



## Prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique

Xavier Jaïs (AIHP 1996)  
Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère  
Service de pneumologie et réanimation Respiratoire  
Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare (nouveaux cas annuels en France estimé à environ 2 par million d'habitants) dont le mauvais pronostic a longtemps été considéré comme inéluctable. La maladie est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. Elle est définie par l'existence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq$  25 mmHg au repos en l'absence d'élévation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), reflet de la pression capillaire ( $\geq$  15 mm Hg) lors du cathétérisme cardiaque droit. La classification clinique définit l'HTAP idiopathique par la survenue de la maladie en l'absence de conditions ou pathologies associées, telles que les connectivites, les cardiopathies congénitales, l'hypertension portale, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou l'exposition à certains médicaments, notamment certains anorexigènes (1).

### Traitement de l'HTAP

Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. Les traitements actuels de l'HTAP ont actuellement pour cible la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires (2). A côté des médicaments ciblant la dysfonction endothéliale, d'autres thérapeutiques sont disponibles, en particulier les vasodilatateurs comme les inhibiteurs calciques chez les très rares patients vasoréactifs en aigu, les anticoagulants, les diurétiques.

#### A. Traitement conventionnel

##### 1. Anticoagulation au long cours

Le traitement anticoagulant permet de diminuer la mortalité des patients souffrant d'HTAP, par la réduction probable des phénomènes de thrombose in situ (3). En conséquence, le traitement anticoagulant oral par antivitamine K est proposé de manière systématique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication (objectif d'INR de 1,5 à 2,5).

##### 2. Diurétiques

Les diurétiques en association avec le régime sans sel permettent de réduire la volémie, de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite

et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base, présence d'œdème des membres inférieurs) (4).

#### 3. Oxygénothérapie

Théoriquement, l'hypoxie peut aggraver l'hypertension pulmonaire par augmentation de la vasoconstriction hypoxique. Une oxygénothérapie doit donc être envisagée chez les patients présentant une hypoxie sévère ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg). Ce traitement est essentiellement symptomatique et peut améliorer la qualité de vie par diminution de la dyspnée et amélioration des capacités fonctionnelles à l'effort (4).

#### B. Traitement spécifique de l'HTAP

Si l'objectif principal des thérapeutiques est bien sûr l'amélioration de la survie, il est nécessaire de prendre en compte de nombreux objectifs secondaires : amélioration de la qualité de vie, des symptômes et des capacités à l'effort.

##### 1. Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais ils n'ont pas d'effets sur le remodelage vasculaire pulmonaire. Chez certains patients, la vasoconstriction prédomine largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire, et les inhibiteurs calciques peuvent apporter un bénéfice clinique. Ces patients "répondeurs" sont identifiés par un test de vasodilatation aiguë réalisé au cours du cathétérisme cardiaque droit. On définit comme "répondeurs" les patients présentant une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne d'au moins 10 mmHg jusqu'à un niveau inférieur à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours de l'inhalation de NO (5). Malheureusement, ces patients ne représentent qu'environ 10 % de l'ensemble des patients présentant une HTAP idiopathique. Chez eux, le diltiazem, la nifédipine ou l'amlodipine permettront une réponse clinique très satisfaisante (6).

##### 2. Les dérivés de la prostacycline

La prostacycline administrée par voie intraveineuse continue (époprosténol) est un puissant vasodilatateur et antiproliférant. Du fait d'une très courte demi-vie, l'époprosténol ne peut être administré que par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnellisé sous-clavier. Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV

## Pneumologie

de la NYHA, le traitement par prostacycline intraveineuse a prouvé qu'il apportait une amélioration significative des paramètres fonctionnels (test de marche) et hémodynamiques ainsi qu'une réduction de la mortalité (7).

Les complications liées à la mise en place d'un cathéter veineux central pour l'administration intraveineuse d'époprostenol ont justifié le développement d'analogues de la prostacycline délivrés sous d'autres formes (sous-cutanée ou inhalée).

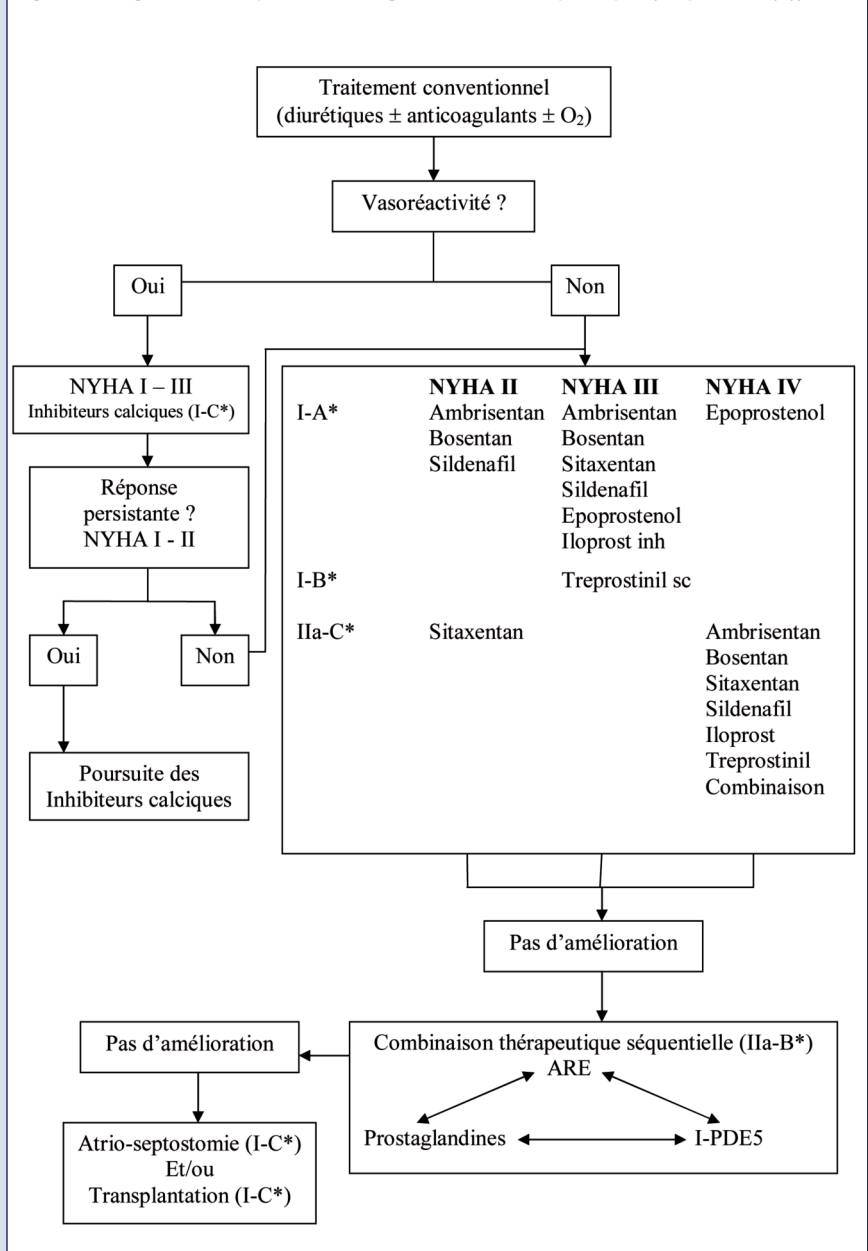
Le treprostinil est un analogue de la prostacycline administré en continu par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe. Une étude contrôlée a démontré que ce traitement permettait d'améliorer les capacités à l'exercice et l'hémodynamique des patients en classe II, III ou IV de la NYHA (8). Plus récemment, une autre étude a montré qu'il améliorait la survie des patients souffrant d'HTAP par rapport à la survie attendue (9). L'existence de douleurs au point d'injection observées chez 85 % des patients représente le principal effet secondaire. L'iloprost est un analogue stable de la prostacycline qui est administré par inhalation à l'aide d'un système produisant des particules d'un diamètre de 0,5 à 3 µm. La courte durée d'action de l'iloprost constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 9 inhalations par jour. Une étude contrôlée a permis de démontrer que le traitement par iloprost améliorait le test de marche et la classe fonctionnelle de patients souffrant d'HTAP et en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA (10). La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentent les principaux effets secondaires observés (10).

### 3. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ET-1), actif par voie orale. Deux essais contrôlés contre placebo ont démontré son efficacité chez des patients présentant une HTAP et en classe fonctionnelle III ou IV (11). Cet effet bénéfique était observé sur le test de marche, l'hémodynamique et un allongement du délai avant aggravation clinique était noté dans l'une des études chez les patients recevant du bosentan (11). L'évaluation à long terme des patients inclus dans les deux essais contrôlés est en faveur d'une amélioration de la survie sous bosentan par rapport à la survie théorique (12). Plus récemment, un essai contrôlé contre placebo a été réalisé exclusivement chez des patients en classe fonctionnelle II de la NYHA. Cette étude a permis de démontrer un effet bénéfique du bosentan qui allongeait significativement le délai avant aggravation clinique et améliorait les paramètres hémodynamiques par rapport au placebo. Administré à la posologie initiale de 62.5 mg deux fois par jour, doublée après le premier mois, le bosentan est bien toléré hormis le risque de cytolyse hépatique observé dans 7 % des cas et conduisant à son interruption dans environ 3% des cas.

Le sitaxentan est un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'ET-1. Deux études ont démontré un effet positif de ce traitement sur le test de marche et l'hémodynamique (13). Le sitaxentan est administré par voie orale à la dose 100 mg une fois par jour. La fréquence d'élévation des

Figure 1 : Algorithme de prise en charge de l'HTAP idiopathique (d'après réf (1))



transaminases sous traitement est globalement identique à celle observée avec le bosentan. Le sitaxentan favorise l'augmentation des concentrations plasmatiques des antivitamines K (AVK). Par conséquent, chez les patients déjà traités par AVK, il est recommandé de diminuer le traitement lors de l'introduction du sitaxentan et dans tous les cas de surveiller régulièrement l'INR.

L'ambrisentan, autre antagoniste sélectif des récepteurs A de l'ET-1, a été évalué dans deux essais contrôlés avec un effet bénéfique observé sur le test de marche et l'hémodynamique (14). Un effet bénéfique sur le délai avant aggravation clinique était noté dans l'une d'elle. L'ambrisentan est également administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour. La fréquence d'élévation des transaminases observée avec l'ambrisentan est, à ce jour, inférieure à celle rapportée avec le bosentan et le sitaxentan. Des oedèmes périphériques ont été observés avec tous les antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Cependant, leur fréquence de survenue semble être plus élevée avec l'ambrisentan en particulier chez les patients de plus de 65 ans.

## Pneumologie

**Tableau 1 :** Degrés de recommandation et niveaux de preuve (1)

| Degrés de recommandation | Définition  |
|--------------------------|---|
| I                        | Évidence certaine et/ou accord général pour affirmer qu'un traitement est utile et efficace                             |
| II                       | Évidence incertaine et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure                |
| IIa                      | Évidence/opinion en faveur de l'utilité/efficacité  |
| IIb                      | Utilité/ efficacité moins bien établie  |
| III                      | Évidence ou accord général pour affirmer qu'un traitement n'est ni utile ni efficace                                    |
| Niveaux de preuve        |   |
| A                        | Données provenant de plusieurs essais randomisés contrôlés ou méta-analyses, avec résultats homogènes                   |
| B                        | Données provenant d'un seul essai randomisé contrôlé ou d'importantes études non randomisées                            |
| C                        | Données provenant de petites études non randomisées, d'études rétrospectives, de registres et/ou de consensus d'experts |

### 4. Inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (I-PDE5)

Le sildénafil est un inhibiteur des phosphodiesterases de type 5 administré par voie orale (trois prises quotidiennes de 20 mg). Un essai contrôlé a prouvé son efficacité chez des patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA que ce soit sur le test de marche ou sur l'hémodynamique (15).

### 5. Le traitement combiné

Une autre voie thérapeutique consiste en l'association de médicaments de mécanismes d'action différents dans le but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, si possible sans majoration des effets secondaires. Actuellement, les données sont encore limitées et la place des combinaisons thérapeutiques reste à préciser, notamment le choix de la combinaison thérapeutique et le moment optimal pour la débiter. Il est actuellement recommandé de débiter une combinaison thérapeutique avec des médicaments approuvés chez les patients ne répondant pas de manière adéquate à une monothérapie. On associe habituellement un traitement oral (ARE et/ou inhibiteur des phosphodiesterases de type 5) avec un traitement par l'époprosténol ou un analogue de la prostacycline par voie inhalée ou sous cutanée (1).

## C. Traitement non médical

### 1. La transplantation pulmonaire

Elle représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical optimal. Actuellement, les équipes de transplantation privilégient la réalisation de transplantations bipulmonaires ou cardio-pulmonaires. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire ont une survie de 80 % à 1 an et de 50 % à 5 ans (16).

## D. Recommandations actuelles

Un algorithme résumant la prise en charge thérapeutique actuelle de l'hypertension artérielle pulmonaire est présenté en figure 1 (page précédente). Le tableau 1 définit les degrés de recommandation et les niveaux de preuve qui sont associés à chacun des traitements indiqués dans la figure 1.

## Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés au cours des 10 dernières années dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP. Ceci a conduit à la mise au point de nouveaux traitements ayant pour cible principale la dysfonction des cellules endothéliales des artères pulmonaires. Le résultat le plus spectaculaire observé avec ces nouvelles thérapeutiques a sans doute été l'allongement de l'espérance de vie des malades avec une médiane de survie qui a plus que doublé au cours des 15 dernières années. Cependant, malgré ces avancées thérapeutiques indéniables, il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif de la maladie. La recherche de molécules ciblant directement la prolifération anormale des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires pulmonaires représente un nouvel espoir. De telles avancées pourraient faire envisager l'émergence d'un traitement curatif de cette maladie orpheline.

## Références

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30(20): 2493-537.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1425-36.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70: 580-7.
- Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 517-27.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 780-8.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 800-4.
- Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1195-203.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347: 322-9.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005; 25: 244-9.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch DB, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(10): 2049-56.
- Galie N, Olschewski H, Oudiz R, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008; 117: 3010-19.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20: 805-15.