Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 8 Juillet 2025

Sotatercept: un nouveau paradigme de traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Prof. Maurice Beghetti, Cardiologie pédiatrique

Le professeur annonce qu'il supervise l'étude pédiatrique Moonbeam sur le Sotatercept.

Définition actuelle (HP précapillaire) :

- PAPm>20 mmHg, PAWP ≤ 15mmg, PVR > 2 WU
- PAPm:Pression artérielle moyenne, PAWP: pression wedgée?, PVR: résistance vasculaire

Classification clinique : 5 groupes. L'essai discuté cible le Groupe 1 : HTAP. Certaines étiologies du groupe 1 incluses, d'autres exclues pour complexité diagnostique, phénotypage ou risque iatrogène.

Évolution des stratégies thérapeutiques

Traitements historiques : Vasodilatateurs pulmonaires → Antagonistes des récepteurs de l'endothéline, Prostacyclines / analogues, Inhibiteurs PDE-5 / stimulants guanylate cyclase (voie NO).

Nouveaux traitements: plutôt un effet de remodelage vasculaire → Imatinib (provenant de l'oncologie), Sotatercept : 1er inhibiteur activine-A / ligand II → algorithme international en cours de révision.

Sotatercept

C'est un inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine, voie qui se balance avec celle du BMPR2, souvent muté dans l'HTAP.

Cible : Bactivine → libère récepteurs BMPR2 → rééquilibre les voies et fait reculer le remodelage vasculaire.

Modèles murins : normalisation hémodynamique, prudence en transposition humaine! Pas encore d'être humain traité/soigné.

Programme de développement clinique

Nous avons un accès spécial aux données de l'étude *moonbeam* de par la participation de l'orateur à l'étude. Plusieurs études de phase 2 sont déjà terminées...

- Phase 3 :
  - STELLAR: stoppée précocement pour efficacité?
  - HYPERION : arrêtée pour futilité positive
  - ZENITH : discussion principale
- Suivi : registre SOTERIA en cours, inclus tous les patients des études précédentes.

Etude ZENITH

Inclus pour la première fois des patients à haut risque de décès, alors que les autres n'incluent que des patients plutôt stables.

L'étude est suspendue à l'analyse intermédiaire (59 événements, 50% des événements prédits nécessaires) pour bénéfice hautement significatif.

Méthode: étude randomisée, contrôlée en double aveugle contre placebo

Inclusion : Certaines HP du groupe 1 (OMS) + symptomatique classifié WHO-FC III-IV

Exclusion : autres groupes d'HTAP (éviter biais, EI), étiologies à risque (cardiopathies congénitales avec shunt, cirrhose avancée, hémoglobinopathies...)

Intervention; 0,3 mg/kg s.c. → 0,7 mg/kg (3j)

Issue primaire : décès, transplantation pulmonaire ou aggravation clinique (adjudication indépendante)

Résultats

Caractéristiques de la population: Groupes bien appariés, en moyenne 3 agents anti-HTAP, RVP moyenne de 10 WU (très élevé).

Analyse intermédiaire

- Événements composites : Placebo 43, Sotatercept 8
- Décès + transplantation : 13 vs 7 ; 6 vs 1 selon sous-composantes
- Très significatif

Effets secondaires d'intérêt

- Saignements
- ↑ hémoglobine rapide (Sota initialement produit pour les hémoglobinopathies), parfois nécessité de réduction de dose ou suspension durant l'étude.
- Télangiectasies muqueuses / cutanées importantes
- Thrombocytopénie
- Récemment: Risque de shunts D-G (fistules) → surveillance échographique
  → Suivi à long terme via registre SOTERIA indispensable

Conclusions

Nouvelle voie de traitement dans l'HTAP, 1er arrêt d'une phase 3 pour futilité positive! Attente des résultats complets, à corréler avec les données en vie réelle...

L'Algorithme 2022 est déjà dépassé et devra être mis à jour.

(Questions)/réponses

- Données « vie réelle » hors publication :~ 25 % : réponse rapide et spectaculaire, ~50% réponse bonne, ~ 25–30 % : non-répondeurs → besoin d'outils prédictifs

- Phénotypage groupe 1 : faisable mais difficile si comorbidités (BPCO, IC gauche), mais reste plus facile qu'au sein du groupe 2 et 3.
- Cohérence placebo (les effets secondaires trahissent l'intervention?) : biais faible car issue primaire dure (décès/transplantation), peut-être discutables chez les cas où ↑ de l'Hémoglobine demande une suspension.
- Sécurité long terme: effets extra-pulmonaires encore inconnus

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch