

COMMUNIQUÉ DE BAYER

# ESC/ERS guidelines documented by patient cases

D'après une présentation interactive du Pr Jean-Luc Vachiéry (Erasmus)

**Au cours d'une session interactive, le Pr Jean-Luc Vachiéry s'est appuyé sur 2 cas cliniques pour discuter de quelques points clés des nouvelles recommandations conjointes de l'ESC et de l'ERS en matière d'hypertension pulmonaire.**



## Cas numéro 1

Notre patient est né en 1972. Il travaille dans la construction et ne présente pas d'antécédent médical particulier. En mars 2009, le patient a présenté une oppression thoracique, suivie d'une dyspnée et de fatigue à l'effort. Sa vie quotidienne n'en était pas affectée. Trois mois plus tard, il a fait une syncope au cours d'un jogging. Il a alors été référé à Erasmus avec une hypertrophie ventriculaire droite (HVD) documentée et une suspicion d'hypertension pulmonaire (HP).

**timer la probabilité d'HP (haute, intermédiaire ou basse) sur base de la vitesse de régurgitation tricuspидienne (TRV) au repos et la présence d'autres variables échographiques explorant les ventricules, l'artère pulmonaire, la veine cave inférieure et l'oreillette droite.**

*Dans notre cas, la probabilité d'HP est assurément haute: on observe des pressions élevées, un VD dilaté et hypertrophié, une TRV bien supérieure à 2,8ms/s (4,71), d'autres signes d'HP et il a fait une syncope. On ne met en évidence aucune atteinte du coeur gauche. Par contre, on ne retrouve pas de facteur de risque d'HTAP (telle qu'une cardiopathie congénitale ou une sclérose systémique). En outre, on a une TAPSE de 19mm et un index de performance myocardique (Tei) à 0,46 juste en dehors des limites de la normale. Enfin, aucun shunt ni malformation n'ont été mises en évidence. Le débit cardiaque reste satisfaisant.*

### Le patient arrive en consultation

L'examen physique est sans particularité. Sa FC est de 76bpm et sa TA de 105/75mmHg.

*L'ECG est le premier examen que tout cardiologue réalise. Le premier diagnostic à exclure était une dysplasie arythmogène du VD. Aucun signe électrocardiographique n'était présent. Il n'y avait pas de signe d'HVD non plus.*

**L'échocardiographie transthoracique joue un rôle central dans le processus diagnostique en démontrant les effets de l'HP sur le coeur et en estimant la pression artérielle pulmonaire. Les nouvelles recommandations de l'ESC (1) suggèrent d'es-**

### Et ensuite?

La question posée par le Pr Vachiéry est la suivante: quelle est la prochaine démarche? 1) Exclure une embolie pulmonaire (EP) aiguë, 2) exclure une autre pathologie pulmonaire, 3) exclure une atteinte du coeur gauche, 4) poursuivre la mise au point de l'HP (comprenant un bilan invasif), 5) référer le patient à un autre spécialiste?

*Exclure une EP aiguë aurait pu être justifié car il s'agit d'une situation d'urgence nécessitant la mise en route immédiate d'une anticoagulation. Cependant, la probabilité clinique d'une EP – score de Wells ou de Genève – est quasi nulle chez ce patient. En outre, un patient jeune avec une pression pulmonaire proche de 95mmHg serait en état de choc, bien loin de pouvoir se rendre en consultation. Enfin, il est quasi impossible pour*

un VD de générer une pression de 95mmHg dans le contexte d'une EP aiguë (à moins d'une exclusion d'au moins 75% de la circulation pulmonaire, comme en cas de pneumectomie ou de lobectomie). Chronique, oui, mais aiguë, non.

**En cas de probabilité élevée d'HP, les recommandations préconisent d'aller plus loin dans la mise au point et de réaliser un cathétérisme droit. C'est également le cas lorsque la probabilité est intermédiaire, principalement chez les patients ayant des FR d'HTAP. Envisager les diagnostics alternatifs et/ou un suivi par échographie en cas de faible probabilité (1).**

Autrement dit, le scanner de ventilation/perfusion ne pouvait s'imaginer isolément, mais bien dans le cadre la MAP de l'HP. Le patient a été hospitalisé pour une MAP complète.

Le NT pro-BNP de 1.185pg/ml (N < 350) est compatible avec une HP. L'ergospirométrie indique une limitation cardiaque à l'effort. Le scan de ventilation/perfusion s'avère négatif. Le CT scan thoracique ne montre rien d'autre que les altérations morphologiques cardiaques mises en évidence à l'écho. Le patient a parcouru une distance de 535 mètres au test de marche de 6 minutes. Il montre une fonction pulmonaire normale, à l'exception d'une DLCO diminuée. On exclut donc une pathologie pulmonaire.

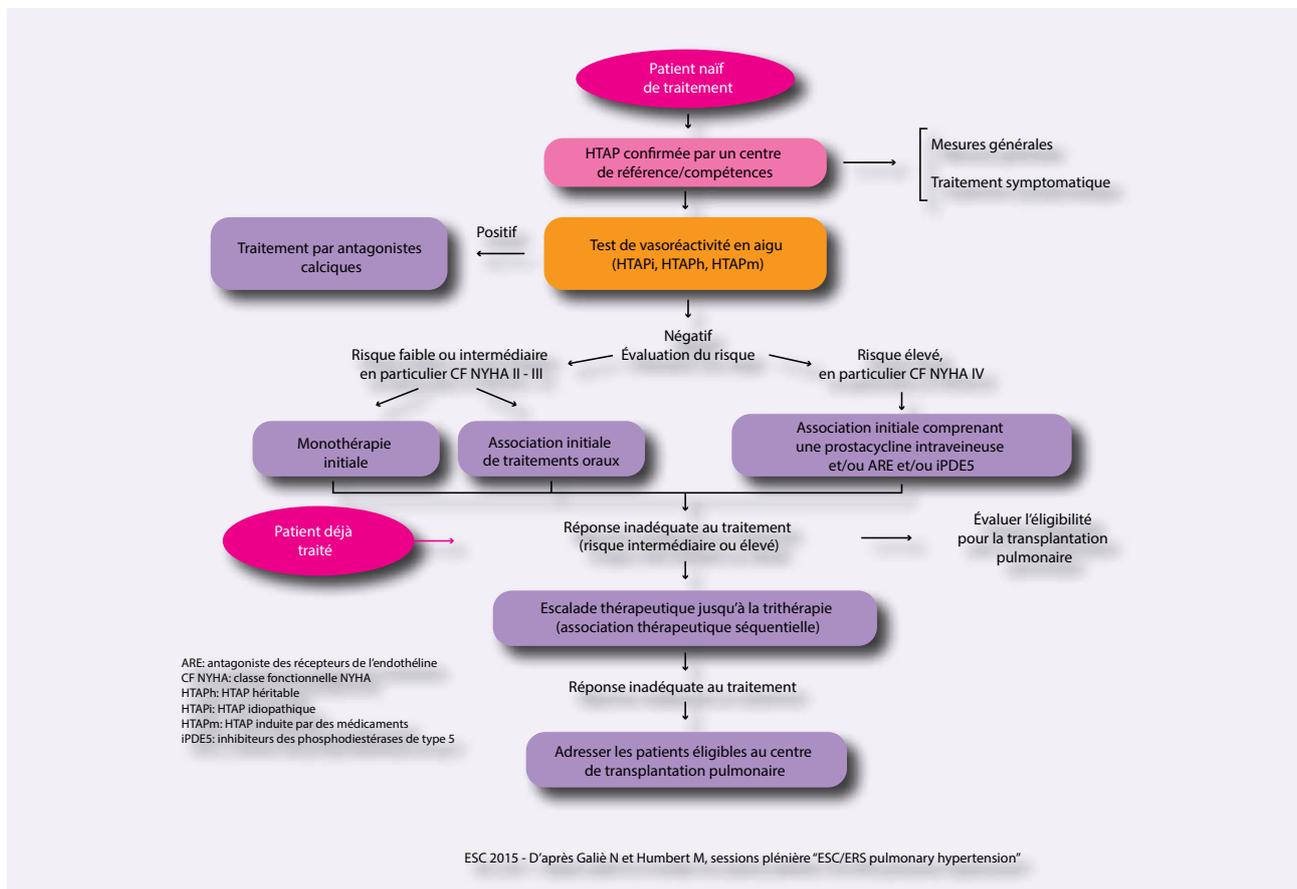
Un **cathétérisme droit** est donc naturellement réalisé, ainsi que recommandé. Quel est le diagnostic le plus précis parmi les suivants, demande le Pr Vachiéry? 1) Une HP précapillaire?, 2) une HP postcapillaire?, 3) une HTAP liée à une maladie congénitale?, 4) une IC avec fraction d'éjection préservée?, ou 5) une HTAP idiopathique?

La PAPm est > 25mmHg (45mmHg), tandis que la PAPO est basse, largement sous les 15mmHg (3mmHg). Nous sommes donc confrontés à une HT précapillaire. Le cathétérisme droit n'indique aucun signe de shunt. L'écho ne montrait pas de malformation et le patient ne désature pas. On exclut donc la cardiopathie congénitale. La PAPO est incompatible avec l'IC à FE préservée. Le diagnostic retenu est donc celui d'**HTAP idiopathique**.

### Testing génétique, ou non?

On ne relève pas d'histoire familiale d'HP; il s'agit donc probablement d'une forme idiopathique. La règle veut que l'**on ne réalise pas de test génétique en dehors du cadre d'un conseil génétique**. Antoine Bondue, dont c'est la spécialité, répond à la question: que fait-on si le patient demande un conseil génétique? Le patient est jeune et atteint d'une d'HTAP sévère. Il n'y a pas d'histoire familiale, mais on sait que ces mutations ont une faible pénétrance. Aussi, des cas familiaux d'expression

Figure 1: Nouvel algorithme de traitement de l'HTAP.



sub-cliniques peuvent échapper à tout diagnostic et une anamnèse poussée de la famille pourrait se justifier. Un testing génétique peut être réalisé chez le patient et auprès de la famille si elle l'accepte et que l'équipe médicale l'estime nécessaire.

### Quel est le traitement de choix de ce patient?

Une prostacycline inhalée, un antagoniste de récepteurs de l'endothéline, un inhibiteur de la PDE5/stimulateur de la GCs, une combinaison orale? A moins que l'on ne puisse décider du traitement à ce stade?

C'est bien cette dernière proposition qui est correcte, car il manque le test de vasoréactivité pour décider du traitement. Après 5 minutes d'administration de NO 20ppm, la PAPm se normalise (elle passe de 45 à 15mmHg), tandis que le patient déclare se sentir beaucoup mieux. Ce patient peut donc être qualifié de répondeur (la PAPm baisse sous 40mmHg et la réduction de la PAPm dépasse 10mmHg sous NO, sans altération ou accroissement de l'index cardiaque). Dès lors, le traitement de premier choix est un antagoniste calcique (1). Notre patient a ainsi été mis sous amlodipine 20mg (il est recommandé de prescrire une dose x3-x4 à celle utilisée pour l'HTA systémique; la nifédipine et le diltiazem sont 2 alternatives).

L'algorithme de traitement est réellement une des révolutions de ces nouvelles recommandations (1). **La stratégie thérapeutique est désormais adaptée au risque de mortalité (Figure 1). Ainsi, l'évaluation de la sévérité ne repose plus uniquement sur la classe fonctionnelle, mais intègre un ensemble de paramètres cliniques (insuffisance cardiaque droite, syncope, progression des symptômes), fonctionnels (test de marche de 6 minutes, ergospirométrie), biologiques (NT-proBNP), échocardiographiques (surface de l'oreillette droite, épanchement péricardique) et hémodynamiques (pression auriculaire droite, index cardiaque, SvO<sub>2</sub>). Ces paramètres permettent de distinguer 3 niveaux de sévérité: faible risque (mortalité à 1 an < 5%), risque intermédiaire (mortalité à 1 an entre 5 et 10%) et risque élevé (mortalité à 1 an > 10%).**

**Pour les patients à risque faible ou intermédiaire, il est proposé de commencer par un traitement oral en monothérapie ou en association et, pour les patients à haut risque, de débiter d'emblée par une association thérapeutique double ou triple comprenant une prostacycline par voie IV (Figure 1). Quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie, il est essentiel de réévaluer la réponse au traitement et de majorer le traitement**

**et/ou de discuter la transplantation pulmonaire en cas de réponse insuffisante (après au moins 3-4 mois). Autrement dit, on n'attend plus l'échec thérapeutique avant d'adapter le traitement.**

JL Vachiéry: Ce patient présente un risque faible/intermédiaire (son seul vrai facteur de risque est sa syncope). En l'absence de vasoréactivité, il aurait donc reçu un traitement oral en monothérapie ou en combinaison. En monothérapie, les agents suivants reçoivent tous plus ou moins le même niveau de recommandation: ambrisentan (IA), bosentan (IA) et macitentan (IB) (inh. des récepteurs de l'endothéline); sildénafil (IA) et tadalafil (IB) (inh. PDE5); et riociguat (IB) (stim. Guanylate Cyclase soluble). Les combinaisons envisageables associent l'ambrisentan au tadalafil (IB) ou tout autre inhibiteur des récepteurs de l'endothéline à un inhibiteur de la PDE5 (IIaC).

### Quatre mois plus tard

Le patient revient asymptomatique, assez heureux de son sort. L'examen physique est sans particularités. Quelques oedèmes périphériques sont toutefois notés.

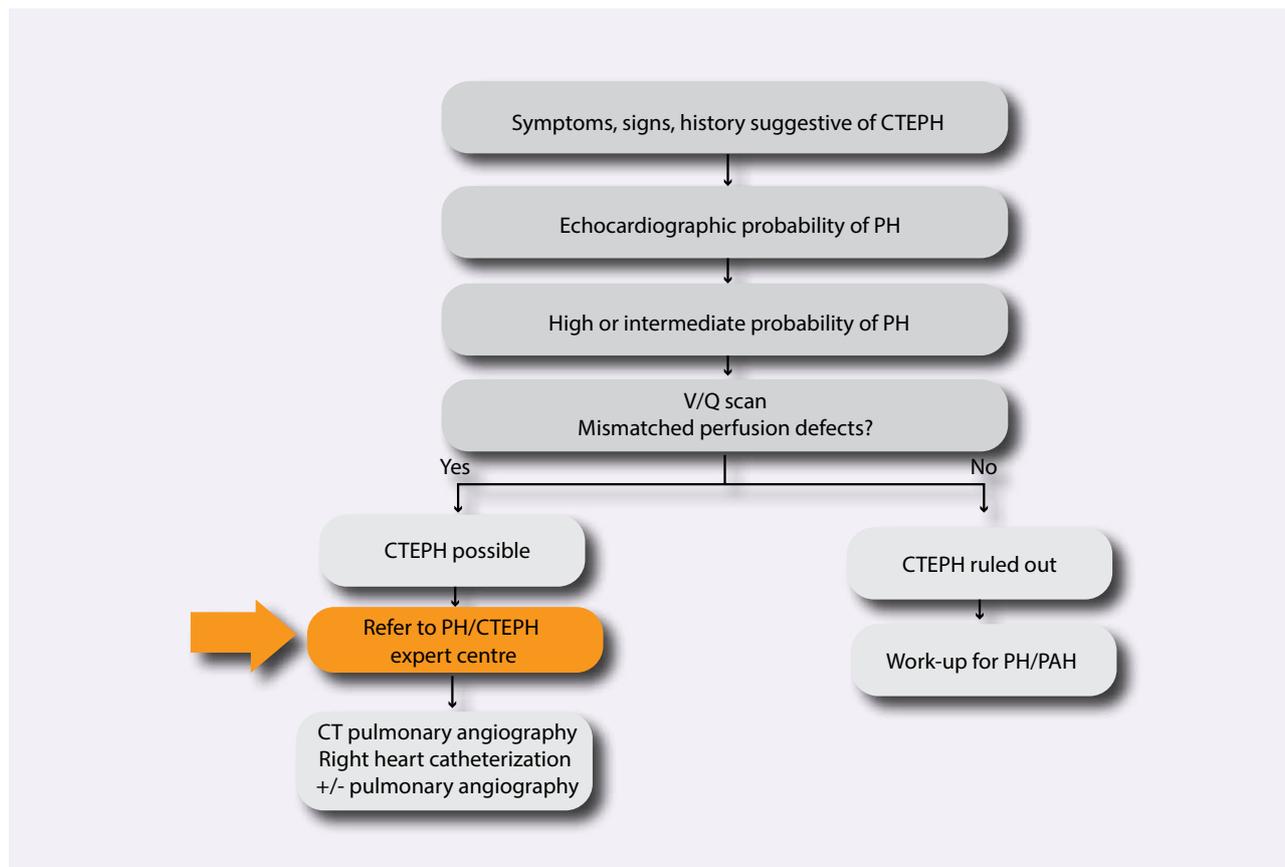
Son NT pro-BNP a drastiquement chuté de 1.185 à 25pg/ml (N < 350). Il améliore son test de marche (535 à 680m) et son ergospirométrie. Son ECG est normal. L'échocardiographie, également, s'est quasi normalisée (TRV est passé de 4,71 à 2,71m/sec).

Question: à ce stade, pratique-t-on un nouveau cathétérisme droit? 1) Oui, toujours, 2) non, 3) seulement en cas de détérioration? La réponse est sans ambiguïté «oui»: **tout patient ayant démontré une vasoréactivité doit subir un nouveau cathétérisme droit 4 à 6 mois plus tard, quelle que soit la réponse clinique.** Celui-ci montre une PAPm à 17mmHg – ce qui est parfait –, mais aussi un index cardiaque à 5,06 avec une FC à 102/min. Manifestement, le patient était sur-traité et la dose d'amlodipine a été réduite à 15mg (RC 80/min). Quelque temps plus tard, le patient prit l'initiative de réduire la dose à 10mg. Il fit une syncope peu après... Moralité: il faut garder la dose la plus élevée supportée, sans quoi la PAPm remonte inexorablement.

**Les patients qui normalisent leurs paramètres hémodynamique sous antagonistes calciques retrouvent une excellente espérance de vie.**

**En cas de détérioration, on garde le traitement par antagoniste calcique – on sait d'expérience que leur arrêt entraîne une dégradation de l'état des patients – et on y ajoute un traitement spécifique de l'HTAP dont la nature dépendra du niveau de risque.**

**Figure 2: Algorithme diagnostique de la CTEPH.**



## Cas numéro 2

Le patient est un jeune footballeur professionnel (né en 1984 à Abidjan), sans antécédent médical autre que la malaria. En septembre-octobre 2010, il développe une thrombose veineuse profonde – qui se complique rapidement d’une embolie pulmonaire – dans les suites d’une intervention sur les ligaments croisés d’un genou. Un traitement anticoagulant est mis en oeuvre durant 3 mois. Néanmoins, le patient refait une embolie pulmonaire en février 2011. Il se plaint alors de douleurs thoraciques et de dyspnée (CF OMS III). Il ne présente aucune thrombophilie. Une dilatation du ventricule droit et une HP sont mises en évidence à l’échographie. Il est alors décidé de l’anticoaguler à vie. En juin 2012, le patient est toujours symptomatique. Un second avis est enfin demandé...

### Nous voyons le patient...

Le patient est pâle. Sa FC est de 66bpm et sa TA de 123/85mmHg. La saturation est de 93%. On observe une distension jugulaire, un dédoublement du 2<sup>e</sup> bruit cardiaque ainsi qu’un murmure mitral 2/6. L’auscultation pulmonaire est normale. Pas d’oedèmes périphériques. Ni hépatomégalie, ni ascite. La mise au point montre une HVD à l’ECG, une probabilité élevée d’HTP à l’échocardiographie (avec une PAPs à 65-70mmHg) et un NTproBNP à 2.500pg/ml.

### Quel est l’examen prioritaire?

**Question:** si vous ne pouvez faire qu’un seul test, quel serait-il? 1) CT Scan à haute résolution, 2) Scan de ventilation/perfusion, 3) épreuves fonctionnelles pulmonaires, 4) cathétérisme cardiaque droit, 5) Angio CT, 6) Autre? Le cathétérisme droit permettrait de confirmer l’HP détectée à l’échographie. Par contre, il n’en préciserait pas l’origine. Ici, le patient a fait 2 épisodes d’EP, il est sous anticoagulant et reste symptomatique. **Ce que l’on veut exclure est une maladie thromboembolique pulmonaire chronique. Aussi, le Scan de ventilation ET perfusion est l’examen de choix.** Il s’avère positif chez ce patient.

### Quelle est la suite de la mise au point?

Question suivante: vous avez maintenant la possibilité de demander 2 examens complémentaires, quels seraient-ils? 1) CT Scan à haute résolution + cathétérisme droit, 2) cathétérisme droit + angiographie pulmonaire, 3) Angio CT + cathétérisme droit, 4) angiographie pulmonaire + CT Scan à haute résolution, 5) angiographie pulmonaire + angio CT. Le couple angio CT + cathétérisme droit est une option envisageable si on dispose d’un service de radiologie performant, capable de délivrer des images en 3D localisant précisément les lésions. La combinaison gagnante est cependant la numéro 2: **cathétérisme droit + angiographie pulmonaire.**

Le cathétérisme droit montre un HTP précapillaire, avec une PAPm de 42mmHg et une PAPO à 14mmHg. Le scan de ventilation/perfusion est anormal. L'angiographie confirme l'importance des lésions avec une amputation complète de la perfusion de la base G, du lobe supérieur droit et de plusieurs segments des lobes moyen et inférieur droit. Aussi, le diagnostic est 1) une HTAP idiopathique, 2) une EP aiguë, 3) une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (CTEPH), 4) une drépanocytose, 5) autre chose... La drépanocytose peut certes se compliquer d'une HTP, mais post-capillaire. En l'occurrence, nous avons affaire à une CTEPH. L'algorithme diagnostique de la CTEPH est illustré par la **figure 2. Il est extrêmement important de référer les patients chez lesquels une CTEPH est suspectée** (symptômes, signes, histoire, écho, scan de ventilation/perfusion) **dans un centre expert.**

La combinaison cathétérisme droit + angiographie pulmonaire était l'option recommandée, car, en général, les chirurgiens ont plus d'expertise dans la lecture et l'interprétation des angiogrammes pour décider de l'accessibilité de lésions, mais certains centres recourent plutôt à l'IRM ou au scan à haute résolution.

### Comment traiter ce patient?

Question: quel est le traitement de choix de la CTEPH? 1) Une anticoagulation à vie, 2) un traitement oral par un médicament approuvé dans le traitement de l'HTP, 3) un traitement oral par riociguat, 4) un endartériectomie pulmonaire, 5) autre chose?

**Une anticoagulation à vie est recommandée chez tous les patients (1). Néanmoins, l'endartériectomie est le traitement de choix en cas de CTEPH et constitue le seul traitement curatif.** Le première chose à faire lorsqu'une CTEPH est suspectée est d'évaluer son opérabilité. Celle-ci est décidée par un team multidisciplinaire rassemblant au moins un chirurgien spécialisé et un radiologue expérimenté. Le cathétérisme droit montre des résistances pulmonaires < 8UW (6,6) qui indiquent des lésions proximales, ce qui est compatible avec l'imagerie. Or la localisation des lésions influe fortement sur l'opérabilité des lésions. Des résistances pulmonaires > 10UW suggèrent des lésions distales avec une probabilité élevée de désobstruction partielle. Les comorbidités sont également importantes dans l'évaluation de l'opérabilité. Mais nous avons ici affaire à un jeune patient par ailleurs en bonne forme.

**L'endartériectomie est une intervention lourde et complexe, qui doit être réalisée dans des centres expérimentés. On sait en effet que le risque de complications opératoires est d'autant plus bas que le centre est expérimenté et réalise un nombre plus élevé d'interventions. Mais il faut**

**garder à l'esprit que des lésions opérables que l'on ne prend pas en charge chirurgicalement ne répondront pas au traitement médical.**

Environ 60% des patients atteints de CTEPH sont opérables et environ 20% des patients opérés présentent une HTP persistante. Après endartériectomie, la normalisation de pressions pulmonaires est progressive et n'est atteinte qu'après 6 mois à un an. C'est pour cette raison que les patients ne sont réévalués qu'au delà de ce terme.

**Les patients inopérables ou chez lesquels l'intervention n'a pas donné les résultats escomptés sont justiciables du traitement médical.** Celui-ci repose sur l'administration de riociguat, un stimulateur de la GC. Le **riociguat** a été évalué vs placebo dans l'étude randomisée CHEST-1 (2). Les patients recrutés étaient inopérables – selon l'avis d'un comité d'experts indépendant – ou présentaient une HP persistante/récurrente post endartériectomie. L'administration de riociguat s'est traduite par une augmentation cliniquement significative de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Elle a également amélioré un certain nombre de critères d'évaluation secondaire, tels les résistances vasculaires pulmonaires, le NT-proBNP, la classe fonctionnelle ou encore la dyspnée. Les autres médicaments de l'HTAP n'ont pas montré de résultats équivalents.

### Tout est bien qui finit bien...

Le patient a été opéré avec succès. Le chirurgien a réussi à obtenir une désobstruction complète. Les pressions pulmonaires étaient normales 9 mois après l'intervention. Le patient a depuis repris le football...

Enfin, les nouvelles recommandations insistent sur la nécessité que ce type de patients soient pris en charge dans des centres experts et soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire, pour le diagnostic comme pour l'initiation du traitement (tandis que le suivi peut être assuré par un centre de compétence).

#### Références

1. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015. <http://erj.ersjournals.com/content/early/2015/08/30/13993003.01032-2015.full.pdf>
2. HA Ghofrani, et al. NEJM 2013;369:319

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Adempas 0,5 mg/1 mg/1,5 mg/2 mg/2,5 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**0,5 mg** : Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de riociguat. Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 37,8 mg de lactose (sous forme monohydraté). **1 mg** : Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de riociguat. Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 37,2 mg de lactose (sous forme monohydraté). **1,5 mg** : Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de riociguat. Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 36,8 mg de lactose (sous forme monohydraté). **2 mg** : Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de riociguat. Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 36,3 mg de lactose (sous forme monohydraté). **2,5 mg** : Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de riociguat. Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 35,8 mg de lactose (sous forme monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. **0,5 mg** : Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face et du chiffre « 0.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face. **1 mg** : Comprimés jaune pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face et du chiffre « 1 » et de la lettre « R » sur l'autre face. **1,5 mg** : Comprimés jaune orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face et du chiffre « 1.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face. **2 mg** : Comprimés orange pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face et du chiffre « 2 » et de la lettre « R » sur l'autre face. **2,5 mg** : Comprimés rouge orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face et du chiffre « 2.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable, une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) Adempas en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héréditaire ou associée à une connectivité. **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTP-TEC ou de l'HTAP. Posologie Phase d'adaptation posologique La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise. La dose sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour, si la pression artérielle systolique est  $\geq 95$  mmHg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension. Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6). En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mmHg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose sera maintenue; si le patient présente des signes ou symptômes d'hypotension, la dose devra être réduite de 0,5 mg trois fois par jour. Dose d'entretien La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique sera maintenue, sauf si des signes et symptômes d'hypotension apparaissent, auquel cas elle devra être diminuée. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour). En cas d'oubli, le traitement sera poursuivi en prenant la dose suivante à l'heure habituelle. En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée. Prise alimentaire Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Néanmoins, les concentrations plasmatiques de riociguat peuvent être plus élevées lors d'une prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas. Par conséquent, par mesure de précaution, le passage d'une prise d'Adempas au cours du repas à une prise d'Adempas en dehors des repas n'est pas recommandé en particulier chez les patients prédisposés au risque d'hypotension. Interruption du traitement En cas d'interruption pendant 3 jours ou plus, le traitement sera réinstauré à la dose de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une augmentation progressive selon le schéma préconisé lors de la phase d'adaptation posologique du traitement (voir ci-dessus). Populations particulières L'adaptation posologique individuelle lors de l'initiation du traitement permet d'ajuster la dose pour chaque patient. Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité de riociguat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée clinique n'est disponible. Des données non cliniques ont montré des effets sur la croissance osseuse. La signification chez l'homme de ces résultats observés chez l'animal n'est pas connue. Par conséquent, en l'état actuel des données, l'utilisation de riociguat doit être évitée chez les enfants et les adolescents en cours de croissance. Sujets âgés Chez les sujets âgés (65 ans ou plus), le risque d'hypotension est plus élevé. Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence. Insuffisance hépatique Adempas n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). En l'absence de donnée, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients. Une augmentation de l'exposition systémique au riociguat a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B). Par conséquent, l'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence chez ces patients. Insuffisance rénale Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) et aucune donnée n'est disponible chez les patients dialysés. En conséquence, l'utilisation d'Adempas n'est pas recommandée chez ces patients. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de  $< 50$  à  $30$  ml/min), l'exposition systémique au riociguat observée est plus élevée. Le risque d'hypotension est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence. Tabagisme Il est fortement conseillé aux fumeurs d'arrêter de fumer en raison du risque de réponse plus faible au traitement. Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Une augmentation de la posologie jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour peut être nécessaire chez les fumeurs ou les patients qui commencent à fumer pendant le traitement. Une diminution de la posologie peut être nécessaire chez les patients qui arrêtent de fumer. Mode d'administration Voie orale. Comprimés écrasés Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés entiers, les comprimés d'Adempas peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments semi liquides, comme de la compote de pomme, juste avant leur administration par voie orale. **Contre-indications** Traitement concomitant par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (IPDE-5) tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil. Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Grossesse. Traitement concomitant par les dérivés nitrés ou les produits dits « donneurs de monoxyde d'azote » (ex : nitrite d'amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les « poppers ». Pression artérielle systolique  $< 95$  mmHg à l'initiation du traitement. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance La tolérance d'Adempas a été évaluée dans des études de phase III menées chez 681 patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP ayant reçu au moins une dose de riociguat. La plupart des effets indésirables sont liés à l'effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenus chez  $\geq 10\%$  des patients traités par Adempas (jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour), ont été : céphalées, sensations vertigineuses, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhées et vomissements. Des cas d'hémoptysies graves et d'hémorragies pulmonaires (telles que hémorragies broncho-alvéolaires, hémorragies bronchiques...), y compris des cas d'évolution fatale, ont été observés chez des patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP traités par Adempas. Le profil de tolérance d'Adempas est apparu similaire chez les patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP. Par conséquent, les effets indésirables (EI) identifiés dans les études cliniques contrôlées contre placebo sur 12 et 16 semaines sont présentés par fréquences groupées dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables : Les effets indésirables rapportés avec Adempas sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Effets indésirables rapportés avec Adempas dans les études cliniques de phase III : Classes de systèmes d'organes MedDRA : **très fréquent affections du système nerveux** : sensation vertigineuse, Céphalée; **affections gastro-intestinales** : dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements; **troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Œdèmes périphériques **fréquent infections et infestations** : gastro-entérite; **affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (incluant les résultats biologiques correspondants); **affections cardiaques** : palpitations; **affections vasculaires** : hypotension; **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : hémoptysie, épistaxis, congestion nasale; **affections gastro-intestinales** : gastrite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, constipation, distension abdominale **peu fréquent affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : hémorragie pulmonaire (des cas d'hémorragie pulmonaire d'issue fatale ont été signalés dans les études non contrôlées d'extension à long terme) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be); Luxembourg : Direction de la santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments : Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bayer Pharma AG 13342 Berlin Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 0,5 mg : EU/1/13/907/001 EU/1/13/907/002 EU/1/13/907/003 EU/1/13/907/004 EU/1/13/907/005 EU/1/13/907/006 EU/1/13/907/007 EU/1/13/907/008 EU/1/13/907/009 EU/1/13/907/0018 **2 mg** : EU/1/13/907/0010 EU/1/13/907/0011 EU/1/13/907/0012 EU/1/13/907/0019 **2,5 mg** : EU/1/13/907/0013 EU/1/13/907/0014 EU/1/13/907/0015 EU/1/13/907/0020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27 mars 2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.