

Hypertension Artérielle Pulmonaire Primitive

GÉNÉRALITES^{1,2,3}

Décrite depuis la fin des années 60, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare (2 à 3 nouveaux cas annuels par million d'habitants dans les formes primitives), touchant surtout des sujets jeunes (moyenne 36 ans), le plus souvent des femmes (2/3 des cas).

On parle d'HTAP secondaire lorsqu'une étiologie est retrouvée : hypoxie pulmonaire chronique, maladie thromboembolique veineuse, insuffisance cardiaque ou cardiopathie congénitale évoluée (shunt cardiaque).

En l'absence de cause identifiable, on parle d'hypertension artérielle pulmonaire primitive : HTAPP.

A côté de quelques formes sporadiques ou familiales (3 à 6 %), on retrouve la plupart du temps des facteurs associés ou déclenchants :

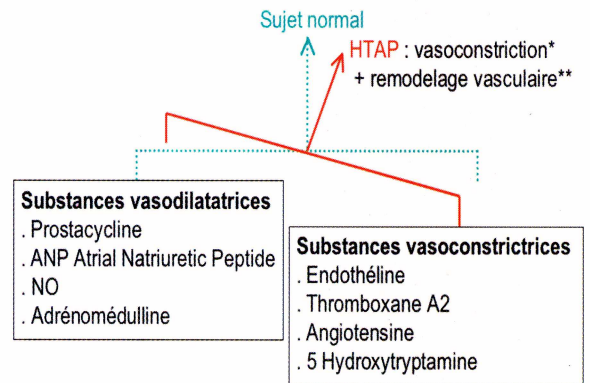
- maladies autoimmunes : sclérodémie (CREST syndrome), lupus érythémateux. L'HTAPP est présente dans 30 à 60 % des cas, et représente la principale cause de mortalité.
- hypertension portale.
- prise de médicaments : amphétaminiques et surtout anorexigènes (fenfluramine ou dexfenfluramine ± phentermine, régime fen-phen, très en vogue dans certains cocktails amaigrissants, jusqu'au retrait du marché des spécialités comme Isoméride® ou Pondéral®, en 1997).
- infections par VIH, et/ou toxicomanies (cocaïne, amphétamines...) qui aggravent le pronostic.

L'HTAPP est une maladie grave (durée moyenne de survie d'à peine 3 ans en l'absence de traitement), pour laquelle on se réfère à la classification fonctionnelle NYHA :

Classe	Signes au repos	Degré de limitation dans les activités physiques	Niveau d'intensité d'activité entraînant dyspnées, douleurs thoraciques ou lipothymies	Distance parcourue en mètres (test de marche 6 minutes)
I	Absents	Aucun	Important	550 à 600
II	Absents	Modéré	Normal	450 à 550
III	Absents	Important	Modéré	250 à 450
IV	Dyspnée	Très important voire complet	Toute activité	< 250

NYHA New York Heart Association 1998

PHYSIOPATHOLOGIE^{1,2,3}



* La vasoconstriction semble être le phénomène précoce dans l'évolution de la maladie, précédant l'apparition des lésions et du remodelage de la paroi vasculaire.

** Le remodelage vasculaire provient d'une prolifération importante des cellules musculaires lisses endothéliales

- hypertrophie de la média + fibrose de l'intima
- perte des fonctions paracrines de l'endothélium sur le tonus de la paroi vasculaire sous-jacente
- déficit de la réponse vasodilatatrice + épaissement progressif de la paroi
- rétrécissement
- obstruction

DIAGNOSTIC^{1,2,3}

- ♦ **Clinique** : pas de signes spécifiques
- diagnostic souvent tardif (2 ans après les 1^{er} signes) :
- dyspnées (95 %), douleurs thoraciques (35 %), asthénie
- lipothymies et syncopes d'effort : révèlent l'HTAP dans 50 % des cas
- palpitations (10-15 %), hémoptysies (10-15 %), dysphonies (5 %)



♦ Examens complémentaires

- standards :

- bilan sanguin standard : habituellement normal
- interrogatoire : prise d'anorexigènes ?
- facteurs de risque VIH ou séropositivité ?
- antécédents familiaux ?
- facteur auto-immuns : 10 %
- bilan thyroïdien : fréquemment perturbé
- ECG : tachycardie sinusale et signes d'hypertrophie ventriculaire droite
- Exploration fonctionnelle respiratoire : diminution débit et volume respiratoires
- Radio pulmonaire : dans 95 % des cas, élargissement du tronc artériel pulmonaire et cardiomégalie.

- de confirmation :

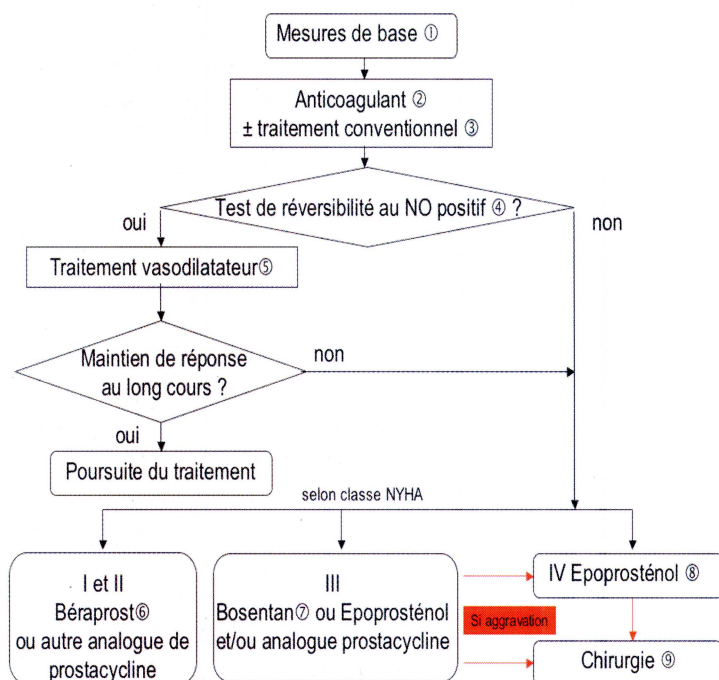
- échocardiographie Doppler : hypertrophie du cœur droit (80 %) et septum interventriculaire anormal (60 %)
- cathétérisme cardiaque : indispensable à la confirmation du diagnostic par la mesure de la pression moyenne de l'artère pulmonaire (> 25 mmHg au repos, > 30 mmHg à l'exercice, pour des normales de 10 à 15 mmHg)
+ réalisation d'un test de sensibilité/réversibilité au monoxyde d'azote, qui permet de déterminer les patients répondeurs au NO et aux inhibiteurs calciques.

- divers, afin de déterminer une étiologie particulière :

- angiographie et scintigraphie pulmonaires (origine embolique)
- échographie Doppler (cardiopathies congénitales)
- échographie abdominale (hypertension portale).

PRISE EN CHARGE DE L'HTAPP^{4,5}

Algorithme indicatif



Légendes algorithme et niveaux de preuve établis

A Efficacité démontrée dans plusieurs études cliniques randomisées (ECR) ou métaanalyses

B Efficacité démontrée dans 1 seule ECR, ou résultats divergents entre plusieurs ECR

C pas d'ECR, efficacité démontrée sur cohortes ou cas isolés, ou consensus d'experts

- ① Eviter efforts physiques, bains chauds, séjours en altitude (> 1000 m), grossesse (morbimortalité maternelle et fœtale).

Eviter explorations et chirurgies invasives ainsi que médicaments : hypo- et hypertenseurs, AINS, vasoconstricteurs (notamment décongestionnants à base de pseudoéphédrine ou phénylpropanolamine).

- ② Les AVK à dose curative (INR = 2) sont efficaces dans la prévention des phénomènes thromboemboliques et augmentent la durée de survie (C).

- ③ Divers traitements sont conventionnellement utilisés pour améliorer les signes fonctionnels cardiorespiratoires, mais n'ont pas fait l'objet d'essais rigoureux dans l'HTAPP (C).

. Diurétiques si rétention hydrique : furosémide à doses élevées (500 mg/j ou +) ± spironolactone

. Digoxine : avec surveillance de la kaliémie

. Oxygénothérapie si hypoxémie sévère (PAO₂ < 55 mmHg, par rapport à la normale PAO₂ > 80 mmHg).

- ④ Réalisé au cours du cathétérisme cardiaque à visée diagnostique, il consiste à évaluer l'effet de l'inhalation de NO sur la réduction de l'hypertension artérielle pulmonaire, et des résistances vasculaires pulmonaires.

Pour les 25 % de patients environ pour lesquels une baisse d'au moins 20 % est observée (soit de 10 à 40 mmHg), une corrélation satisfaisante de réponse est attendue sous traitement vasodilatateur.

- ⑤ Vasodilatateurs de 1ère intention

. Inhibiteurs calciques à doses élevées (C) : Nifédipine (90 à 240 mg/j) - Diltiazem (360 à 900 mg/j)
Eviter Vérapamil (inotrope négatif).

. Monoxyde d'azote à faible concentration : 10 à 20 ppm.

Dans les vasoconstrictions hypoxiques, intérêt de la sélectivité pulmonaire et de l'absence d'effets systémiques. Mais durée d'effet court, administration contraignante et échappement thérapeutique possible⁶.

. Sildénafil (B) : potentialisation de l'action relaxante du NO sur les parois endothéliales, utilisé comme adjuvant aux autres thérapeutiques ou comme alternative aux traitements IV. Administré par voie orale en plusieurs prises quotidiennes (de 1 à 2 mg/kg chez l'enfant à 500 mg chez l'adulte)⁷.

Cette indication n'est pas visée dans l'AMM du Viagra®.

⑥ Béraprost et autres analogues de la prostacycline

	Béraprost (B) ^{8,9}	Tréprostiniil (B) ¹⁰ Remodulin®	Iloprost (B) ^{11,12} Ventavis®
Voie	Orale	Sous-cutanée	Inhalée
Posologies	1 à 6 µg/kg/j progressivement en 4 prises quotidiennes au moins ± NO (20 ppm) (surtout chez enfants et nourrissons)	de 1,25 à 20 ng/kg/mn progressivement	Nébulisations, de préférence ultrasoniques, de 15 mn toutes les 3 h 50 à 300 µg/j ± Sildénafil ou Epoprostenol
Classe NYHA	II - III	II - III - IV	III
Résultats - fonctionnels	- Hémodynamique et respiratoire	- Hémodynamique et respiratoire	- gain de classe NYHA
- amélioration survie	- non démontrée	- non démontrée	- non démontrée
Effets secondaires	Maux de tête, bouffées de chaleurs, douleurs de la mâchoire, oedèmes membres inférieurs,.... (+ douleurs au point d'injection pour Tréprostiniil dans 85 % des cas).		

N. B. Béraprost n'a été disponible en ATU que jusqu'en juin 2004, date où le dossier d'AMM (Béradrak®) a reçu un avis défavorable de l'Agence Européenne EMEA.

⑦ Bosentan (A) : antagoniste des récepteurs de l'endothéline
L'endothéline (ET) est un agent puissamment vasoconstricteur, stimulant de la prolifération cellulaire, produit par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

Les effets de l'endothéline passent par l'intermédiaire de récepteurs situés dans les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Chez les patients souffrant d'HTAP, on retrouve des taux augmentés d'endothéline surtout au niveau du tissu pulmonaire. Ainsi, la possibilité de bloquer les récepteurs, et donc l'action de cet agent, peut avoir un intérêt particulier. C'est sur ce principe que les antagonistes de récepteurs de l'endothéline ont été récemment développés.

Actuellement, le Bosentan est le traitement de choix de première intention dans l'HTAPP de classe NYHA III. La démonstration de l'efficacité de cette molécule repose sur deux essais cliniques en double aveugle versus placebo : Etude pilote¹³ et Etude Breathe-1¹⁴. Les patients inclus dans ces essais présentaient une HTAPP de classe NYHA III ou IV, malgré un traitement conventionnel.

Le Bosentan a conduit dans les deux essais à l'amélioration significative de la distance parcourue au cours du test de marche et une baisse de l'intensité de la dyspnée. Il améliore également les paramètres hémodynamiques, notamment le débit cardiaque.

De plus, le Bosentan a permis une amélioration de la classe fonctionnelle chez 42 % des patients contre 30 % dans le groupe placebo. Enfin, on a pu montrer un effet bénéfique sur la vitesse d'apparition des aggravations cliniques. Tous ces effets bénéfiques ont été observés à long terme (12 mois) par la poursuite en ouvert des deux essais cliniques.

La spécialité correspondante, Tracleer®, est l'une des trois nouveautés thérapeutiques de l'année 2004, considérées par la Revue Prescrire comme "apportant quelque chose" (parmi les AMM européennes)¹⁵.

Son indication AMM porte sur le traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes des patients de classe fonctionnelle NYHA III.

Sa prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie et médecine interne (rétrocédable par les pharmacies à usage intérieur).

Il présente l'avantage d'être administrable par voie orale. La posologie initiale est de 62,5 mg deux fois/j pendant un mois, puis sera augmentée jusqu'à 125 mg deux fois/j, et si nécessaire 250 mg 2 fois/j.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, les oedèmes des membres inférieurs, l'hypotension, la dyspepsie, l'asthénie. D'autre part, environ 2 % des patients ont présenté une augmentation des taux sériques des transaminases hépatiques. Ces enzymes doivent être dosées avant le début du traitement puis tous les mois. Il est également conseillé de contrôler le taux d'hémoglobine avant de débiter le traitement puis tous les mois car il a été observé, chez 3 % des patients traités, une diminution significative de ce taux. Enfin, le Bosentan ayant un effet tératogène chez l'animal, il est contre indiqué chez la femme enceinte. Comme il peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, un moyen de contraception fiable est indispensable.

Cette molécule possède de nombreuses autres interactions médicamenteuses, dues à un effet inducteur enzymatique du CYP 450. D'autres antagonistes sont à l'étude : Ambrisentan et Sitaxsentan.

⑧ Epoprostenol IV (A)

Cette molécule correspond à l'obtention, par synthèse, de la prostacycline (PGI₂) qui est un facteur vasodilatateur naturel, sécrété par les cellules endothéliales afin de réguler le tonus vasomoteur.

Utilisé dans l'HTAP depuis le début des années 80, le bénéfice clinique de l'époprostenol dans l'HTAPP fut démontré dans les années 90. Ces études ont permis de constater que, chez des patients atteints d'une HTAPP sévère de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, une amélioration fonctionnelle significative avec baisse de la pression artérielle pulmonaire, des résistances vasculaires périphériques et augmentation de l'index cardiaque, était notée dans le groupe traité par époprostenol versus traitement conventionnel. De plus, une amélioration significative de la survie a été démontrée et une autre étude a montré une efficacité du traitement par époprostenol au long cours (5 ans). Par rapport à des témoins historiques, la survie à 1an, 2 ans et 3 ans a été respectivement de 88 %, 76 % et 63 %, versus 59 %, 46 % et 35 %³.

Aujourd'hui, cette molécule (AMM Flolan®) est proposée comme un traitement de contrôle de la maladie et d'attente de la transplantation pulmonaire chez les patients souffrant d'une HTAPP sévère (gène fonctionnelle stade III ou IV NYHA sous traitement conventionnel maximal).

Du fait de sa demi-vie très courte (environ 10 min) son administration doit se faire par voie IV, à l'aide d'un cathéter central veineux tunnelisé sous-clavière, en continu par une seringue électrique portable. Le patient doit donc être éduqué à l'utilisation du dispositif et sensibilisé au respect des règles d'hygiène. Dans l'HTAPP la posologie initiale est de 1 ng/kg/mn augmenté de 1 ng/kg/mn toutes les 12 heures jusqu'à 10 ng/kg/mn, puis plus progressivement de 1 ng/kg/mn par mois jusqu'à l'obtention de la posologie qui permet d'avoir la meilleure évaluation clinique (de 22 à 45 ng/kg/mn).

Tout arrêt ou modification brutale de la posologie sont à éviter, sous peine de voir un effet rebond de la maladie.

Les effets indésirables sont nombreux et fréquents comme par exemple : diarrhées, douleurs abdominales, contractures de la mâchoire, bouffées de chaleur, céphalées, photosensibilisations... Enfin, des complications liées au système de perfusion peuvent survenir comme les infections ou des thromboses liées au cathéter.

⑨ Chirurgie ^{4,5}

Les traitements médicamenteux permettent d'améliorer les symptômes de la maladie. Cependant, aucun de ces traitements n'est curatif, et l'amélioration de la survie reste limitée.

C'est pourquoi le traitement chirurgical s'est imposé comme le seul traitement de choix des formes graves d'HTAP mal contrôlées par traitement médicamenteux. Deux techniques existent, ce sont la transplantation pulmonaire et l'atrioseptostomie.

La Transplantation pulmonaire (C)

L'HTAP représente environ 25 % des indications de transplantation du poumon. C'est un traitement efficace car il améliore significativement la survie et la qualité de vie. La technique de choix pour l'HTAP semble être la greffe bipulmonaire car la survie à 3 ans est de l'ordre de 55 %, et de 45 % à 5 ans.

Néanmoins, cette technique a perdu sa place de traitement de première ligne pour trois raisons : le manque croissant de donneurs, l'apport des nouveaux traitements médicamenteux et les mauvais résultats à long terme de la transplantation dus aux complications des traitements immunosuppresseurs et aux rejets chroniques contre lesquels aucun traitement n'est efficace.

L'atrioseptostomie (C)

Cette technique consiste à créer une communication intracardiaque au niveau auriculaire. L'objectif est de diminuer le volume du cœur droit, afin d'abaisser la pression de l'oreillette droite. Il s'ensuit aussi une augmentation du débit cardiaque. La survie est augmentée, par rapport à des groupes-contrôles historiques.

Néanmoins, une telle intervention comporte certains risques, le taux de réintervention est de 15 %, et celui de mortalité immédiate peut atteindre 15 %.

CONCLUSION

Même s'il existe encore de nombreuses inconnues dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTAP, une meilleure connaissance des voies contrôlant les processus de prolifération et modulant le tonus vasculaire pulmonaire a déjà permis l'émergence de nouvelles molécules ces dix dernières années.

D'autre part, les récentes découvertes concernant les facteurs génétiques de certaines HTAP vont probablement favoriser encore d'autres avancées thérapeutiques dans les années à venir.

Néanmoins, aujourd'hui on ne connaît pas les effets à long terme de tous ces nouveaux traitements, en effet les études de développement n'excèdent jamais 6 à 12 mois.

Bibliographie

- 1- I. Tiret, R. Varin, B. Dieu.
L'hypertension artérielle pulmonaire primitive.
Le Moniteur Hospitalier 2003 ; 157 : 18 - 30.
- 2- G. Simmoneau, M. Beghetti, M. Delacroix, M. Gallant, E. Hachulla, M. Humbert, D. Lebrech, R. Naeije, H. Nunes, C. Pison, O. Sitbon, J.L. Vachiery.
Hypertension artérielle pulmonaire. La prise en charge multidisciplinaire.
Communication Globale Santé août 2003.
- 3- La Revue Prescrire.
L'hypertension artérielle pulmonaire. Grave quand elle est symptomatique.
2004 ; 24 (256) : 843-46.
- 4- J. Simon, R. Gibbs, T.W. Higebottom.
Recommandations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice.
Heart 2001 ; 86 : i1-i15.
- 5- N. Galiè, W. Seeger, R. Naeije, G. Simonneau, L. J. Rubin.
Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension.
J. Am.Coll. Cardiol. 2004 ; 43 S (12 S) : 81 S-88 S.
- 6- AFSSaPS - Commission de transparence.
RCP pour demande d'inscription collectivités du Monoxyde d'Azote, sept 2002.
- 7- S. Prasad, J. Wilkinson, MA. Gatzoulis.
Sildenafil in primary pulmonary hypertension.
New Engl J Med 2000 ; 343 : 1342.
- 8- N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery.
Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension.
Circulation 2001 ; 104 (11) : 1218-22.
- 9- F. Ichida, K. Uese, S. Tsubada, I. Hashimoto, Y. Hamamichi, K. Fukahara. Additive effect of beraprost on pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension.
Am J Cardiol 1997 ; 80 (5) : 662-4.
- 10-G. Simmoneau, R.J. Barst, N. Galiè.
Continuous subcutaneous infusion of treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension.
Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 162 : 800-04.
- 11-AFSSaPS - Commission de transparence, RCP pour demande d'inscription collectivités de l'iloprost. avril 2004.
- 12-H. Wilkens, A. Guth, J. Konig, N. Forestier, B. Hennen.
Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension.
Circulation 2001 ; 104 (11) : 1218-22.
- 13-RN. Chennick, G. Simmoneau, O. Sitbon, IM. Robbins, A. Frost, VF. Tapson, S. Roux, F. Bodin, L.J. Rubin.
Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension : a randomised placebo controlled study.
Lancet 2001 ; 358 : 1119-23.
- 14-LJ. Rubin, DB. Badesch, RJ. Brast, et al.
The bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy for pulmonary arterial hypertension.
New Engl J Med 2002 ; 346 : 896-903.
- 15-La Revue Prescrire.
L'année 2004 du médicament 2005 ; 25 (258) : 139-148.

Serge Maïa, Interne en Pharmacie
D'après un Mémoire UV Pharmacie Clinique
(Université Rennes I - Septembre 2004)