertension artérielle pulmonaire*. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2010. **2**(1): p. 27-37.
- [8] Montani, D., et al., *Hypertension artérielle pulmonaire*. Revue des Maladies Respiratoires, 2005. **22**(4): p. 651-666.
- [9] Humbert, M., et al., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(12 Supplement): p. S13-S24.

- [10] Morrell, N. and M. Wilkins, *Genetic and molecular mechanisms of pulmonary hypertension*. Clinical medicine, 2001. **1**(2): p. 138-145.
- [11] STEVENS A, L.J., *Histologie humaine* 1997. en ligne sur : http://lmm.univ-lyon1.fr/download/Histologie_TP_H4_FGSM2_Appareil_cardiovasculaire.pdf (consulté le 24/ 10/ 2017).
- [12] Adnot, S., B. Raffestin, and T. Dinh-Xuan, *NO et hypertension artérielle pulmonaire*. 1997.
- [13] Duong-Quy, S., et al., *Hypertension pulmonaire : de la physiopathologie moléculaire aux anomalies hémodynamiques*. Revue des Maladies Respiratoires, 2012. **29**(8): p. 956-970.
- [14] Cacoub, P., et al., *L'endothéline: vasoconstricteur des années 1990?* La Revue de Médecine Interne, 1993. **14**(4): p. 229-232.
- [15] Perros, F. and M. Humbert, *Bases cellulaires et moléculaires de l'hypertension artérielle pulmonaire*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2007. **56**(Supplement 3): p. S93-S105.
- [16] Eddahibi, S. and S. Adnot, *Sérotonine et hypertension artérielle pulmonaire*. Revue des Maladies Respiratoires, 2006. **23**(2, Supplement 1): p. 45-51.
- [17] Merklinger, S.L., et al., *Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension*. Circulation, 2005. **112**(3): p. 423-431.
- [18] Hickey, K.A., et al., *Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1985. **248**(5): p. C550-C556.

- [19] Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. *nature*, 1988. **332**(6163): p. 411-415.
- [20] Lotersztajn, S., *Les endothélines*. 1993.
- [21] Inoue, A., et al., *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989. **86**(8): p. 2863-2867.
- [22] Richard, V., *L'endothéline : de la découverte aux avancées pharmacothérapeutiques*. La Presse Médicale, 2014. **43**(7): p. 742-755.
- [23] Khimji, A.-k. and D.C. Rockey, *Endothelin—Biology and disease*. *Cellular Signalling*, 2010. **22**(11): p. 1615-1625.
- [24] D'Orleans-Juste, P., et al., *Synthesis and degradation of endothelin-1*. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2003. **81**(6): p. 503-510.
- [25] Xu, D., et al., *ECE-1: A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1*. *Cell*, 1994. **78**(3): p. 473-485.
- [26] Hasegawa, H., et al., *Purification of a novel endothelin-converting enzyme specific for big endothelin-3*. *FEBS letters*, 1998. **428**(3): p. 304-308.
- [27] Cracowski, J.L., F. Stanke, and G. Bessard, *Endothéline-1 et pathologies cardiovasculaires*. *La Revue de Médecine Interne*, 1999. **20**(7): p. 589-596.
- [28] Lüscher, T.F. and M. Barton, *Endothelins and endothelin receptor antagonists*. *Circulation*, 2000. **102**(19): p. 2434-2440.

- [29] Moreau, R., *Endothélines : rôles physiologiques et physiopathologiques*. Réanimation Urgences, 1995. **4**(6): p. 657-666.
- [30] Marie, I., S. Bekri, and H. Lévesque, *Endothéline 1 et sélectivité des antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 : to B or not to B ?* La Revue de Médecine Interne, 2008. **29**(4): p. 263-268.
- [31] Ivy, D.D., et al., *Endothelin B receptor deficiency potentiates ET-1 and hypoxic pulmonary vasoconstriction*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2001. **280**(5): p. L1040-L1048.
- [32] Tanfin, Z., et al., *Endothelin-1: Physiological and pathological roles in myometrium*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2011. **43**(3): p. 299-302.
- [33] Clouthier, D.E., et al., *Signaling Pathways Crucial for Craniofacial Development Revealed by Endothelin-A Receptor-Deficient Mice*. Developmental Biology, 2000. **217**(1): p. 10-24.
- [34] Pinet, F., *À quoi sert le système endothéline?* médecine/sciences, 2004. **20**(3): p. 339-345.
- [35] Edwards, R.M., W. Trizna, and E.H. Ohlstein, *Renal microvascular effects of endothelin*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1990. **259**(2): p. F217-F221.
- [36] Zeidel, M.L., et al., *Endothelin, a peptide inhibitor of Na (+)-K (+)-ATPase in intact renaltubular epithelial cells*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1989. **257**(6): p. C1101-C1107.

- [37] Miyauchi, T. and T. Masaki, *Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system*. Annual review of physiology, 1999. **61**(1): p. 391-415.
- [38] Miceli, F., et al., *Endothelins enhance prostaglandin (PGE2 and PGF2 α) biosynthesis and release by human luteal cells: evidence of a new paracrine/autocrine regulation of luteal function*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(2): p. 811-817.
- [39] Wei, C.-M., et al., *Endothelin in human congestive heart failure*. Circulation, 1994. **89**(4): p. 1580-1586.
- [40] Brunner, H.R., *Endothelin inhibition as a biologic target for treating hypertension*. American journal of hypertension, 1998. **11**(S4): p. 103S-109S.
- [41] Naeije, R. and J.-L. Vachiéry, *Medical therapy of pulmonary hypertension*. Clinics in chest medicine, 2001. **22**(3): p. 517-527.
- [42] Mereles, D., et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. **114**(14): p. 1482-1489.
- [43] Sitbon, O., et al., *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire*. La Presse Médicale, 2014. **43**(9): p. 981-993.
- [44] Sitbon, O., et al., *Traitement médical de l'hypertension artérielle pulmonaire*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2007. **56**(Supplement 3): p. S123-S136.

- [45] Fuster, V., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis*. *Circulation*, 1984. **70**(4): p. 580-587.
- [46] Rich, S., et al., *The Short-term Effects of Digoxin in Patients With Right Ventricular Dysfunction From Pulmonary Hypertension*. *Chest*, 1998. **114**(3): p. 787-792.
- [47] Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Circulation*, 2005. **111**(23): p. 3105-3111.
- [48] Sztrymf, B., et al., *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire*. *Réanimation*, 2007. **16**(4): p. 294-301.
- [49] Hoeper, M.M., et al., *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(25): p. 1866-1870.
- [50] Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(5): p. 322-329.
- [51] Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. **165**(6): p. 800-804.
- [52] Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study*. *The Lancet*, 2001. **358**(9288): p. 1119-1123.

- [53] Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 896-903.
- [54] Galiè, N., et al., *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*. The Lancet, 2008. **371**(9630): p. 2093-2100.
- [55] Galiè, N., et al., *Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 529-535.
- [56] Pulido, T., et al., *Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(9): p. 809-818.
- [57] Galiè, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(20): p. 2148-2157.
- [58] Galiè, N., et al., *Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25, Supplement): p. D60-D72.
- [59] Richard, V., P. Mulder, and C. Thuillez, *Antagonistes de l'endothéline*. La Lettre du Cardiologue 1998(n° 293).
- [60] Forni, V., et al., *Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont-ils une place dans le traitement de l'hypertension artérielle ?* Rev Med Suisse 2011 : . 7 p. 1752-1756.

- [61] Boniface, S. and M. Reynaud-Gaubert, *Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline : leur place dans les maladies pulmonaires*. Revue des Maladies Respiratoires, 2009. **26**(10): p. 1075-1090.
- [62] *Thelin® (sitaxentan) : retrait mondial du marché*. . D'après : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Theelin-R-sitaxentan-retrait-mondial-du-marche-Communique.>, (consulté le 6/ 11/ 2017).
- [63] Chaumais, M.-C., et al., *Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension*. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2015. **15**(1): p. 13-26.
- [64] "Résumé des caractéristiques du produit : Tracleer". En ligne sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170719138467/anx_138467_fr.pdf . (consulté le 26/10/ 2017).
- [65] "Résumé des caractéristiques du produit : Volibris". En ligne sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf .(consulté le 26/ 10/ 2017).
- [66] "Résumé des caractéristiques du produit : Opsumit". En ligne sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138517/anx_138517_fr.pdf .(consulté le 26/ 10/ 2017).

- [67] Neidhart, W., et al., *The Discovery of Nonpeptide Endothelin Receptor Antagonists. Progression towards Bosentan*. CHIMIA International Journal for Chemistry, 1996. **50**(11): p. 519-524.
- [68] *en ligne* : <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuillestage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294735189.pdf>. (consulté le 10/ 11/ 2017).
- [69] Carpentier, P.H. and C. Francès, *Bosentan et Ulcères Digitaux*. La Revue de Médecine Interne, 2007. **28**(Supplement 3): p. S227-S229.
- [70] Faure, S., *Antagonistes des récepteurs à l'endothéline*. Actualités Pharmaceutiques, 2013. **52**(531): p. 51-53.
- [71] *"Thesaurus des interactions médicamenteuses"*. version : septembre 2016. En ligne sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf. (consulté le 28/ 10/ 2017).
- [72] Richard, V., et al., *In vivo evidence of an endothelin-induced vasopressor tone after inhibition of nitric oxide synthesis in rats*. Circulation, 1995. **91**(3): p. 771-775.
- [73] Haynes, W.G. and D.J. Webb, *Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone*. The Lancet, 1994. **344**(8926): p. 852-854.
- [74] Eddahibi, S., et al., *Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1995. **268**(2): p. H828-H835.
- [75] Schiffrin, E., *Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy*. Hypertension, 1995. **25**(6): p. 1135-1143.

- [76] Donckier, J., et al., *Role of endogenous endothelin-1 in experimental renal hypertension in dogs*. *Circulation*, 1995. **92**(1): p. 106-113.
- [77] Teerlink, J.R., et al., *Role of endothelin in the maintenance of blood pressure in conscious rats with chronic heart failure. Acute effects of the endothelin receptor antagonist Ro 47-0203 (bosentan)*. *Circulation*, 1994. **90**(5): p. 2510-2518.
- [78] Mulder, P., et al., *Role of endogenous endothelin in chronic heart failure*. *Circulation*, 1997. **96**(6): p. 1976-1982.
- [79] Strange, G., et al., *Pharmacoeconomic evidence of bosentan for pulmonary arterial hypertension*. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 2011. **11**(3): p. 253-263.
- [80] *en ligne sur* : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0364_Opsumit_PE_Report_e.pdf. (consulté le 15/ 11/ 2017).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 02

سنة : 2018

مضادات مستقبلات الإندوثيلين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :يناير 2018

من طرف

الآنسة: زينب الكاف

المزودة في 31 يناير 1990 بينسليمان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ارتفاع ضغط الدم الرئوي الشرياني – مضادات مستقبلات الإندوثيلين –
الإندوثيلين – بوسنتان – ماسيتنتان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد الله دامي
مشرف	أستاذ في الكيمياء الحيوية السيد: جواد الحارثي
أعضاء	أستاذ في الكيمياء العلاجية السيد: رشيد النجاري أستاذ في علم الصيدلة النباتية السيدة: سناء مكرم أستاذ في علم الصيدلة