

**UNIVERSITE de NANTES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2011

N° 5

THESE  
pour le

DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Le Bihen Nicolas

-----

Présentée et soutenue publiquement le 07 MARS 2011

Évaluation de l'efficacité du traitement de l'hypertension  
pulmonaire chez des patients de plus de 70 ans

**Président :**

Mr Alain PINEAU, Doyen de la faculté de pharmacie et professeur de toxicologie

**Membres du jury :**

Mme Brigitte MAULAZ , Pharmacien Hospitalier

Mr Alain HALOUN, Pneumologue

Mr Wilfried DENIS, Pharmacien officinal

# Sommaire

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sommaire .....                                                                                               | 2  |
| Table des figures.....                                                                                       | 4  |
| I- INTRODUCTION .....                                                                                        | 5  |
| II- L'Hypertension pulmonaire.....                                                                           | 7  |
| A- Définition.....                                                                                           | 7  |
| B- Classification.....                                                                                       | 8  |
| C- Hypertensions artérielles pulmonaires .....                                                               | 10 |
| 1. Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et familiale.....                                         | 12 |
| 2. Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'exposition aux anorexigènes.....                          | 12 |
| 3. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites .....                                       | 13 |
| 4. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales avec shunt. .                  | 14 |
| 5. Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'hypertension portale.....                                 | 15 |
| 6. Hypertension artérielle pulmonaire associée a l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine..... | 16 |
| 7. Maladie veino-occlusive et hémangiomatose capillaire pulmonaire.....                                      | 16 |
| D- Lésions caractéristiques de l'HTAP .....                                                                  | 17 |
| E- Physiopathologie .....                                                                                    | 19 |
| 1. Prostacycline .....                                                                                       | 20 |
| 2. Endothéline-1 .....                                                                                       | 20 |
| 3. Canaux potassiques .....                                                                                  | 22 |
| 4. Le monoxyde d'azote .....                                                                                 | 25 |
| 5. Sérotonine .....                                                                                          | 29 |
| 6. Super famille du TGF- $\beta$ .....                                                                       | 31 |
| F- Manifestations cliniques .....                                                                            | 32 |
| III- Les traitements de l'hypertension pulmonaire .....                                                      | 34 |
| A. Les traitements conventionnels .....                                                                      | 34 |
| B. Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire .....                                 | 36 |
| a. Les intraveineuses de prostacycline .....                                                                 | 37 |
| b. Les analogues de la prostacycline .....                                                                   | 39 |
| c. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline .....                                                    | 45 |
| d. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 .....                                                   | 47 |
| C. Les traitements non médicamenteux.....                                                                    | 48 |
| a. L'atrioseptostomie .....                                                                                  | 49 |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| b. La transplantation .....                                                       | 51 |
| D. Les recommandations actuelles de traitement.....                               | 55 |
| IV- Evaluation de l'efficacité sur un groupe de personnes de plus de 70 ans ..... | 58 |
| A- Introduction.....                                                              | 58 |
| B- Les critères de sélection de l'échantillon .....                               | 59 |
| C- Les critères principaux de jugement de l'efficacité.....                       | 60 |
| D- Etude d'évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients.....      | 61 |
| 2. L'efficacité sur la dyspnée durant l'épreuve de marche de 6 minutes. ....      | 63 |
| 3. Le test de marche à 6 minutes : distance parcourue .....                       | 66 |
| 4. Taux de mortalité et courbe de survie .....                                    | 71 |
| 5. Evolution du NT PRO-BNP .....                                                  | 75 |
| V- Conclusion .....                                                               | 80 |
| Bibliographie.....                                                                | 82 |

## **Table des figures**

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Les cinq grands cadres nosologiques de l'HTAP .....                                                                                  | 9  |
| Figure 2 : Facteurs de risque del'HTAP .....                                                                                                    | 11 |
| Figure 3 : Photographies représentatives des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de l'HTAP. ....                                     | 18 |
| Figure 4 : Rôle de l'endothéline-1 dans la contraction et la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires. ....                           | 21 |
| Figure 5 : Canaux potassiques et tonus vasculaire pulmonaire.....                                                                               | 24 |
| Figure 6 : Voie de transduction du TGF- $\beta$ et localisation de mutations de BMPR-II identifiées chez des patients souffrant d'HTAP.....     | 25 |
| Figure 7 : Biosynthèse du NO et rôle du GMPc dans la relaxation et l'inhibition de la prolifération du muscle lisse vasculaire pulmonaire. .... | 28 |
| Figure 8 : Les recommandations actuelles pour la transplantation dans l'HTP.....                                                                | 52 |
| Figure 9 : avantages et des inconvénients des trois techniques opératoires. ....                                                                | 53 |
| Figure 10 : recommandations actuelles de traitement. ....                                                                                       | 55 |
| Figure 11 : algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTP.....                                                                             | 56 |

# **I- INTRODUCTION**

Durant ma 5<sup>ième</sup> année de formation en pharmacie, j'ai réalisé un stage au service de pneumologie EST de l'hôpital Laennec à Saint Herblain. Il s'agit du plus important centre de compétence de l'hypertension pulmonaire de la partie ouest de la France, pour une pathologie orpheline qui est l'hypertension artérielle pulmonaire. Il n'existe pas pour cette maladie de signes cliniques spécifiques car les symptômes ne sont que le retentissement de la maladie sur le cœur droit ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente. Il existe pour cette pathologie un traitement spécifique multidisciplinaire qui permet une prise en charge complète du patient mais qui impose de nombreuses contraintes au patient et dont le coût est très élevé.

Or lors du stage j'ai observé que les traitements sont contraignants pour les patients. Nous avons alors décidé d'étudier l'efficacité du traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire sur un échantillon de 20 patients qui sont, ou ont été traités dans le service de pneumologie.

Nous allons dans un premier temps définir cette maladie orpheline peu connue, afin de comprendre les mécanismes responsables de la défaillance cardiaque droite ainsi que de la dyspnée.

Dans un deuxième temps, l'étude des médicaments nous permettra de mieux appréhender le besoin d'une prise en charge multidisciplinaire tout au long de la maladie et ainsi d'expliquer son coût élevé.

Enfin, nous réaliserons une étude sur un échantillon de 20 patients afin de déterminer l'efficacité de la prise en charge, en utilisant pour cela cinq critères qui sont :

- la classe fonctionnelle NYHA (New York Heath Association)
- l'efficacité sur la dyspnée
- le test de marche à six minutes
- l'efficacité sur la survie des patients
- les paramètres hémodynamiques

## **II- L'Hypertension pulmonaire.**

### **A- Définition**

L'hypertension pulmonaire est définie théoriquement par une élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne, qui devient supérieure à 25 mm de mercure au repos ou 30 mm de mercure à l'effort, alors que chez le sujet sain, celle-ci est comprise entre 10 et 15 mm de mercure. Ceci est dû à une oblitération des artères pulmonaires de petit calibre par des cellules endothéliales et musculaires lisses proliférantes, entraînant une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaire et une défaillance ventriculaire droite.

Chez les personnes âgées on rencontre plus fréquemment de l'hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire qui se définit par une élévation anormale ( $> 20$  mm Hg) de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP), qu'il faut différencier de l'augmentation de la PAP dû, au vieillissement, qui correspond à une augmentation discrète de l'ordre de 1mm par tranche de 10 ans. (1)

## **B- Classification**

L'ancienne classification opposant les HTP primitives aux HTP secondaires a été refondue durant le symposium mondial d'HTP d'Evian en 1998 et a permis la création d'une nouvelle classification où les notions de polymorphisme génétique, de facteurs de risques environnementaux, de diagnostic et surtout de modalités de prise en charge ont permis de définir cinq grands cadres étiologiques. Puis cette classification a été revue et modifiée lors du World Symposium on Pulmonary Arterial hypertension à Venise en 2003 puis à Dana Point en 2008.

Cette classification permet une meilleure standardisation de l'approche diagnostique et du traitement des patients, elle permet aussi la réalisation d'études cliniques à partir de patients homogènes, ainsi que la découverte de mécanismes physiopathologiques communs. (2)

## On distingue cinq grands cadres nosologiques :

### 1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Transmissible
  - 1.2.1. Mutations BMPR2
  - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline  
(Avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
  - 1.2.3. Mutations inconnues
- 1.3. Induite par médicaments ou toxiques
- 1.4. Associée à :
  - 1.4.1. Connectivites
  - 1.4.2. Infection par le VIH
  - 1.4.3. Hypertension portale
  - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
  - 1.4.5. Schistosomias
  - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques

### 2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

### 3. HTP des maladies respiratoires et hypoxémies chroniques

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives  
et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnée du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

### 4. HTP post-embolique chronique

### 5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, HX, LAM, neurofibromatose, vascularites
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- 5.4. Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, IRC en dialyse

(3)

## **Figure 1 : Les cinq grands cadres nosologiques de l'HTAP**

## **C- Hypertensions artérielles pulmonaires**

Sous le terme d'HTAP sont regroupées des maladies des artères pulmonaires de petit calibre entraînant une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires et une défaillance cardiaque droite (4). Traditionnellement considérée comme une maladie orpheline, la prévalence de l'HTAP est en 2005 estimée à plus de 15 cas par million d'habitants (5). Cette estimation est issue des données de l'observatoire national français qui a montré aussi que l'HTAP était idiopathique dans 39% des cas et familiale dans 4% des cas.

L'HTAP est associée à différentes conditions telles que l'exposition aux anorexigènes (11%), les connectivites (15%), les cardiopathies congénitales (13%), l'hypertension portale (9%) et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (5%)(5). Les facteurs de risques et les conditions potentiellement associés au développement de l'HTAP sont représentés dans le tableau II.

Ces différentes conditions sont caractérisées par des anomalies histologiques associant hypertrophie de la média, fibrose intinale, lésions plexiformes, thromboses organisées et recanalisées, ce qui entraîne un retentissement sur le cœur droit et des manifestations liées à la maladie sous-jacente (par exemple sclérodermie systémique ou cirrhose). Des modifications histologiques similaires, un profil clinique comparable et une prise en charge clinique identique justifient donc le regroupement de ces pathologies très diverses sous le terme d'HTAP(6).

**Figure 2 : Facteurs de risque de l'HTAP**

**Facteurs de risque et conditions associées  
de l'hypertension artérielle pulmonaire  
en fonction du niveau d'évidence actuel**

**Iatrogènes et toxiques**

**Certain ou probable**

- aminorex
- fenfluramine
- dexfenfluramine
- amphétamines
- L-tryptophan

**Possible**

- méta-amphétamines
- cocaïne
- agents de chimiothérapie

**Peu probable**

- antidépresseurs
- estrogénothérapie
- tabagisme

**Démographie**

**Certain**

- sexe

**Possible**

- grossesse

**Peu probable**

- obésité

**Conditions médicales**

**Certain ou probable**

- infection VIH
- hypertension portale
- connectivites
- cardiopathies congénitales

**Possible**

- hypertension systémique
- dysthyroïdie
- splénectomie chirurgicale
- anémie falciforme
- thalassémie
- syndromes myéloprolifératifs
- glycogénose de type 1a (Von Gierke)
- maladie de Gaucher
- télangiectasie hémorragique héréditaire

Source : Simonneau et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 55-125.

(7)

## **1. Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et familiale**

L'HTAP est considérée comme idiopathique (anciennement dénommée hypertension pulmonaire primitive) lorsqu'elle survient en l'absence de conditions associées. Des formes familiales ont été individualisées, soulignant une prédisposition génétique potentielle. Des mutations germinales de gènes codants pour des membres de la famille des récepteurs du transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) tels que Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2 (BMPR2) ont été mises en évidence dans des formes familiales.(8) Ces mutations sont transmises par mode autosomique dominant. La pénétrance est toutefois faible (10-20%), si bien que la plupart des sujets ayant la mutation ne développeront jamais la maladie.(9) Ces mutations de BMPR2 sont observées dans plus de la moitié des cas d'HTAP familiale et chez 10 à 30% des HTAP idiopathiques. Certaines HTAP idiopathiques apparemment sporadiques représentent vraisemblablement le premier cas identifié d'une forme familiale ignorée jusqu'à là. Des mutations du gène codant pour BMPR2 ont été documentées chez des patients ayant une HTAP associée à la prise d'anorexigènes et à certaines cardiopathies congénitales (10).

## **2. Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'exposition aux anorexigènes**

Un lien possible entre l'exposition aux anorexigènes et le développement d'HTAP a été suggéré dans les années 1960, lorsqu'une augmentation significative des cas d'HTAP a été rapporté en Suisse, en Autriche et en Allemagne(11). De larges études épidémiologiques ont montré une association entre l'exposition au fumarate d'aminorex et au fenfluramine et la survenue de l'HTAP. Le risque de développer une HTAP semble relié à la durée d'exposition (12). De plus, une HTAP peut survenir plusieurs

années après la fin de l'exposition La présentation clinique de ces patients est en tout point comparable à celle de l'HTAP idiopathique (mutation BMPR2 identifiées, possibilité de réponse au test de vasoréactivité, pronostic similaire). Sa physiopathologie, bien que mal précisée, pourrait impliquer des anomalies du métabolisme de la sérotonine(13). D'autres toxiques, notamment les amphétamines, augmentent aussi le risque de développer une HTAP. (Tableau II).

### **3. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites**

L'HTAP est une complication reconnue des connectivites. Elle survient principalement dans le cadre de la sclérodermie systémique limitée (syndrome de Crest) ou diffuse (14), du lupus érythémateux disséminé (15), de la connectivite mixte et plus rarement en association avec le syndrome de Sjögren (16). Environ 10-15% des patients ayant une sclérodermie systémique limitée développent une HTAP dans leur cours évolutif. (14) Comparativement à l'HTAP idiopathique, l'HTAP associée aux connectivites est souvent plus grave sur le plan clinique, hémodynamique et pronostique (17). Compte tenu de la prévalence élevée de l'HTAP au cours de la sclérodermie, le dépistage systématique de la maladie par échographie périodique a été suggérée pour ces patients. En présence d'élévation de la pression artérielle pulmonaire à l'échographie, le cathétérisme cardiaque droit est indispensable. Il permet de confirmer l'hypertension pulmonaire et d'exclure une dysfonction cardiaque gauche. Les épreuves de fonction respiratoire et le scanner thoracique permettent d'exclure une fibrose pulmonaire significative, qui peut s'observer au cours de la sclérodermie et être responsable d'une hypertension pulmonaire secondaire. (18)

#### **4. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales avec shunt.**

La persistance d'un shunt gauche-droite congénital peut se compliquer d'anomalies des artères de petits calibres, comparables à l'HTAP idiopathique, conduisant à l'élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires et à l'inversion du shunt cardiaque (complexe d'Eisenmenger). La classification des cardiopathies congénitales prend en compte le type, la taille, ainsi que la correction (spontanée ou chirurgicale) des anomalies congénitales documentées. (Tableau III.)

Ces caractéristiques sont importantes puisqu'elles influencent directement le risque de développer une HTAP. Ce risque est effectivement plus élevé en présence d'une communication inter-ventriculaire (4-6%). Certains types de communication interauriculaire seront plus fréquemment compliqués d'HTAP(19) . Enfin, le développement de l'HTAP sera fonction de la taille de l'anomalie .Elle survient chez environ 3% des patients qui ont une communication inter-ventriculaire de petite taille et chez 50% des patients avec communication inter-ventriculaire de grande taille. En présence d'un shunt de petite taille, le rôle de cette anomalie dans le développement de l'HTAP est parfois contesté (20).

Il en est de même pour les HTAP survenant après correction chirurgicale.

Comparativement à l'HTAP idiopathique, les complications hémorragiques (hémoptysies, hémorragie intracrânienne) et thrombotiques (thrombus d'alluvionnement, embolie paradoxale) sont plus fréquentes en présence d'une cardiopathie congénitale. De façon générale toutefois, le pronostic à long terme est plus favorable, la défaillance cardiaque droite survenant à un stade plus tardif de la maladie. (21)

## **5. Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'hypertension portale**

Contrairement aux patient scirrhotiques qui présentent une élévation de la pression artérielle pulmonaire secondaire à une augmentation du débit cardiaque et/ou du volume sanguin, les patients avec hypertension porto pulmonaire ont un remodelage vasculaire pulmonaire avec élévation des résistances vasculaires pulmonaire conduisant à l'insuffisance cardiaque droite. (22)

Le développement de cette HTAP est en relation avec l'hypertension portale proprement dite et peut survenir en l'absence de maladie hépatique (par exemple en cas de thrombose portale isolée) (23). Il n'y a aucun lien entre la sévérité de la dysfonction hépatique ou le niveau d'hypertension portale et le risque de survenu d'une HTAP (22). Les patients atteints d'hypertension porto pulmonaire ont généralement un débit cardiaque plus élevé, ainsi qu'un pronostic sans traitement plus favorable que les patients atteints d'HTAP idiopathique.

Un diagnostique d'hypertension porto pulmonaire a des conséquences majeures. D'une part, la prise en charge thérapeutique est compliquée par la présence de comorbidités fréquentes et l'hépatotoxicité potentielle de certains traitements spécifiques de l'HTAP. D'autre part, la découverte d'une HTAP significative contre-indique de façon absolue la greffe hépatique. Ainsi, une échographie cardiaque éventuellement complétée par un cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé de façon systématique chez tous les patients référés pour une greffe hépatique. (24)

## **6. Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.**

L'HTAP est une complication rare mais désormais admise dans le cours évolutif de l'infection par le VIH. L'incidence annuelle d'HTAP est d'environ 1 cas pour 1000 patients infectés. Compte tenu de l'augmentation de la survie résultant des traitements anti-rétroviraux actuels et de l'amélioration de la prophylaxie des infections opportunistes, un nombre croissant de cas d'HTAP est identifié chez les patients touchés par le VIH. La physiopathologie de l'HTAP dans le cadre de l'infection par VIH demeure inconnue. Une action indirecte du VIH via des cytokines ou des facteurs de croissance paraît probable puisque le virus ne semble pas infecter les cellules endothéliales pulmonaires. Enfin, le développement d'une HTAP n'est pas influencé par le mode de transmission du VIH, le degré d'immunosuppression ou la présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C. Le pronostic vital de ces patients étant étroitement lié à l'HTAP, un dépistage et une prise en charge thérapeutique précoces et adaptés sont essentiels.(25)

## **7. Maladie veino-occlusive et hémangiomatose capillaire pulmonaire**

La maladie veino-occlusive et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire sont des causes rares d'HTAP. Elles sont caractérisées par une atteinte veinulaire ou capillaire prédominante responsable d'un œdème interstitiel chronique et d'une hémosidérose pulmonaire. Cet œdème pulmonaire peut être aggravé cliniquement sous traitement vasodilatateur. Des éléments cliniques tels qu'un hippocratisme digital ou des adénopathies médiastinales à la tomodensitométrie thoracique, ou encore une hémorragie alvéolaire qui peut cependant rester occulte, sont évocateurs du diagnostic. En raison de leurs similitudes avec l'HTAP idiopathique tant sur le plan clinique, anatomique, qu'hémodynamique, ces pathologies ont été classées dans le groupe des HTAP proliférantes.(26)

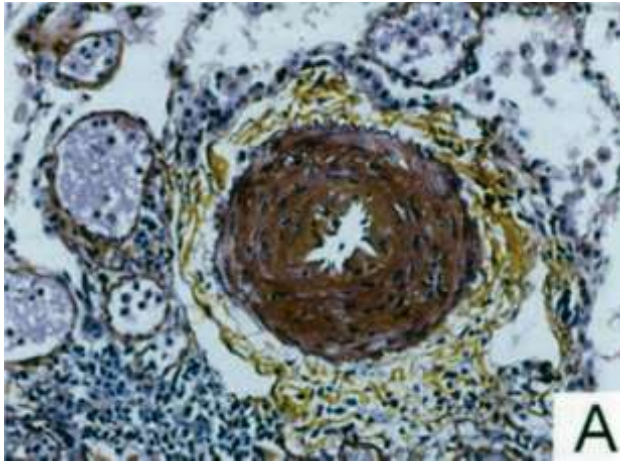
## **D- Lésions caractéristiques de l'HTAP**

Les connaissances actuelles des lésions observées dans l'HTAP sont basées sur l'examen histologique d'explants pulmonaires, de prélèvements post-mortem et rarement de biopsies pulmonaire chirurgicales.

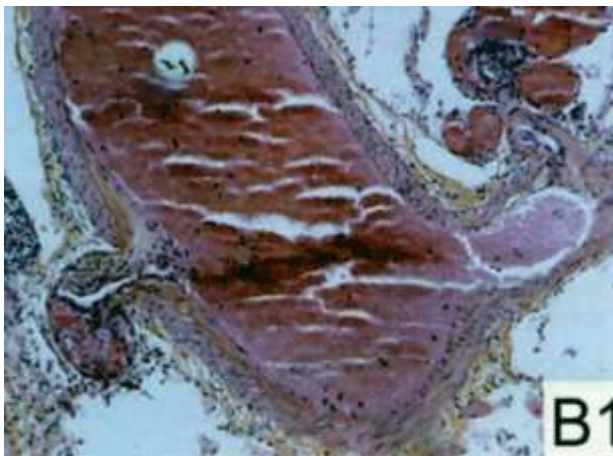
L'artériopathie plexiforme est une lésion caractéristique de l'HTAP ou de maladie thromboembolique pure. Histologiquement, l'artériopathie plexiforme associe une hypertrophie de la média, une fibrose de l'intima, des lésions plexiformes et thromboses organisées et recanalisées. (fig 1). Les lésions artérielles peuvent être monomorphes ou associées chez un même patient : hypertrophie isolée de la média, lésions plexiformes isolées ou associées à une hypertrophie ou à des lésions thrombotiques, etc. Dans certain cas, des lésions veineuses ou capillaires peuvent être observées et associées à des lésions d'artériopathie prédominantes.

L'hypertrophie de la média est secondaire à l'hypertrophie et à l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et à l'augmentation de la matrice conjonctive et des fibres élastiques de la média. L'épaississement intimal est secondaire à la présence dans l'intima des artères de fibroblastes, de myofibroblastes et de cellules musculaires lisses. Les lésions plexiformes correspondent à une prolifération focale de cellules endothéliales entourées de myofibroblastes, de cellules musculaires lisses et de matrice extracellulaire. Les lésions se compliquent avec le temps et l'évolution de la maladie ; parfois intriquées avec des lésions interstitielles (dû à des maladies associées, complications), à des infarctus et à des lésions inflammatoires et nécrosantes des petites artères.(27)

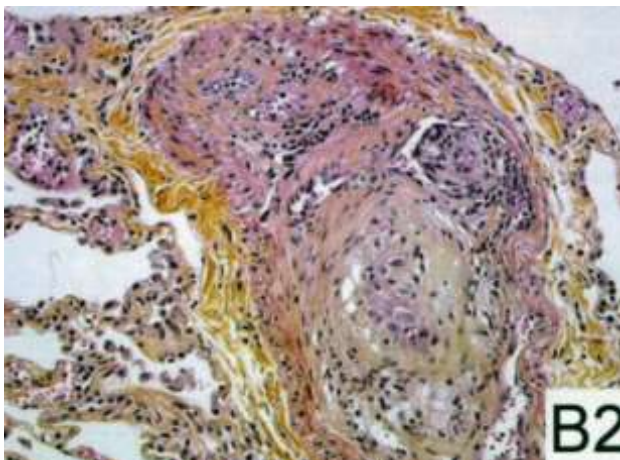
**Figure 3 : Photographies représentatives des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques de l'HTAP.**



A) Hypertrophie de la média



B1) Artère musculaire avec 2 lésions : on distingue la partie plexiforme et la partie dilatation



B2) Présence de la partie plexiforme, mais absence de la dilatation

B) artériopathies plexiformes

## **E- Physiopathologie**

La circulation pulmonaire est une circulation à haut débit et à faible pression possédant une grande capacité de recrutement des vaisseaux pulmonaires non perfusés. Il est reconnu que la vasoconstriction constitue un phénomène précoce impliqué dans la genèse de l'HTAP. Néanmoins, la pertinence de cette vasoconstriction est discutable alors que l'intense remodelage vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre (< 500 µm) et des artéioles pré-capillaires semble prépondérant dans le développement d'une obstruction artérielle fixe entraînant une élévation persistante des résistances artérielles pulmonaires.

Cette obstruction est aggravée par des thromboses in situ, favorisées par le dysfonctionnement endothélial et la diminution du flux sanguin dans les artères pulmonaires. La dysfonction endothéliale à laquelle s'associent des anomalies musculaires lisses vasculaires pulmonaires constitue un élément central dans l'apparition de l'HTAP. Cette dysfonction se fait par un déséquilibre de production de médiateurs endothélial favorisant la vasoconstriction et surtout la prolifération musculaire lisse et endothéliale caractéristique du remodelage artériel pulmonaire.

En effet, la diminution de production de médiateurs vasodilatateurs d'origine endothéliale comme le monoxyde d'azote ou la prostacycline, associée à une surproduction de vasoconstricteurs endothéliaux comme l'endothéline-1 affecte non seulement le tonus vasculaire mais aussi un intense remodelage vasculaire pulmonaire. Il n'existe pas de mécanique uniciste permettant d'expliquer la survenue d'une HTAP.

## **Les facteurs possiblement impliqués dans la genèse ou l'entretien de l'HTAP sont :**

### **1. Prostacycline**

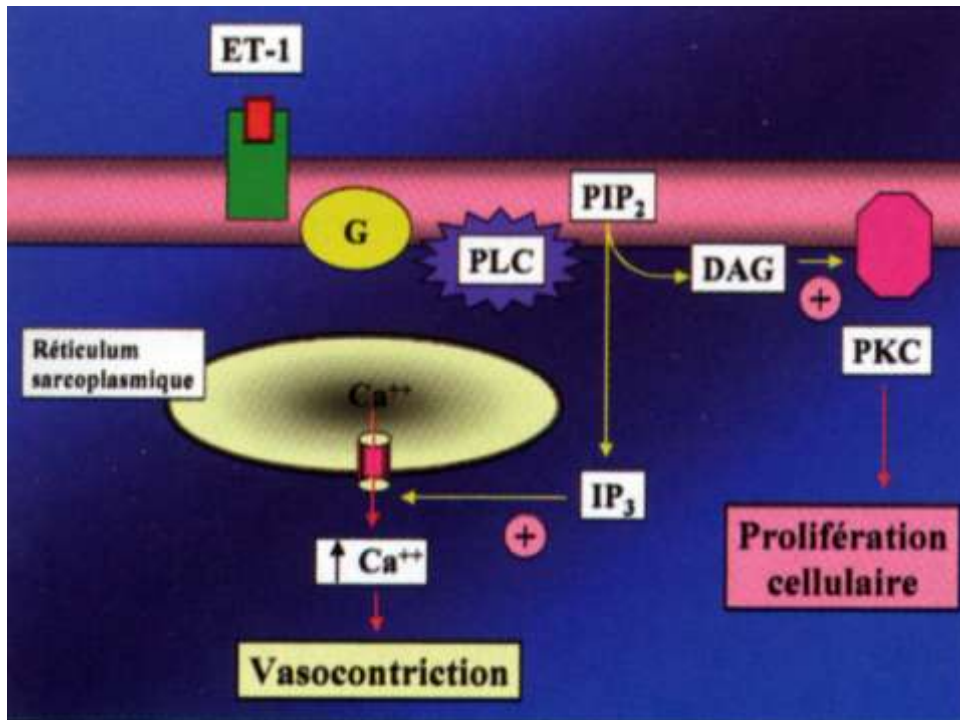
La prostacycline (prostaglandine PG12) est un métabolite de l'acide arachidonique synthétisé par l'endothélium vasculaire. Il s'agit d'un puissant vasodilatateur endogène qui provoque la relaxation de la cellule musculaire lisse en augmentant l'AMP cyclique. La prostacycline inhibe aussi la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue l'agrégation plaquettaire. Il a été démontré que la synthèse de prostacycline était diminuée dans les cellules endothéliales des sujets atteints d'HTAP.

### **2. Endothéline-1**

L'endothéline fut découverte en 1988 par Yanagisawa et Coll. Ils ont décrit la structure en acides aminés de ce puissant vasoconstricteur libéré par l'endothélium qu'ils ont nommé endothéline. Il s'agit d'un peptide de 21 acides aminés qui possède au moins trois isoformes, respectivement nommés ET-1, ET-2, ET-3. Les isoformes agissent en se liant à des récepteurs membranaires dont il existe au moins deux types distincts ET-A et ET-B.

L'affinité de l'ET-1 pour le récepteur ET-A est 100 fois supérieure à celle de l'ET-3 alors que les 3 isoformes ont la même affinité pour le récepteur ET-B. La liaison de l'endothéline à son récepteur active une protéine G couplée à la phospholipase C. Cette dernière, hydrolyse des phospholipides membranaires, donnant ainsi naissance à l'inositol triphosphate d'une part et au 1-2 diacylglycerol d'autre part.

Par des voies de transduction intracellulaire différentes, ces deux messagers intracellulaires entraînent une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium responsable de la contraction du muscle lisse vasculaire.



**Figure 4 : Rôle de l'endothéline-1 dans la contraction et la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires.**

(ET-1 : endothéline, PLC : phospholipase C, PIP<sub>2</sub> : phophatidyl 4,5-diphosphate  
DAG : 1,2-diacylglycérol, IP<sub>3</sub> : inositol 1,4,5-triphosphate, PKC : protéine kinase C )

Cependant, il serait faux de penser que l'endothéline n'a que des effets vasoconstricteurs. En effet, les isoformes ET-1, ET-2, ET-3 peuvent également induire une vasorelaxation in vitro en activant la libération de NO et/ou d'EDHF aussi bien au niveau de la circulation pulmonaire, que dans d'autres territoires vasculaires. In vivo, l'administration intraveineuse d'endothéline induit une baisse transitoire de la pression artérielle suivie d'une phase prolongée d'élévation de la pression artérielle.

La phase vasodilatatrice initiale est due à la libération de substances vasodilatrices (dont le NO) consécutive à l'activation du récepteur ET-B localisé sur la membrane de la cellule endothéliale. La réponse vasoconstrictrice, quant à elle, est due à l'activation du récepteur ET-A de la cellule musculaire lisse.

Cependant, l'association récepteur ET-B/cellules endothéliales et récepteurs ETA/cellules musculaires lisses n'est qu'en partie vraie puisque des travaux récents suggèrent que les cellules musculaires lisses de certaines espèces et organes expriment à la fois les deux types de récepteur ET-A et ET-B, l'activation des récepteurs ET-B du muscle lisse entraînant alors une vasoconstriction.

Un certain nombre de raisons théoriques, confortées par des données expérimentales, nous permettent de penser qu'un dysfonctionnement endothélial pourrait participer à l'aggravation de l'HTAP sévère. Premièrement, à cause de la place qu'il occupe dans l'architecture des vaisseaux, l'endothélium vasculaire pulmonaire est particulièrement exposé aux modifications physiques et chimiques du milieu environnant.

### **3. Canaux potassiques**

L'endothélium vasculaire libère également un (ou plusieurs) autre(s) facteur(s) paracrine(s) vasodilatateur(s) responsable(s) d'une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses par activation des canaux potassiques. Les structures chimiques de ces facteurs hyperpolarisant dérivés de l'endothélium (endothélium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) ne sont pas encore connues. L'un des EDHF active les canaux potassiques dépendants de l'ATP ( $K_{ATP}$ ) qui ne s'ouvrent que lorsque la concentration intracellulaire d'ATP diminue. Décrit pour la première fois en 1983, ils ont été mis en évidence sur la membrane plasmique de nombreuses cellules ; notamment myocardique, musculaires lisses et pancréatiques (cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans). Leur activation entraîne un flux sortant d'ions potassium responsable d'une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses vasculaires et d'une vasodilatation (figure). Ils peuvent être inhibés par les sulfamides ; tel le glibenclamide ou, à l'inverse, activé par des ouvreurs de canaux potassiques, telle la cromakalim.

Il a été récemment suggéré que les canaux KATP interviennent dans la vasodilatation coronaire et la vasoconstriction pulmonaire induite par l'hypoxie. Une partie des effets de plusieurs substances vasodilatatrices endogènes de fait par l'intermédiaire d'une hyperpolarisation de la cellule musculaire lisse. D'autres canaux potassiques induisant une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses ont été décrits. Ce sont des canaux dépendants du voltage dont l'activité est régulée par le potentiel de membrane et les canaux dépendants du calcium.

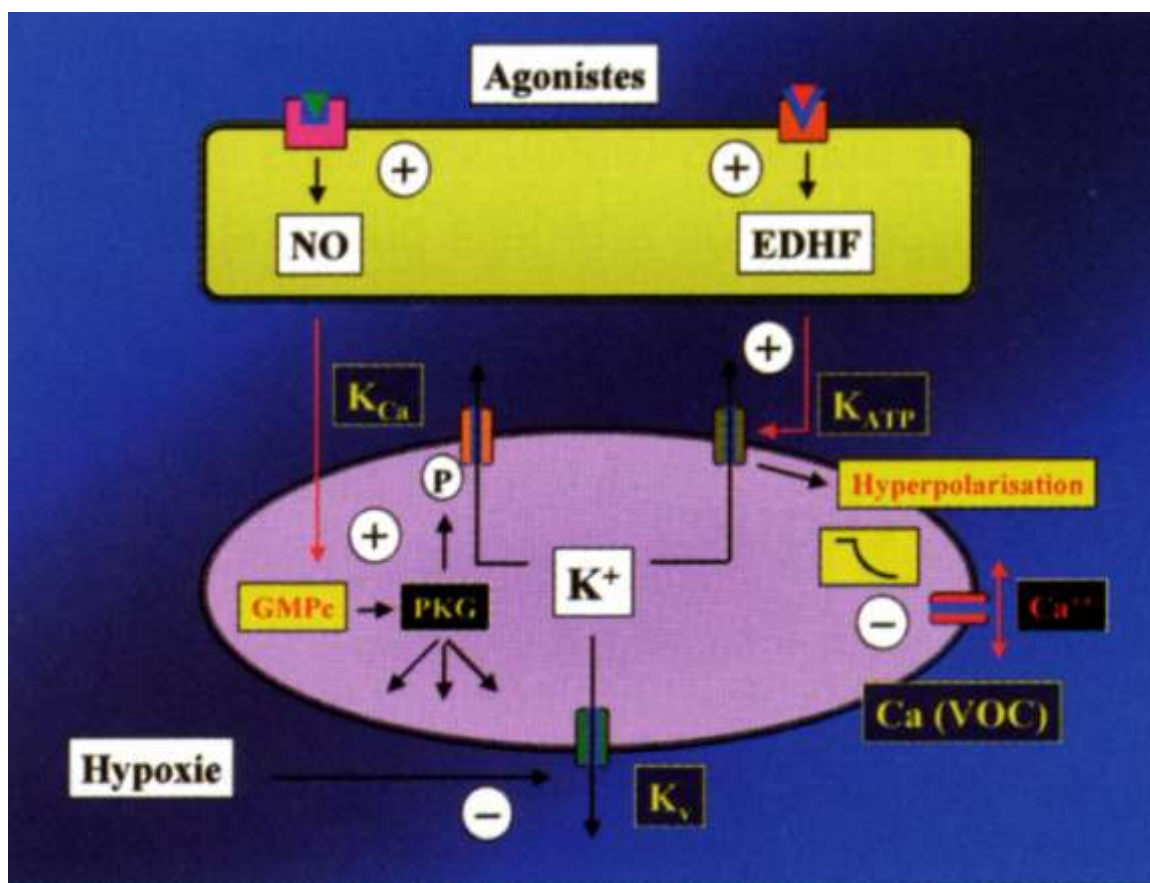
Pour entraîner une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, la baisse de la pression partielle en oxygène doit successivement :

- a) modifier les mouvements ioniques à travers la membrane cellulaire
- b) entraîner une dépolarisation membranaire suffisante pour activer les canaux calciques dépendants du voltage
- c) permettre l'influx de calcium
- d) provoquer la vasoconstriction pulmonaire

Cette séquence d'événements rend plus probable l'implication des canaux ioniques par rapport au NO dans les phénomènes initiateurs de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH). Parmi les différentes protéines membranaires remplissant la fonction de canal ionique, la famille des canaux calciques dépendant du voltage(Kv) est remarquable par sa diversité fonctionnelle et sa distribution ubiquitaire.

Le rôle des deux membres de la famille des Kv (les canaux  $Kv_{1.5}$  et  $Kv_{2.1}$ ) dans la genèse de la VPH a été récemment précisée. Une diminution de la  $PO_2$  entraîne des modifications de la conformation tridimensionnelle des sous unités  $\beta$  formant le canal par lequel transite l'ion potassium. La diminution du courant potassique qui s'ensuit entraîne la dépolarisation membranaire et active les canaux calcium dépendants du voltage. L'influx du

calcium est alors le phénomène initiateur de la VHP. Le rôle de chaque canal ont été précisés, ainsi L'activation du canal  $K_{v2.1}$  (donc l'hyperpolarisation membranaire) est importante pour le maintien du tonus vasculaire pulmonaire en normoxie. A l'inverse, l'inactivation du canal  $K_{v1.5}$  semble à l'origine de la dépolarisation membranaire en hypoxie et de la survenue de la VPH.



**Figure 5 : Canaux potassiques et tonus vasculaire pulmonaire.**

EDHF : facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium

GMPC : guanosine mono phosphate cyclique

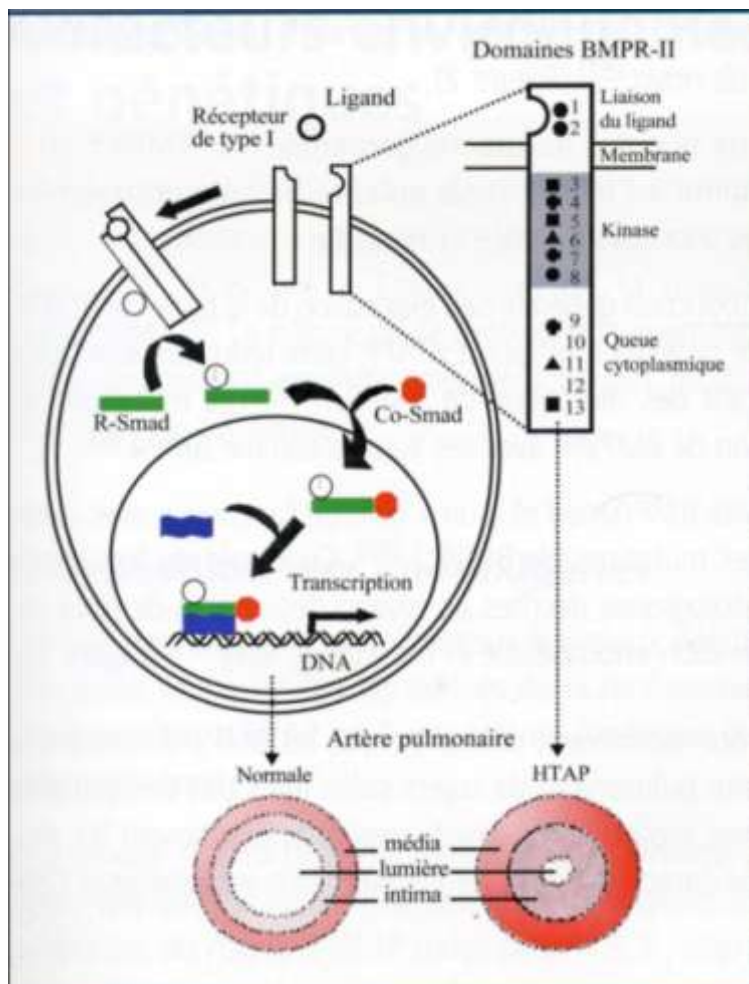
PKG : protéine kinase G

Ca (VOC) : canaux calciques dépendants du voltage

K (Ca,ATP,v) : canaux potassiques (régés par le calcium, l'ATP, le voltage)

#### 4. Le monoxyde d'azote

Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal chimiquement équivalents du groupement guanidine de la L-arginine, d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>), d'autre part. L'autre produit de synthèse, formé de manière stœchiométrique avec le NO, est la L-citrulline (schéma). Cette dernière provient également de la L-arginine, qui est d'abord hydroxylée en N-hydroxy-L-arginine. La réaction de biosynthèse du NO et de la L-citrulline à partir de la L-arginine et de l'O<sub>2</sub> est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NO synthétases (NOS), dont il existe au moins 3 isoformes pour lesquels les ADN complémentaires ont été clonés. Schématiquement, ces trois isoformes, codés par trois gènes distincts localisés sur les chromosomes 7 ; 12 ; 17, diffèrent entre elles par leur localisation cellulaire, leur fonction et leur caractéristique biochimique (schéma).



**Figure 6 : Voie de transduction du TGF-β et localisation de mutations de BMPR-II identifiées chez des patients souffrant d'HTAP.**

Les isoformes présentes dans les cellules endothéliales, d'une part, et les cellules nerveuses, d'autre part, appartiennent à la famille des NOS constitutives, c'est-à-dire celles dont l'expression, normalement présentes à l'état physiologique, permet la synthèse du NO respectivement en tant que médiateur paracrine de la relaxation du muscle lisse vasculaire et en tant que neurotransmetteur. A l'inverse, l'isoforme macrophagique appartient à la famille des NOS inductibles, c'est-à-dire celle dont l'expression, normalement absente à l'état physiologique, ne se manifeste que dans des états pathologiques tel le choc septique induit par les endotoxines bactériennes. La régulation de la synthèse de la NOS inductible se fait au niveau transcriptionnel. En effet, la transcription du gène codant pour la NOS inductible n'est possible que lorsque celui-ci est activé par des facteurs transcriptionnel. Parmi ceux-ci, le facteur nucléaire réglant la synthèse de la chaîne légère kappa des lymphocytes B (nuclear factor kappa B) joue probablement un rôle majeur dans le mécanisme cellulaire relayant l'activation membranaire par des cytokines pro-inflammatoires et la synthèse de novo de la NOS inductible en réponse au stimulus inflammatoire.

Bien que normalement présente dans la cellule (endothéliale ou neurale), l'isoforme constitutive de la NOS n'est pas active en l'absence d'une augmentation transitoire du calcium intracellulaire et de l'activation de la calmoduline qui en résulte. L'activité de la NOS constitutive se traduit par la production d'une faible quantité de NO pendant une brève période. A l'opposé, l'induction du gène codant pour la NOS inductible (normalement absente de la cellule) donne lieu à la synthèse de novo de cette protéine qui, une fois présente, devient continuellement active du fait de sa liaison quasi irréversible à la calmoduline.

Ceci explique la relative indépendance de cette isoforme par rapport au calcium intracellulaire. L'activité de la NOS inductible est responsable d'une production beaucoup plus importante (qui devient cytotoxique aux concentrations atteintes) en comparaison avec la production physiologique du NO provenant de l'activité de la NOS constitutive.

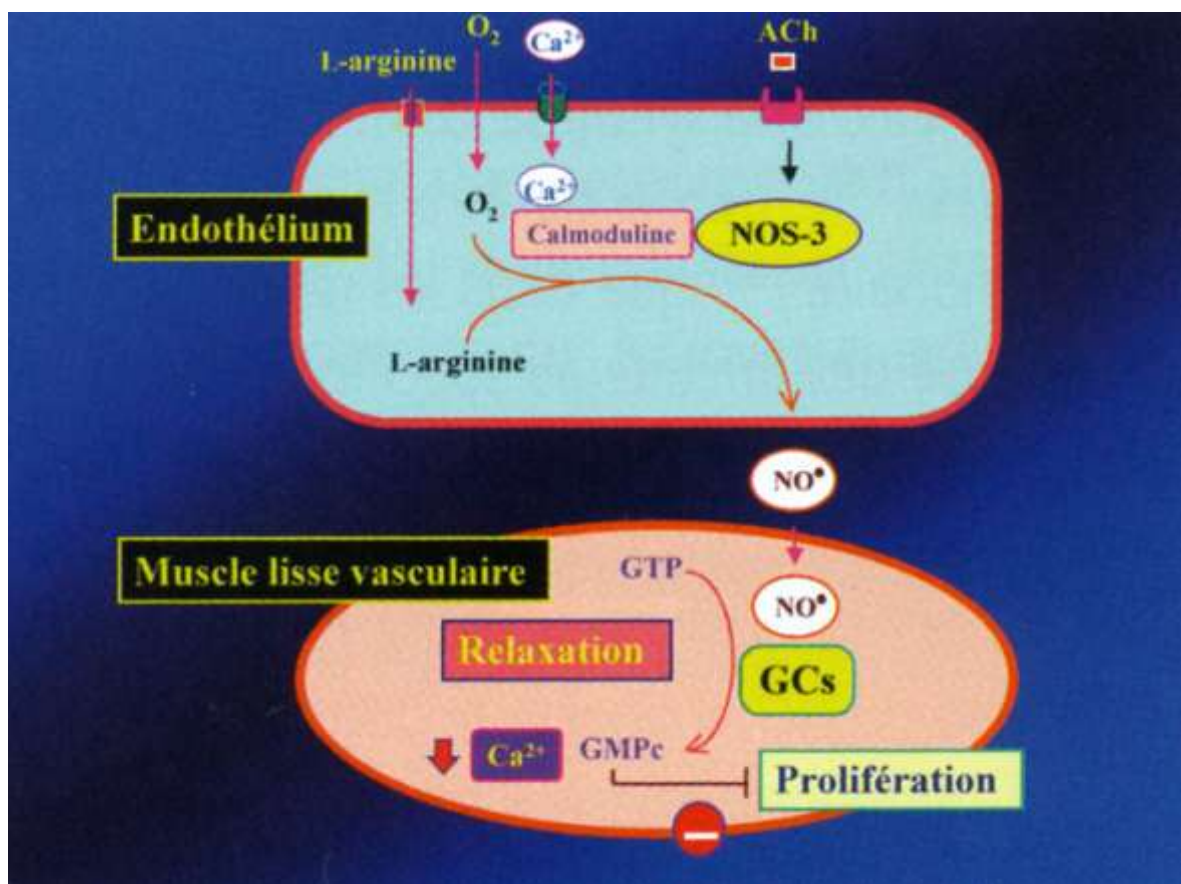
Du fait de sa nature radicalaire, le NO est une molécule extrêmement instable car pouvant être facilement captée par les protéines possédant un groupement hémunique, telle l'hémoglobine, et par l'O<sub>2</sub> et ses dérivés, tel l'anion super oxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Ceci explique la brève durée de vie biologique du NO (de l'ordre de quelques secondes) et son action purement locale, confinée au voisinage immédiat de son lieu de synthèse et de sécrétion.

Il existe des arguments suggérant l'existence d'un tonus vasodilatateur physiologique de base qui pourrait être sous la dépendance d'une synthèse continue du NO, reflétant l'activité de la NOS constitutive endothéliale. Ceci a pu être mis en évidence chez l'homme, aussi bien dans la circulation pulmonaire que dans les réseaux vasculaires systémiques. En effet, l'injection intraveineuse des inhibiteurs spécifiques de la NO synthétase provoque l'augmentation immédiate et significative de la pression artérielle pulmonaire. Etant donné qu'aucun de ces inhibiteurs n'agit directement sur le muscle lisse vasculaire, la seule hypothèse raisonnable pour expliquer cette augmentation de la pression artérielle est que la suppression de la synthèse du NO, d'origine endothéliale par ces inhibiteurs, entraîne l'augmentation du tonus vasodilatateur physiologique dépendant du NO.

Dans un certain nombre d'infections pulmonaires la synthèse du NO est diminuée. En effet, la vasorelaxation dépendante de l'endothélium, relayée par le NO, est diminuée dans l'HTAP expérimentale du rat adulte placé en hypoxie chronique et chez l'homme, aussi bien dans l'HTAP liée à une hypoxie alvéolaire chronique que dans l'HTAP des malformations cardiaques congénitales du syndrome d'Eisenmenger. En tenant compte du fait que l'oxygène

moléculaire est un précurseur indispensable à la synthèse du NO, on conçoit que celle-ci puisse être compromise dans toute affection où existe une hypoxémie chronique, que cette hypoxémie soit secondaire à un trouble de la ventilation alvéolaire ou à des shunt droite-gauche. De plus, comme il est probable que le NO exerce également un effet inhibiteur sur la prolifération et la mitogénèse de différents types cellulaire.

Une diminution chronique de synthèse du NO pourrait vraisemblablement favoriser la prolifération des cellules de l'intima et de la média.



**Figure 7 : Biosynthèse du NO et rôle du GMPC dans la relaxation et l'inhibition de la prolifération du muscle lisse vasculaire pulmonaire.**

ACh : acétylcholine

NOS-3 : NO synthase de type 3

GCs : guanylate cyclas soluble

GTP : guanosine triphosphate

GMPC : guanosine monophosphate cyclique

## 5. Sérotonine

La sérotonine est un neuromédiateur de la famille des indolamines ayant comme précurseur commun un acide aminé, le tryptophane. Ce dernier est transformé en 5-hydroxy-tryptophane puis en 5-hydroxy-tryptamine (5-HT), aussi appelé sérotonine.

De nombreux arguments plaident en faveur de l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie de l'HTAP sévère. Premièrement, il existe une association non fortuite entre l'utilisation de nombreuses molécules, interférant avec la voie de signalisation de la sérotonine, utilisée comme substance anorexigène (comme l'aminorex) et la survenue d'une HTAP sévère chez certains sujets prédisposés. Deuxièmement, les patients porteurs d'une HTAP sévère ont une concentration plasmatique élevée de sérotonine circulante, qui ne se normalise pas après transplantation pulmonaire, suggérant l'existence d'une anomalie intrinsèque et persistante de la production et/ou de l'élimination de la sérotonine.

Troisièmement, on observe une HTAP sévère chez des rats à capuchon fauve dont le défaut génétique de stockage plaquettaire est logiquement associé à une concentration plasmatique accrue de sérotonine. Enfin, de récents résultats expérimentaux soulignent le rôle des transporteurs membranaires de la sérotonine ou mettent en avant l'importance des récepteurs 5-HT<sub>2b</sub> de la sérotonine dans l'HTAP expérimentale et/ou humaine.

L'interaction entre la sérotonine et les cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires peut se faire de deux façons.

Premièrement, par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire dont l'activation déclenche une cascade de réactions intracellulaires aboutissant soit à la vasoconstriction, soit à la prolifération cellulaire. Deuxièmement, la sérotonine peut être transportée à l'intérieur de la cellule par un mécanisme classique de capture classique (pour les cellules cibles) ou de recapture (pour les cellules synthétisant la sérotonine). Les mécanismes de capture ou de recapture nécessitent l'intervention de protéines membranaires appartenant à la famille des

transporteurs des neurotransmetteurs commandés par le gradient de concentration  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ . La surexpression des transporteurs de la sérotonine (5-HT transporteur, 5-HTT) est associée à une hyperplasie des cellules vasculaires pulmonaires des patients porteurs d'une HTAP sévère, suggérant le rôle favorisant des processus mitogénétiques du transport intracellulaire de la sérotonine. Cependant, le rôle de ces transporteurs membranaires dans la vasoconstriction pulmonaire hypoxie chronique, est moins sévère chez des souris dépourvues du gène codant la protéine 5-HTT par rapport aux animaux témoins.

Contrairement aux transporteurs 5-HTT, dont il n'existe qu'un seul type, de multiples récepteurs membranaires de la sérotonine ont été identifiés. Parmi ceux-ci, les récepteurs 5-HTT 2B présentent la particularité de connaître comme ligand, outre la sérotonine, le principal métabolite de la dexflénfluramine. Une récente étude a montré qu'il existe une forte augmentation de l'expression des récepteurs 5-HTT 2b dans les vaisseaux pulmonaires de patients porteurs d'HTAP. Par ailleurs, les signes caractéristiques de l'HTAP sont fortement atténués chez des souris dépourvues du gène codant le récepteur 5-HTT2B. L'ensemble de ces résultats est cohérent avec l'hypothèse d'une anomalie intrinsèque des voies de signalisation concourant à une prolifération cellulaire anormale dans l'HTAP sévère.

La connaissance de ces voies sont aujourd'hui, plus que jamais, nécessaire à cause des retombées thérapeutiques actuelles ou futures comme l'utilisation des analogues de la prostacycline, du monoxyde d'azote et des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type V ou des antagonistes de l'endothéline dans le traitement de l'HTAP.

## 6. Super famille du TGF- $\beta$

Le transforming growth factor (TGF) est un facteur de croissance et de différenciation cellulaire potentiellement impliqué dans le remodelage vasculaire. Des mutations germinales de gènes codant pour des membres de la famille des récepteurs du TGF- $\beta$  tels que BMPR2 (bone morphogenic protein receptor 2), ALK1 (activin receptor-likekinas 1), et dans une moindre mesure endogline ont pu être mises en évidence chez des patients présentant une HTAP évoluant dans un contexte familial mais aussi chez des patients atteints d'HTAP idiopathique apparemment sporadique, une HTAP associée à la prise d'anorexigènes ou compliquant l'évolution d'une maladie de Rendu Osler.

Ces mutations sont à l'origine d'une diminution de fonction des récepteurs du TGF- $\beta$  entraînant une diminution des effets antiprolifératifs des bone morphogenic protein (BMP). Des éléments actuels plaident en faveur du rôle d'une dysfonction des récepteurs du TGF- $\beta$  dans la genèse de l'HTAP par le biais d'une prolifération anormale des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaire pulmonaires. On retrouve des mutations de BMPR2 dans 75% des cas d'HTAP familiales. Il est intéressant de souligner que des mutations de BMPR2 sont également présentes chez 10% à 30% des HTAP apparemment non familiales (idiopathique ou associé à la prise d'anorexigènes), indiquant que certaines HTAP sporadiques sont en fait le premier cas identifié d'une forme familiale ignorée jusque là. De nombreux autres facteurs de croissance sont exprimés dans les poumons de patients atteints d'HTAP et sont potentiellement impliqués dans le développement de la maladie (*VEGF*, *PDGF*, *basic fibroblast growth factor*, *insulin-like growth-factor*, *epidermal growth factor*).

Enfin, des phénomènes inflammatoires pourraient jouer un rôle significatif dans l'introduction ou l'entretien d'une HTAP, en particulier dans des situations cliniques particulières, au premier rang desquelles on retrouve les HTAP associées aux connectivites ou à l'infection par le VIH. Dans ce contexte, certaines cytokines et chemokines semblent jouer un rôle actuellement en cours d'analyse.

## **F- Manifestations cliniques**

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP. Ces manifestations ne traduisent en effet que le retentissement de la maladie sur le cœur droit (cœur pulmonaire chronique) ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente (sclérodermie, cirrhose).

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 générale progressive et souvent négligée, expliquant le fréquent retard de la prise en charge (environ 2 ans entre le début des symptômes et le diagnostique).

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. Des palpitations sont fréquentes à l'effort et peuvent parfois révéler de véritables troubles du rythme cardiaque.

Des hémoptysies peuvent compliquer l'HTAP, elles sont en règle générale minimales, mais nécessitent parfois une embolisation artérielle bronchique chez ces patients. Une dysphonie est parfois observée, témoignant d'une paralysie récurrentielle gauche secondaire à la compression du nerf récurrent par le tronc de l'artère pulmonaire gauche dilatée (syndrome d'Ortner).

La recherche de signes d'insuffisance ventriculaire droite doit être systématique. La turgescence jugulaire, le reflux hépato-jugulaire et les hépatalgies sont les signes les plus fréquents. Des œdèmes des membres inférieurs, une ascite, une anasarque soulignent la sévérité de l'insuffisance cardiaque droite.

L'auscultation cardiaque retrouve un éclat de B2 au foyer pulmonaire (quasi-constant), et un souffle systolique d'insuffisance tricuspide (60% des cas), plus fréquemment retrouvé dans les HTAP liées aux connectivites, en particulier la sclérodermie systémique.

### **III- Les traitements de l'hypertension pulmonaire**

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 innovations thérapeutiques récentes découlent directement de la compréhension des anomalies physiopathologiques de l'HTAP.

#### **A. Les traitements conventionnels**

La limitation des efforts est la première mesure à expliquer au patient souffrant d'HTAP. Tout effort à l'origine d'un essoufflement est contre-indiqué, la dyspnée étant le témoin de l'inéquation entre le débit cardiaque et les besoins en oxygène(28).

Néanmoins, afin d'éviter une sédentarisation excessive qui pourrait être à l'origine d'une fonte musculaire participant à la limitation fonctionnelle, on recommande en général aux patients de limiter leurs efforts en fonction des symptômes ressentis. De même, toute situation qui risque de majorer l'hypoxie est contre indiquée, en particulier les séjours en altitude (le seuil n'est pas défini et dépend de la gravité des patients), les bains chauds doivent être si possible évités car ils induisent une vasodilatation cutanée pouvant diminuer significativement le débit cardiaque. Les vaccinations antigrippales et anti-pneumococciques sont recommandées.

Les diurétiques en association avec le régime sans sel permettent de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base et présence d'œdème des membres inférieurs) mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage mesurées lors des bilans

hémodynamiques ou de constatation échocardiographiques (taille de la veine cave inférieure). Le diurétique le plus souvent prescrit est le furosémide qui peut être associé au spironolactone, les doses peuvent être augmentées si nécessaire jusqu'à 500mg par jour voir plus.

Le traitement anticoagulant diminue la mortalité des sujets atteints d'HTAP, en réduisant les phénomènes de thrombose in situ chez ces patients au débit cardiaque diminué et qui sont sédentaires. Il doit être proposé de manière systématique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication. On utilise le plus fréquemment des anti-vitamines K comme la warfarine, avec comme objectif un INR de 1,5 à 2,5.(29)

Une oxygénothérapie est le plus souvent instaurée chez les patients car l'hypoxémie est la conséquence de la baisse du débit cardiaque entraînant une diminution du transport en oxygène, une augmentation de l'extraction tissulaire et une baisse de la saturation en oxygène du sang mêlé.

Théoriquement, l'hypoxie peut aggraver l'hypertension pulmonaire par augmentation de la vasoconstriction hypoxique, et une oxygénothérapie doit être envisagée chez les patients présentant une hypoxie sévère ( $PaO_2$  inférieure à 55 mm Hg).

Ainsi l'oxygénothérapie peut améliorer la qualité de vie par diminution de la dyspnée et amélioration des capacités fonctionnelles à l'effort. Cependant, l'équipement nécessaire pour l'oxygénothérapie peut limiter la mobilité des patients et représenter une importante contrainte participant au handicap fonctionnel.(29)

On utilise aussi classiquement des vasodilatateurs oraux, en effet leur utilisation est basée sur l'importance des phénomènes de vasoconstriction dans la physiopathologie de l'HTAP. Ceci est renforcé par les résultats d'études histopathologiques rapportant l'existence d'une hypertrophie de la média des artères musculaires dans l'HTAP primitive.

De plus, un syndrome de Raynaud est présent chez 10 à 14% des patients atteints d'HTAP

primitive, suggérant l'existence chez ces patients d'une hypersensibilité anormale des vaisseaux pulmonaires à la vasoconstriction.(30)

Historiquement de nombreux traitements vasodilatateurs ont été proposés dans l'HTAP (pentolamine, diazoxide, hydralazine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), mais avec des résultats controversés.

A l'heure actuelle, seule la nifédipine et le diltiazém restent utilisés dans l'HTAP, à des doses habituellement beaucoup plus élevées que celles utilisées dans d'autres indications.(31)

Le vérapamil n'est pas recommandé du fait de ses effets inotropes négatifs.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec les inhibiteurs calciques sont une hypotension artérielle et surtout des œdèmes des membres inférieurs dont la survenue peut justifier l'association à faible dose de diurétiques.(32)

## **B. Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie grave, potentiellement mortelle. Jusqu'au début des années 90, le traitement médical était symptomatique et reposait sur l'utilisation d'anticoagulants, de diurétiques et de vasodilatateurs tels que les inhibiteurs calciques. La survie médiane était alors de 2,8 ans.

Une meilleure compréhension de la pathogenèse de l'HTAP a réorienté le traitement médical vers l'évaluation d'agents capables de contrer les effets vasoproliférateurs et d'induire une régression de l'hypertrophie vasculaire pulmonaire ainsi qu'un remodelage.

### **a. Les intraveineuses de prostacycline**

La prostacycline ou prostaglandine I<sub>2</sub>, est reconnue comme l'un des vasodilatateurs pulmonaires les plus puissants, agissant par le biais d'une activation de l'adénylate cyclase et d'une augmentation de l'AMP cyclique, il inhibe également l'agrégation plaquettaire et la prolifération du muscle lisse.

Il entraîne une réduction des métabolites urinaires de la PgI<sub>2</sub> et de l'expression de la PgI<sub>2</sub>-synthétase dans l'artère pulmonaire qui a été clairement démontrée dans l'HTAP et sous-tend l'utilisation thérapeutique de la prostacycline.(33)

L'époprosténol est une prostacycline qui ne peut être administrée que par voie intraveineuse continue du fait de sa demi-vie très courte dans la circulation. Son administration nécessite donc une mise en place d'une voie veineuse centrale à demeure avec le risque infectieux inhérent à ce type d'appareillage.

Cet accès veineux est en général obtenu par l'insertion d'un cathéter tunnelisé de type Hickman® ou Groshong ® dans une veine sous-clavière ou jugulaire interne. L'époprosténol est administré en continu par une pompe portable dont les patients changent le réservoir deux fois par jour.

Ils bénéficient donc d'une éducation parfaite pour la programmation des pompes, le respect des règles d'hygiène, la manipulation, la préparation et le changement du soluté de perfusion.

Le traitement par époprosténol entraîne des effets secondaires très fréquents comme des douleurs aux mâchoires, des céphalées, des diarrhées, des bouffées de chaleur, des douleurs des membres inférieurs et parfois les nausées et les vomissements. Ces effets secondaires sont en général modérés et doses-dépendants. Des complications plus sérieuses peuvent survenir et sont en générale liées au système de perfusion, principalement des infections liées au cathéter ou des thromboses sur cathéter. L'incidence des infections liées au cathéter se situe entre 0,1 et 0,4 patient par année.

Le traitement par injection intraveineuse continue d'époprosténol améliore les capacités à l'effort, l'hémodynamique et la survie de la plupart des patients ayant une HTAP de classe III ou IV de la NYHA.

Malgré ces résultats très encourageants, ce traitement est loin d'être idéal dans l'HTAP car il reste compliqué, inconfortable pour les patients et très couteux (150 000 à 200 000 euros par an).(34)

L'efficacité de l'époprosténol a stimulé le développement d'autres vasodilatateurs pulmonaires aussi efficaces, de meilleur marché, et plus aisés à administrer. Trois analogues plus stables de la prostacycline ont été étudiés chez les patients atteints d'HTAP.

## **b. Les analogues de la prostacycline**

### **a. Le tréprostinil sous-cutané**

Le tréprostinil, également appelé UT-15 et uniprost, est un analogue de la prostacycline, stable à température ambiante, avec une demi-vie plus longue (45 à 180 minutes selon la voie d'administration), qui convient pour l'usage intraveineux et sous-cutané. Il est présenté en flacon de 20 ml à raison de 1,2, 5 et 10 mg/ml. Des effets hémodynamiques aigus similaires ont été démontrés avec le tréprostinil intraveineux et l'éproprostol chez des patients présentant une HTAP primitive, le tréprostinil étant moins puissant en mg/kg. Des effets similaires ont été rapportés pour le tréprostinil administré en sous-cutané.

Une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, comparant les effets du placebo et du tréprostinil sous-cutané en continu, a enrôlé 470 patients en classe NYHA II à IV qui présentaient une HTAP primitive ou liée à une cardiopathie congénitale ou à une connectivite. Elle montre une amélioration significative de la capacité à l'effort, de la classe fonctionnelle, de l'hémodynamique et de la qualité de vie. A 12 semaines, la différence médiane en distance parcourue en 6 minutes entre les deux groupes était de 16 mètres.

En pratique, l'administration sous-cutanée requiert de petits cathéters sous cutané et des pompes pour micro-infusion similaires à celles utilisées pour l'administration d'insuline chez les patients diabétiques.

Le traitement est initié avec une dose de 1,25 ng/kg/min, cette dose est progressivement augmentée, jusqu'au 10-20 ng/kg/min en moyenne à 3 mois.

L'effet secondaire le plus fréquent attribué au tréprostinil est une douleur et une rougeur au site d'injection (85%), ce genre d'effet a entraîné l'arrêt prématuré du médicament chez 8% des patients et empêché l'utilisation de doses efficaces. Il semble cependant que l'intensité de la douleur soit indépendante de la dose administrée. Les autres effets secondaires mineurs sont similaires à ceux décrits pour l'époprosténol : diarrhée, douleur des mâchoires, bouffée de chaleur et œdème des membres inférieurs.

Une transition de l'époprosténol intraveineux au tréprostinil sous-cutané est possible chez les patients présentant des complications de l'administration intraveineuse susceptible de mettre leur vie en danger. La transition est obtenue en 21 à 96 heures, sans effet indésirable grave et sans altération de l'amélioration clinique obtenue sous époprosténol intraveineux. La dose moyenne d'époprosténol avant transition était de 27ng/kg/min et la dose moyenne de tréprostinil après achèvement de la transition était de 22ng/kg/min. Cette transition ne peut être réalisée que chez des patients bien contrôlés par la prostacycline et étant revenus, sous traitement, en classe fonctionnelle II.(35)

## **b. L'Iloprost inhalé**

L'iloprost est un analogue stable de la prostaglandine qui convient pour l'usage intraveineux et inhalé. Il est présenté en flacon de 50µg dans 0,5 ml. L'iloprost semble aussi efficace que l'époprosténol lorsqu'il est administré en intraveineux.(36)

La prostacycline et l'iloprost inhalés ont été testés dans le but de dilater sélectivement les vaisseaux pulmonaires de préférence dans des zones bien ventilées.

Une inhalation unique d'iloprost peut induire une diminution de 10 à 20% de la pression artérielle pulmonaire moyenne qui dure entre 30 et 90 minutes. Cette courte durée d'action requiert des inhalations fréquentes (6 à 12 fois par jour) afin d'obtenir un effet persistant lors d'une administration à long terme.(37)

Dans une étude non contrôlée de 3 mois chez 19 patients présentant diverses formes d'HTAP grave, une amélioration de la capacité fonctionnelle a été démontrée pour une dose de 50 à 200 µg par jour.(38) Ces résultats ont été confirmés par une étude non contrôlée de 12 mois sur 25 patients avec une HTAP primitive traité par iloprost inhalé 100 à 150 µg par jour, qui ont présenté une amélioration hémodynamique et fonctionnelle.(38)

Aucune augmentation de la dose ne semble nécessaire pour maintenir les effets thérapeutiques.

Une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a comparé les effets de l'iloprost inhalé à ceux d'un placebo chez 230 patients en classe NYHA III et IV présentant une HTAP primitive ou liée à une connectivite, ou une hypertension pulmonaire chronique d'origine thromboembolique.

L'iloprost, à une concentration de 10µg/ml, était administré grâce à un nébulisateur particulier (Halolite®), de manière pulsée, au début de l'inspiration dans le but de limiter la déperdition et contrôler la dose inhalée. Une dose de 2,5 ou 5 µg à la bouche était administrée 6 à 9 fois par jour et la doses moyenne quotidienne était de 37,5 µg/jour ou

0,37ng/kg/min.

A 12 semaines, le but premier de l'étude, était de mettre en évidence une amélioration de la classe NYHA III et IV combinée à au moins 10% d'amélioration de la distance de marche de 6 min et l'absence de détérioration clinique ou de décès, était atteint chez 16,8% des patients traités par iloprost et chez 4,9 % des patients traités par placebo. Il n'y avait pas de différence en fonction de l'étiologie de l'HTAP ou de la classe NYHA.

Le traitement améliorait également significativement la classe NYHA, l'indice de dyspnée et la qualité de vie. L'effet du traitement sur le test de marche était de 36,4 m pour tous les patients et de 57 m pour les HTAP primitives, en faveur de l'iloprost.(39)

Les effets secondaires consistaient en une toux, des maux de tête, des bouffées de chaleur et des douleurs des mâchoires.

La limitation principale de ce mode d'administration est la brièveté des effets nécessitant des inhalations répétitives jusque 12 fois par jour, chacune durant de 4 à 15 minutes en fonction du nébulisateur utilisé. L'utilisation d'un nébulisateur ultrasonique comme le multisonic compact® de Schill permet de réduire le temps d'aérosolisation pour des effets hémodynamique comparables.(40)

Une transition de l'époprosténol intraveineux à l'iloprost inhalé a été tentée chez des patients présentant des complications de l'administration intraveineuse susceptible de mettre leur vie en danger. L'époprosténol intraveineux était progressivement diminué à raison de 1ng/kg/min toutes les 3 à 10 heures, pendant que l'iloprost était inhalé à répétition, 150 à 300 µg/jour en 6 à 18 inhalations. L'iloprost inhalé réduisait la pression artérielle pulmonaire et augmentait le débit cardiaque pour une vingtaine de minutes. Cependant le nouveau traitement ne pouvait être poursuivi en raison de l'apparition de signes de défaillance cardiaque droite chez tous les patients.

### **c. Le Béraprost per os**

Le Béraprost est le premier analogue de la prostacycline oralement actif. Il est rapidement absorbé dans des conditions de jeûne, le pic de concentration est atteint après 30 minutes et la demi-vie est de 35 à 40 minutes. En cas de prise postprandiale, la demi-vie est plus prolongée, mais reste relativement courte et nécessite au moins 4 prises par jour.

L'administration orale en aigu et à petites doses (20 à 40 mg chez l'adulte) induit une diminution des résistances vasculaires pulmonaire de l'ordre de 20%, avec un effet maximal dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration, et qui dure jusqu'à 1 heure et demi chez certains patients.(41)

Une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, a rapporté les effets du Béraprost comparé au placebo chez 130 patients en classe NYHA II et III présentant une HTAP primitive ou liée à une connectivite ou à une infection au VIH ou à une hypertension portale.(42)

Les effets du Béraprost étaient une augmentation au test de marche de 6 minutes de 25 mètres, accompagnée d'une réduction de l'indice de dyspnée. Ces effets étaient uniquement observés chez les patients présentant une HTAP primitive. L'amélioration de l'hémodynamique et de la classe NYHA n'était pas significative.

Les effets secondaires étaient prédominants pendant la phase initiale d'augmentation de la dose puis s'estompaient progressivement. Ils consistaient en des maux de tête, des bouffées de chaleur, une douleur des mâchoires, un épisode diarrhéique, des douleurs au niveau des membres inférieurs et des nausées et survenaient généralement 1 à 2 heures après la prise du médicament.

A l'heure actuelle, on considère qu'un patient en classe NYHA IV sous traitement conventionnel maximal est incontestablement un candidat à un traitement par époprosténol intraveineux.

Pour les autres patients, le tréprostinil inhalé et le béraprost per os ont démontré leur efficacité pour améliorer le test de marche, les symptômes et l'hémodynamique.

Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements sera donc probablement dépendant de la simplicité d'administration, des souhaits du patient de l'expérience du centre de référence, du profil des effets secondaires du médicament chez le patient en question, du coût des nouveaux agents, de la gravité et de l'étiologie des maladies.

Actuellement, seul l'époprosténol est enregistré en Europe et aux Etats-Unies dans l'HTAP primitive et secondaire à une sclérodermie en stade fonctionnel III et IV (en France, l'époprosténol n'est indiqué que dans l'HTAP primitive).

Le tréprostinil a reçu un avis favorable pour les HTAP en classe fonctionnel II, III, IV aux Etats-Unis. En Europe, le béraprost, l'iloprost et le tréprostinil sont actuellement en cours d'évaluation par les Autorités de Santé.

### **c. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline**

L'endothéline joue un rôle important dans de nombreuses situations pathologiques incluant l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et l'HTAP associées aux maladies de système (connectivites).

L'inhibition de l'activité de l'endothéline par blocage des récepteurs constitue une nouvelle approche originale et efficace pour le traitement de ces patients.

Le bosentan est le premier inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, actif par voie orale, qui a été mis sur le marché aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement de l'HTAP.

Le Bosentan est un antagoniste mixte des récepteur ET-A et ET-B, actif par voie orale. Deux essais randomisés versus placebo ont évalué l'efficacité du bosentan chez des patient présentant une HTAP idiopathique ou liée à la sclérodermie.(43)

Dans la première étude, après 12 semaines, une amélioration de la distance de marche (+76 m) et des paramètres hémodynamiques (diminution de la PAP moyenne et augmentation du débit cardiaque) était observée chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA.(43).

La seconde étude a permis de confirmer le bénéfice du bosentan chez les sujets en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA et a mis évidence un allongement de la période allant jusqu'à la dégradation clinique (définie comme la survenue d'un décès, d'une transplantation pulmonaire, d'une hospitalisation, d'une aggravation nécessitant l'arrêt du traitement ou de la nécessité de débuter un traitement par époprosténol).

Dans cette étude, le bosentan était débuté à la doses de 62,5mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis augmenté à la dose de 125mg ou de 250mg deux fois par jour. Ce travail n'a pas mis en évidence de relation effet-doses. Par contre, une élévation des transaminases à plus de 8 fois la normale a été observée chez 3% des patients traités à la dose de 125mg deux fois par jour et de 7 % des patients traités à la doses de 250mg deux fois par jour.(44)

Le traitement par bosentan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale. Un dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant le début du traitement, 2 semaines après un changement de dose et tous les mois une fois la dose d'entretien atteinte. En cas d'augmentation des transaminases, une interruption temporaire ou définitive du traitement est nécessaire. Une étude récente a montré une amélioration de la survie à 12 et 24 mois chez les patients atteints d'HTAP idiopathique traité par bosentan en première intention.(45)

#### **d. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5**

Les cellules contractiles des artères pulmonaires contiennent principalement des phosphodiesterase de types 3, 4 et 5. Les phosphodiesterases de types 5 sont spécifiques de la guanosine monophosphate cyclique (GMPC) et peuvent être inhibées, favorisant ainsi la vasodilatation.

Les inhibiteurs des phosphodiesterase de type 5 tels que le sildénafil ont un effet vasodilatateur pulmonaire démontré en cas d'HTAP idiopathique ou secondaire à une fibrose pulmonaire. Le sildénafil a comme intérêt l'administration par voie orale (3 prises quotidiennes) et sa bonne tolérance, en particulier hépatique.

Des équipes ont rapporté un possible effet au long cours d'un traitement prolongé par le sildénafil.(46) Une étude randomisée contre placebo a analysé l'efficacité du sildénafil chez 278 patients en classe fonctionnelle II et III. Les résultats préliminaires de cette étude ont mis en évidence une amélioration de la distance parcourue lors du test de marche (+50m) après 12 semaines de traitement sans effet dose-réponse (efficacité comparable pour les patients traités à la doses de 20, 40,80 mg, 3 fois par jour).

Les résultats de cette étude semblent suggérer un maintien de l'efficacité du traitement au long cours. Le sildénafil à été approuvé comme traitement de l'HTAP aux Etats-Unis et en Europe.

### **C. Les traitements non médicamenteux**

Les traitements par prostacycline et antagoniste des récepteurs de l'endothéline permettent d'améliorer les symptômes, la capacité d'effort et la qualité de vie des patients souffrant d'HTP. De plus, l'administration par perfusion intraveineuse continue de prostacycline prolonge la survie dans les formes graves d'HTP primitive, allant jusqu'à doubler l'espérance de vie moyenne.(47)

Cependant, d'importantes contraintes médicales, techniques et économiques peuvent limiter l'application de ces traitements. La plupart des prostacyclines nécessite un appareillage complexe d'administration (par perfusion ou inhalation) pouvant exposer le patient à des effets indésirables sérieux.(47) Ces traitements sont extrêmement coûteux (de l'ordre de 50 000 à 150 000 euros par patient et par an) et leur disponibilité variable en fonction des pays.

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la chirurgie et de l'immunologie, la transplantation cardio-pulmonaire puis pulmonaire s'est historiquement imposée comme le traitement de choix des formes graves d'HTP, la prostacycline étant alors réservée aux patients en attente de greffe. Cependant, ce traitement chirurgical particulièrement lourd ne peut être proposé qu'à un petit nombre de patients souffrant d'HTP, vu le manque de donneur.(48)

L'atrioseptostomie constitue une autre alternative thérapeutique palliative interventionnelle. Il s'agit d'une procédure de cardiologie qui permet d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie des formes graves d'HTP.

### **a. L'atrioseptostomie**

L'atrioseptostomie consiste à créer une communication intracardiaque à l'étage auriculaire. L'objectif principal est de diminuer le volume du cœur droit, soumis à un excès de charge provoqué par l'élévation des résistances pulmonaires.

La création d'un shunt droite-gauche entraîne une diminution de pression de l'oreillette droite, une augmentation du débit systémique et, à plus long terme, une diminution de la tension de paroi du ventricule droit. Ces modifications physiologiques sont associées à une amélioration des signes et symptômes de surcharge ventriculaire droite. Les effets favorables sur la rétention hydrosodée pourrait s'expliquer par une moins grande activation neuro-humorale et une diminution de la pression veineuse rénale. Malgré la désaturation artérielle induite par le shunt, le transport en oxygène est amélioré. A plus long terme, l'atrioseptostomie pourrait jouer un rôle favorable dans la préservation de la fonction ventriculaire droite.(49)

Initialement chirurgicale et destinée à soulager les cardiopathies congénitales, l'atrioseptostomie a bénéficié des progrès de la cardiologie interventionnelle. Elle se pratique aujourd'hui sous anesthésie locale par voie endovasculaire fémorale. La technique la plus couramment utilisée est de perforer le septum inter-auriculaire à l'aide d'une aiguille de brokenbrough positionnée dans l'oreillette droite au niveau du foramen ovale. Un cathéter est avancé à travers la septostomie dans l'oreillette gauche, afin d'y introduire un guide métallique. L'orifice est élargi grâce à un ballonnet gonflé à travers le septum interauriculaire. La procédure de dilatation est répétée de manière graduelle, par des ballonnets de diamètre croissant. A chaque étape, la pression auriculaire droite et gauche ainsi que les gaz du sang sont mesurés. La procédure est interrompue lorsque la saturation artérielle en oxygène chute

de 10% par rapport à sa valeur de base, tandis que la pression auriculaire gauche est maintenue en dessous de 16mmHg.

De façon immédiate il y a une amélioration sur le plan hémodynamique, l'atrioseptostomie provoque une chute de la pression auriculaire droite (26%), de la SaO<sub>2</sub> (10%) et une augmentation du débit cardiaque (38%), sans modification importante de la pression artérielle pulmonaire moyenne (-5%) ou de la pression systémique.

Sur le long terme l'amélioration des symptômes et de la capacité fonctionnelle peuvent être spectaculaires. Dans plus de la moitié des cas, on assiste à la disparition des signes d'insuffisance cardiaque droite, des syncopes et des douleurs précordiales.

La mortalité à court terme (1<sup>er</sup> semaine) est élevée, atteignant 14%. L'hypoxémie réfractaire et la défaillance ventriculaire droite sont les causes principales de mortalité précoce. L'atrioseptostomie est donc une procédure lourde et risquée, dont il convient d'évaluer attentivement le risque pour chaque patient.(50)

## **b. La transplantation**

La transplantation pulmonaire est un traitement efficace dans une grande variété d'affections pulmonaires terminales, en ce qu'elle permet d'améliorer la survie et la qualité de vie. La place de la transplantation dans le traitement de l'HTP a cependant changé pour trois raisons principales : le manque croissant de donneurs par rapport aux receveurs potentiels, l'apport de nouveaux traitements médicamenteux, les mauvais résultats à long terme de la transplantation dans l'HTP.

On observe une augmentation du délai d'attente, qui peut atteindre 2 ans après inscription sur les listes, ainsi que de la mortalité des patients inscrits. La prostacycline a constitué un progrès thérapeutique majeur dans les formes graves : l'administration de prostacycline par voie intraveineuse dans l'HTP primitive grave permet non seulement de doubler les chances d'être transplanté, mais aussi d'éviter la greffe pour près de 70% des patients.

Dès lors, malgré l'augmentation de procédure réalisée chaque année, la proportion de patients transplantés pour HTP est passée de 12,5% en 1991 à 3,8% en 2001. Bien qu'ayant perdu sa place en première ligne dans la stratégie thérapeutique de l'HTP, la transplantation reste le seul recours en cas d'échec du traitement médicamenteux.

La difficulté principale est de déterminer le moment opportun pour référer un patient à un centre de transplantation. Une enquête illustre cette difficulté en montrant une grande diversité des pratiques d'équipes expérimentées, tant en termes de critères objectifs d'inscription que de choix de la technique de transplantation.(51)

La majorité des centres interrogés (57%) estime que la transplantation ne doit être envisagée que pour les patients restant en NYHA III-IV après 3 mois de traitement par époprosténol. Pratiquement tous les centres basent leur décision d'inscription en liste d'attente sur les résultats de tests non invasifs, telle l'écographie ou l'épreuve d'effort. En effet, la distance de marche parcourue en 6 minutes est un test à haute valeur pronostique qui représente en outre l'avantage d'être facile à réaliser et reproductible.

Une évaluation complète doit être réalisée préalablement à l'inscription sur une liste d'attente de greffe afin d'identifier des contre-indications potentielles. Les recommandations actuelles pour la transplantation dans l'HTP sont reprises dans les tableaux ci-après.

#### **Indications**

● NYHA III-IV persistant (malgré 3 mois de traitement médical optimal)

● Distance de marche de 6' < 332 m

■ Symptômes graves et non contrôlés :

- Syncopes
- Hémoptysies
- Insuffisance cardiaque droite

■ Indices hémodynamiques utiles :

- Index cardiaque < 2 l/min/m<sup>2</sup>
- Pression auriculaire droite > 15 mmHg
- Pression pulmonaire moyenne > 55 mmHg
- Saturation veineuse en oxygène < 60 %

■ Limites d'âge selon la technique

- Greffe unipulmonaire < 65 ans
- Greffe bipulmonaire < 60 ans
- Greffe cardiopulmonaire < 55 ans

#### **Contre-indications absolues**

- Infection par le VIH
- Cancer < 2 ans avec exceptions
- Antigène HBS positif
- Hépatite C (si atteinte hépatique démontrée par biopsie)
- Toxicomanie active (y compris tabac et alcool)
- Autre atteinte organique irréversible
- Problème psychosocial non traité

#### **Contre-indications relatives**

- Ostéoporose symptomatique
- Traitement par corticostéroïdes > 20 mg/j
- Obésité ou cachexie (body mass index < 70 % ou > 130 % de la normale)
- Colonisation bactérienne ou fongique sans infection active
- Maladie systémique associée à une atteinte d'un autre organe
- Autre atteinte organique significative

**Figure 8 : Les recommandations actuelles pour la transplantation dans l'HTP**

Trois techniques opératoires sont généralement proposées pour traiter l’HTP : la transplantation cardio-pulmonaire, uni ou bi pulmonaire. Chacune de ces techniques présentes des avantages et des inconvénients, repris dans le tableau ci-dessous.

**Figure 9 : avantages et des inconvénients des trois techniques opératoires.**

|            | Unipulmonaire                                                                                                                                                                                                         | Bipulmonaire                                                                                                                                                  | Cardiopulmonaire                                                                                                                        |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pour       | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Facilité technique</li> <li>● Morbidité réduite</li> <li>● Large pool de donneurs</li> <li>● Suites postopératoires plus difficiles (respiratoires, infectieuses)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Postopératoire aisé</li> <li>● Protège de la bronchiolite oblitérante</li> <li>● Délai d’attente réduit ?</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Postopératoire aisé</li> <li>● Facilité technique</li> <li>● Moins de complications</li> </ul> |
| Contre     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Complications du greffon plus difficiles à contrôler</li> </ul>                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Difficulté technique</li> <li>● Ischémie du 2<sup>e</sup> greffon</li> </ul>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Donneurs rares</li> <li>● Risque de maladie coronaire du greffon</li> </ul>                    |
| Indication | HTAP secondaire à la fibrose ou l’emphysème                                                                                                                                                                           | HTAP primitive ou associée (cardiopathies exclues)                                                                                                            | HTAP associée aux cardiopathies congénitales complexes                                                                                  |

Il n'existe aucune étude randomisée permettant de déterminer la meilleure technique de greffe dans l'HTP.

Si la qualité de vie et la survie après la greffe sont nettement améliorées, les complications sont fréquentes. La plupart d'entre elles sont liées aux difficultés à maintenir l'équilibre entre le bénéfice et le risque des traitements immunosuppresseurs. Ces derniers protègent du rejet aigu, mais prédisposent aux infections et à certains cancers. Quelle que soit la technique utilisée, la cause principale de morbidité et de mortalité à long terme est la bronchiolite oblitérante, qui est une forme de rejet chronique contre lequel aucun traitement ne paraît efficace. (52)

## **D. Les recommandations actuelles de traitement.**

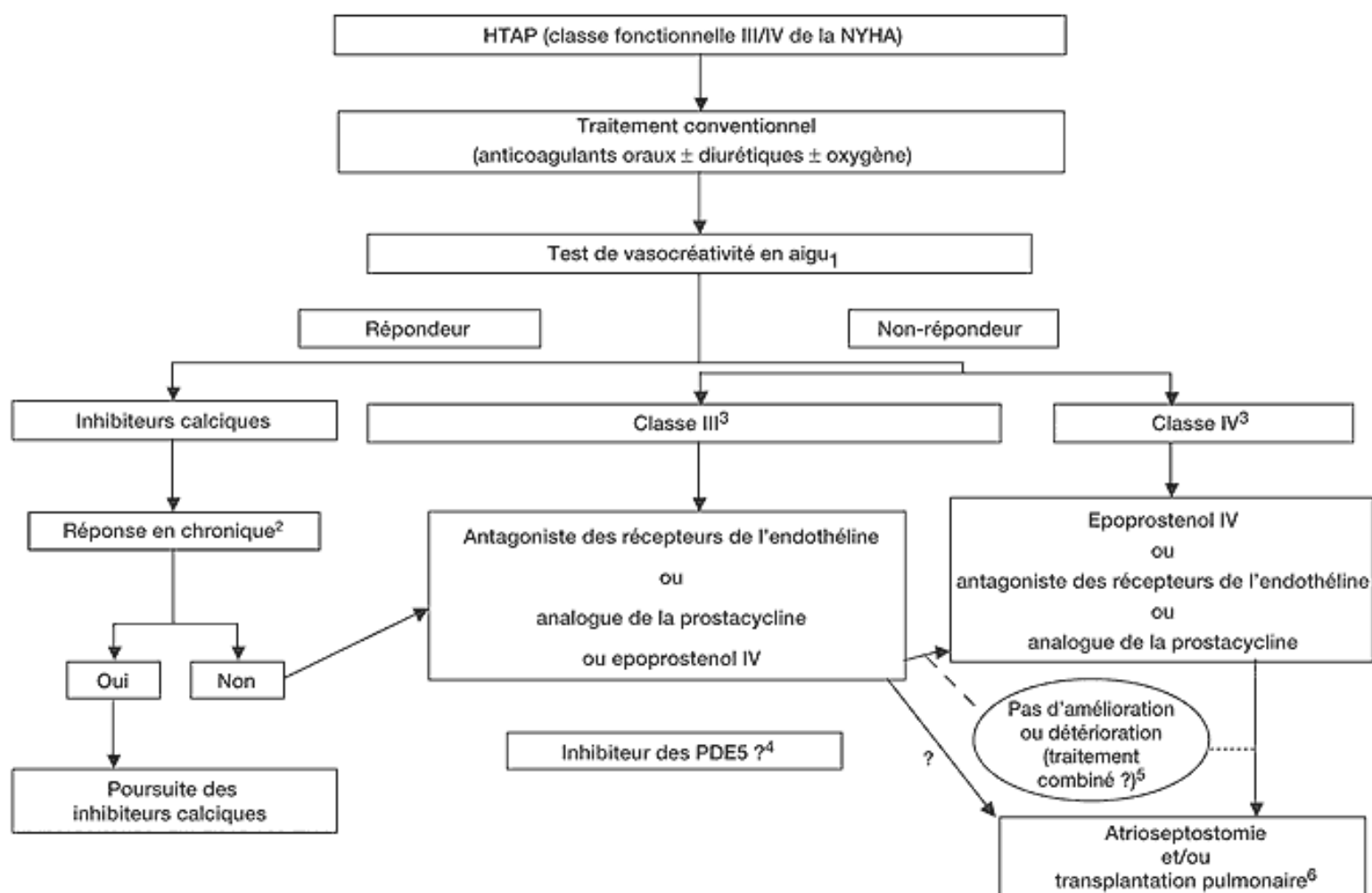
Le nombre croissant de traitements mis à disposition du médecin ou en cours de développement constitue une avancée thérapeutique majeure. La diversité même de ces traitements nécessite cependant l'utilisation de grades de recommandation de A à C, basés sur des niveaux de preuve d'efficacité, de façon similaire à ce qui a été proposé dans d'autres maladies.

**Figure 10 : recommandations actuelles de traitement.**

| Traitement                                          | Mode d'administration | Principaux inconvénients | Niveaux de recommandation* | Enregistrement  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>Prostacycline et analogues</b>                   |                       |                          |                            |                 |
| Epoprosténol                                        | IV (continu)          | Infections veineuses     | A                          | US, Europe, Jap |
| Tréprostinil                                        | SC (continu)          | Douleur locale           | B                          | US, Europe      |
| Iloprost                                            | Inhalé (6-9 x/j)      | Syncope, compliance      | B                          | US, Europe      |
| Béraprost                                           | Oral (4/j)            | Rougeurs, céphalées      | B                          | Japon           |
| <b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b> |                       |                          |                            |                 |
| Bosentan                                            | Oral (2/j)            | Augm. Enz. Hépatiques    | A                          | US, Europe      |
| Ambrisentan                                         | Oral (1/j)            | Augm. Enz. hépatiques    | -                          | US, Europe      |
| <b>Autres</b>                                       |                       |                          |                            |                 |
| Sildénafil                                          | Oral (3/j)            | Problèmes oculaires      | C                          | US, Europe      |
| L-arginine                                          | Oral (2/j)            | -                        | -                          | -               |

Dans l'HTP, certains traitements sont utilisés en pratique clinique depuis de nombreuses années, sans preuve solide, puisque aucun essai contrôlé randomisé n'a pu les évaluer. Cela concerne le traitement médical par anticoagulants et les inhibiteurs calciques, l'atrioseptostomie et la transplantation pulmonaire. Pour ces thérapeutiques, dont la plupart sont utiles, voire indispensables, le niveau de recommandation est cependant faible, faute de preuve (grade c).

Cet algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTP est assez largement accepté pour les patients de classe fonctionnelle III et IV de la NYHA, alors qu'il existe peu de données pour les patients en classe fonctionnelle I ou II.(53)



**Figure 11 : algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTP**

Ainsi les patients de classe fonctionnelle NYHA III et IV commencent par le traitement conventionnel constitué anticoagulant, de diurétique et d'une oxygénothérapie.

Pour déterminer la suite du traitement un test de vasoréactivité doit être réalisé :  
Si le patient est répondeur un traitement va être initié avec des inhibiteurs calciques, et tant que la réponse aux médicaments est bonne l'on continue ainsi. Lorsque la réponse diminue l'on passe alors aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou aux analogues de la prostacycline.

On peut aussi utiliser les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 pour améliorer les signes cliniques.

Lorsque le patient est non-répondeur au test de vasoréactivité le traitement se fera par utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou des analogues de la prostacycline, seuls les patients en classe III pourront avoir des inhibiteurs de PDE5 car ils sont considérés comme insuffisants en classe IV.

Si les traitements sont inefficaces, la dernière ligne de traitement sera la transplantation pulmonaire ou l'atrioseptostomie

## **IV- Evaluation de l'efficacité sur un groupe de personnes de plus de 70 ans**

### **A- Introduction**

Durant ma 5<sup>ème</sup> année de formation en pharmacie j'ai réalisé un stage dans le service de pneumologie EST de l'hôpital Laennec à Saint Herblain. Il s'agit du plus important centre de compétence de la partie ouest de la France pour l'hypertension pulmonaire.

L'HTP est une maladie qui a un lourd retentissement sur la vie des patients. En effet les symptômes de la maladie entraînent une perte d'autonomie car les patients sont très rapidement dyspnéiques, et sont souvent sous oxygénothérapie ce qui limite leurs déplacements.

De plus certains traitements ne peuvent être administrés qu'au sein d'un hôpital, d'autres se font par aérosol, ce qui entraîne une immobilisation lors de l'administration des médicaments. Enfin la prise en charge des patients atteints d'HTP est multidisciplinaire, ce qui entraîne des coûts de traitement très élevés.

L'ensemble de ces facteurs m'ont fait m'interroger sur les bénéfices des patients au vu des contraintes engendrées par le traitement.

A partir de 70 ans les bénéfices du traitement sont-ils diminués face aux inconvénients ?

Ce travail a pour but, à partir d'une cohorte de patients suivis au centre hospitalier de Nantes, d'évaluer l'efficacité en terme de rapport bénéfice/inconvénients du traitement de l'hypertension pulmonaire chez les patients de plus de soixante dix ans.

## **B- Les critères de sélection de l'échantillon**

Le premier des critères est l'âge, le bénéfice du traitement est-il équivalent, pour les patients les plus âgés, à celui observé chez les patients jeunes ?

Le second critère est la classe NYHA à laquelle appartiennent les patients, en effet les patients en classe fonctionnelle I sont peu diagnostiqués et peu traités, c'est pour cette raison que seul les patients en classe NYHA allant de II à IV seront étudiés.

Le troisième critère est basé sur l'accessibilité des dossiers. Pour une question pratique seuls les dossiers des patients pris en charge par le service de pneumologie Est de l'hôpital Laennec seront étudiés. Cet échantillon n'ayant pas un nombre de patients suffisant, nous ne pourrons dégager qu'une tendance qui restera à confirmer par une étude avec une cohorte de patients plus importante.

## **C- Les critères principaux de jugement de l'efficacité**

Les critères utilisés lors de l'étude sont :

1. L'efficacité sur la classe fonctionnelle NYHA. Une baisse de classe pourra être observée en cas d'efficacité des traitements.
2. L'efficacité sur la dyspnée. Ceci par l'utilisation de l'échelle de Borg.
3. Le test de marche à six minutes. Il permet de déterminer s'il y a amélioration de l'état général du patient après la mise en place du traitement.
4. L'efficacité sur la survie des patients.
5. Les paramètres biologiques. Dosage d'un facteur sanguin important qui permet de déterminer s'il y a une souffrance cardiaque ou non : le PRO-BNP

## **D- Etude d'évaluation de l'efficacité des traitements chez les patients**

Lors de cette évaluation, j'ai étudié les dossiers de 20 patients qui ont été traités au sein de l'hôpital Laennec à Nantes.

### **1. L'efficacité sur la classe NYHA**

La classification NYHA est basée sur les signes cliniques et le ressenti des patients et permet ainsi de définir 4 classes qui sont les suivantes :

|     |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, thoracique ou de malaise.                                                                      |
| II  | Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; l'inconfort au repos, mais des activités physiques sans de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.                                     |
| III | 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. |
| IV  | 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.                                    |

(54)

La répartition des patients de l'échantillon est représentée dans le tableau suivant :

|            | Nombre de patients |
|------------|--------------------|
| Classe I   | 0                  |
| Classe II  | 5                  |
| Classe III | 12                 |
| Classe IV  | 3                  |

Dans le cas de l'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle Pulmonaire, les patients devraient voir leur symptôme s'améliorer et ainsi baisser de classe NYHA.

Or, comme nous pouvons le remarquer dans le tableau suivant les patients n'améliorent pas leur classe. En effet nous remarquons que l'état de la plupart des patients s'aggrave ou qu'ils ne changent pas de classe.

Lors de l'étude, 3 des 5 patients qui étaient en classe II sont restés en classe II et ceci pendant une période de plus de 3 ans, les 2 autres patients ont été remplacés par des patients pour qui le traitement a été bénéfique et sont passés de la classe III à la classe II NYHA

|            | Nombre de patients |
|------------|--------------------|
| Classe I   | 0                  |
| Classe II  | 5                  |
| Classe III | 5                  |
| Classe IV  | 10                 |

## **2. L'efficacité sur la dyspnée durant l'épreuve de marche de 6 minutes.**

Cette mesure est réalisée en utilisant l'échelle de BORG modifiée.

Le but est de mesurer la perception de l'effort du patient pendant une activité physique.

Cette perception doit traduire la difficulté et l'intensité de l'effort, en tenant aussi compte de la fatigue musculaire ou générale ressentie. En effet il ne faut pas prendre en compte une simple douleur à la jambe ou un bref essoufflement, mais essayer plutôt de se concentrer sur le ressenti global de l'effort réalisé par le patient. Le patient attribuera une note allant de 0 à 10 en s'aidant du tableau suivant.

| <b>Appréciation</b> | <b>Degré de perception de la dyspnée</b> |
|---------------------|------------------------------------------|
| 0                   | absence totale de dyspnée                |
| 0.5                 | dyspnée à peine perceptible              |
| 1                   | très légère                              |
| 2                   | légère                                   |
| 3                   | moyenne                                  |
| 4                   | assez grave                              |
| 5                   | grave                                    |
| 6                   |                                          |
| 7                   | très grave                               |
| 8                   |                                          |
| 9                   | presque maximale                         |
| 10                  | dyspnée maximale                         |

**Echelle de Borg modifiée**

(55)

Pour déterminer l'efficacité des traitements spécifiques, nous allons comparer les résultats de dyspnée des patients à l'effort (après un test de marche) avant la mise en place du traitement et après, et ceci sur une période de 3 ans.

Durant cette étude le nombre total de patients varie car certains sont décédés durant cette période, d'autres ont, à certains moments éprouvés des difficultés à exprimer leur dyspnée et enfin certains patients étaient incapables de réaliser le test de marche dû à des fractures ou à des crises d'arthrose.

| Degré de dyspnée | 0 mois | 6 mois | 1 an | 2 ans | 3 ans |
|------------------|--------|--------|------|-------|-------|
| 0                | 1      | 1      | 1    |       |       |
| 1                |        | 1      |      | 1     |       |
| 2                | 1      | 1      |      | 1     | 3     |
| 3                | 1      | 4      | 4    | 2     |       |
| 4                |        | 2      | 1    | 1     |       |
| 5                | 4      | 4      | 3    | 3     | 1     |
| 6                | 2      | 1      | 3    | 4     |       |
| 7                | 1      | 2      | 1    | 1     | 3     |
| 8                | 4      | 1      | 3    | 1     | 1     |
| 9                | 2      |        |      |       |       |
| 10               | 1      |        | 1    |       | 1     |
| Nb de patients   | 17     | 17     | 17   | 14    | 9     |

**Tableau du nombre de patients dans les différents degrés de dyspnée durant le test de marche de 6 minutes en fonction du temps**

Lors de l'observation du tableau nous remarquons qu'avant le début du traitement 82% des patients avaient une dyspnée évaluée entre 5 et 10 selon l'échelle de Borg modifiée ce qui correspond à des dyspnées allant de « grave » à « maximale ».

Après 6 mois de traitement la dyspnée des patients semble être améliorée par le traitement.

En effet 82% des patients évaluent les dyspnées à l'effort entre 2 et 7 dans l'échelle de Borg modifiée. Ce qui correspond à des dyspnées allant de légère à très grave.

A 1 an les patients semblent stables, car 88% des patients évaluent leurs dyspnées entre 3 et 8 de l'échelle de Borg modifiée. Ce qui correspond à des dyspnées allant de « moyenne » à « très grave ». Mais il faut signaler que la proportion de patients dont la dyspnée est supérieure à 5 sur l'échelle de Borg augmente. En effet à 6 mois seuls 4 patients ont une évaluation supérieure à 5 alors qu'à 1 an le nombre de patients est de 8.

A 2 ans le nombre de patients participant à l'étude a baissé à cause de trois décès. On remarque à cette période une augmentation de la dyspnée chez les patients, la majorité (71,5%) ont une évaluation entre 4 et 8 de l'échelle de Borg ce qui correspond à des dyspnées allant de « assez grave » à « très grave ».

A 3 ans le nombre de patients a encore diminué et la dyspnée des patients a encore augmenté avec 67% des patients dont la dyspnée est comprise entre 5 et 10 soit entre « grave » et « dyspnée maximale ».

A la suite de toutes ces observations nous pouvons ainsi remarquer que le traitement permet une nette amélioration de la dyspnée durant les 6 premiers mois de traitement mais que très rapidement les dyspnées ne s'améliorent plus et commencent même à s'aggraver de nouveau et ce, dès un an de traitement.

### **3. Le test de marche à 6 minutes : distance parcourue**

Il s'agit d'un test fonctionnel où l'on fait marcher le patient pendant une durée de 6 minutes et où l'on mesure la distance parcourue par celui-ci. En effet une amélioration des signes cliniques entrainera une augmentation du périmètre de marche car l'essoufflement et la fatigue du patient se feront moins rapidement.

De la même façon que pour l'étude de la dyspnée, nous ne pourrions prendre en compte l'ensemble des patients car certains ne pouvant pas marcher ce test est alors non réalisable.

Pour comparer les distances de marche des patients, j'ai réalisé des moyennes que j'ai comparées dans le temps, en partant avant l'instauration du traitement et jusqu'à 3 ans après.

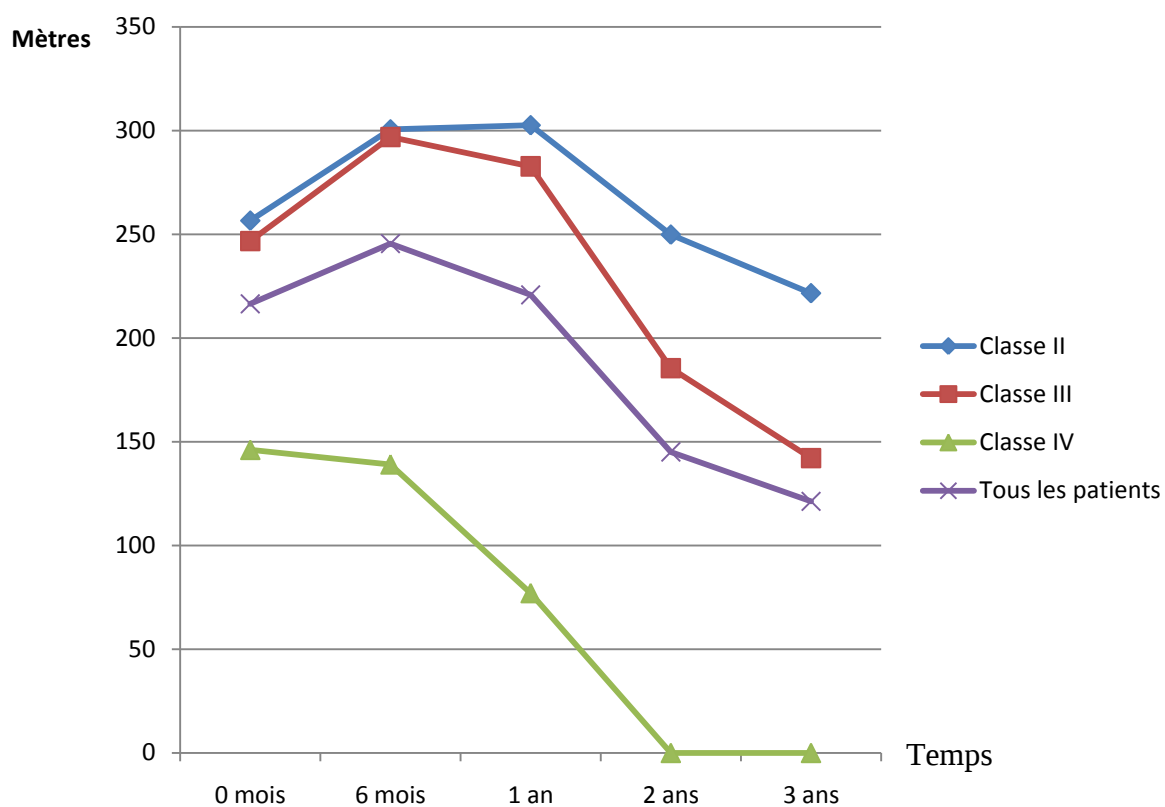
De plus j'ai séparé les patients en fonction de leur classe NYHA pour déterminer s'il y avait une différence d'efficacité en fonction de la classe NYHA des patients lors de la mise en place du traitement.

Dans les moyennes réalisées, les patients qui décèdent avant les 3 ans sont comptabilisés comme test de marche réalisé à 0 mètre, ceci afin de garder une certaine cohérence dans les résultats qui deviendraient aberrants lors de la 3<sup>ème</sup> année. En effet, lors de la dernière année seuls les patients pour qui le traitement a été le plus bénéfique seraient comptabilisés ce qui fausserait la comparaison avec les deux premières années.

**Tableau des distances moyennes des tests de marche en fonction du temps**

|                                | 0 mois  | 6 mois  | 1 an     | 2 ans    | 3 ans   |
|--------------------------------|---------|---------|----------|----------|---------|
| Patients de classe II<br>n=5   | 256,5 m | 300,5 m | 302,5 m  | 249,75 m | 221,5 m |
| Patients de classe III<br>n=12 | 246,7 m | 296,8 m | 282,7 m  | 185,4 m  | 142,1 m |
| Patients de classe IV<br>n=3   | 146 m   | 139 m   | 77 m     | 0 m      | 0 m     |
| Tous les patients<br>n=20      | 216,4 m | 245,4 m | 220,75 m | 145 m    | 121,2 m |

**Graphique des tests de marche en mètre en fonction du temps**



Dans un premier temps nous allons analyser les résultats pour l'ensemble des patients. Nous pouvons ainsi remarquer que dans les 6 premier mois après la mise en place du traitement nous avons une nette amélioration des tests de marche des patients. En effet, les patients passent d'une moyenne de 216,4 mètres à 245,4 mètres ce qui aurait tendance à montrer que le traitement est efficace, mais on observe aussi que dès la fin de la 1<sup>er</sup> année de traitement les tests de marche ont chuté et sont retombés à la valeur moyenne avant traitement spécifique.

Durant la 2<sup>ieme</sup> et 3<sup>ieme</sup> année les résultats des tests continuent à chuter, avec une perte respective de 71 et 95 mètres au test de marche par rapport aux résultats avant traitement. Ceci tend à montrer que le traitement est efficace sur une courte durée.

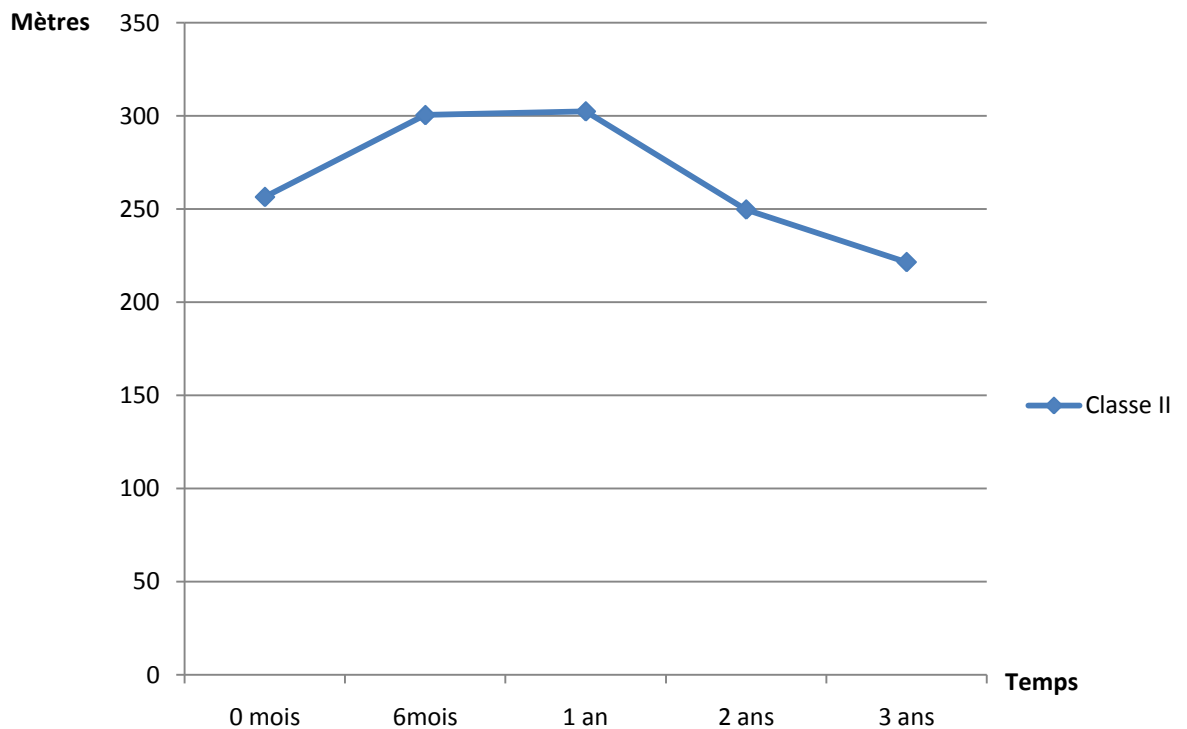
Lors de l'étude, classe par classe, nous nous rendons compte qu'il y a une très forte inégalité d'efficacité en fonction de la classe NYHA des patients en début de traitement.

Les patients en classe II ont une amélioration de leur test de marche sur une durée de un an, passant de 256,5 à 302,5 mètres. Puis nous remarquons une baisse durant les années 2 et 3.

En effet la baisse en classe II est surtout dûe au décès d'un patient entre la 2<sup>iem</sup> et la 3<sup>iem</sup> année, ce qui provoque une baisse de la moyenne de l'année 2 et une forte baisse de l'année 3.

A savoir que si l'on exclut ce patient des calculs pour la classe II, nous obtenons un test de marche à 2 et 3 ans de 287,3 et 295,3, ce qui permet d'obtenir la courbe suivante :

**Graphique de la moyenne des tests de marche des patients en classe II en fonction du temps**



On observe ainsi une nette amélioration dans les 6 premiers mois et qui continue lentement jusqu'à la première année de traitement, puis il y a une très légère baisse durant les années 2 et 3 mais les tests restent stables et supérieurs de 34,8 mètres aux tests de marche avant traitement et même après trois ans de traitement.

Pour les patients en classe III nous remarquons une amélioration de cinquante mètres durant les 6 premiers mois, mais nous observons une diminution de la distance parcourue dès 1 an. La pente de la courbe s'incline encore plus durant les années 2 et 3. On observe que les résultats des tests de marche redeviennent inférieurs aux résultats avant traitement lorsque les patients atteignent leur deuxième année de traitement et les résultats s'aggravent encore plus durant la troisième année, avec des distances plus basses de 61,3 et 104,6 mètres par rapport aux distances parcourues par les patients avant le début de leur traitement spécifique.

Pour les patients de classe IV le constat est simple. En effet, malgré l'instauration du traitement, nous ne voyons aucune amélioration du test de marche, celui-ci baisse plus doucement durant les 6 premiers mois, puis les résultats chutent durant la deuxième partie de l'année. Enfin les patients décédant tous avant leur deuxième année de traitement l'analyse ne peut aller plus loin.

La difficulté compte tenu des effectifs et de l'absence de groupe témoin est de savoir si la stabilisation des critères d'évolution est témoin d'une efficacité thérapeutique.

#### **4. Taux de mortalité et courbe de survie**

Les derniers paramètres d'étude sont la courbe de survie et le taux de mortalité.

En effet ces 2 paramètres sont importants dans un traitement car ils permettent de mettre en évidence l'intérêt majeur de la prise en charge spécifique qui entraîne l'augmentation de la survie des patients.

Dans l'étude réalisée nous avons étudié les 20 patients de façon globale, puis nous avons cherché à déterminer si la classe NYHA des patients lors de l'instauration du traitement spécifique avait une influence sur leur survie.

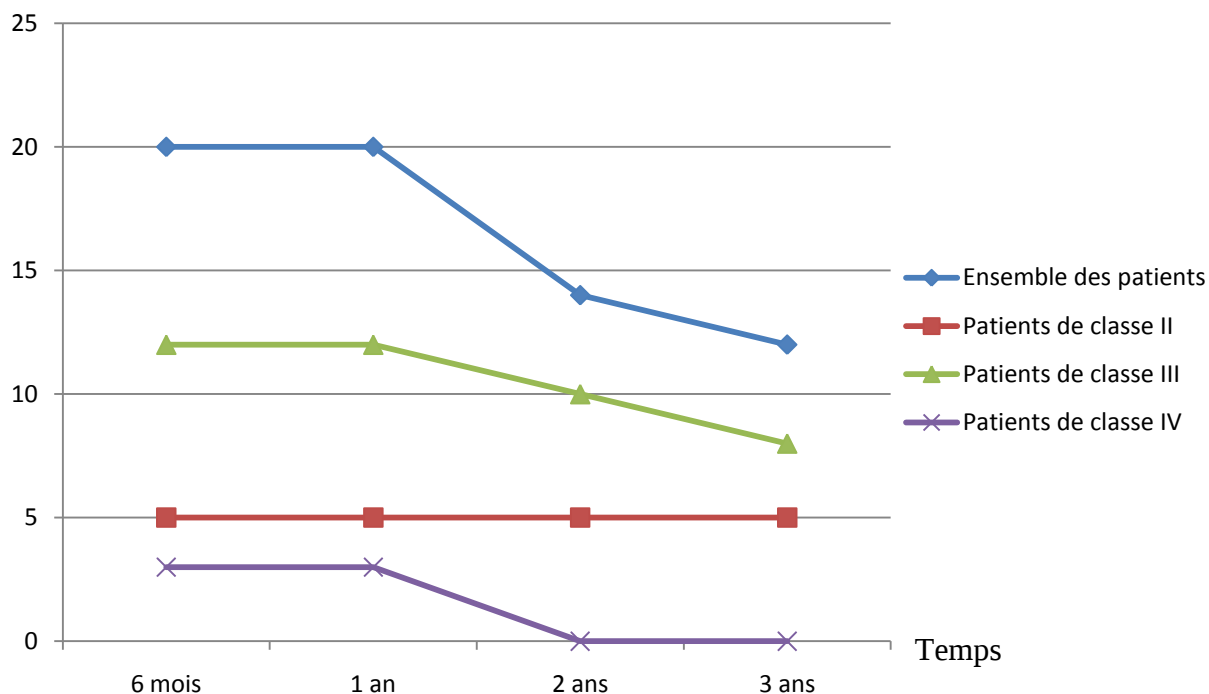
Nous avons obtenu les résultats suivants :

**Tableau de mortalité des patients en fonction du temps.**

|                                | 6 mois | 1 an | 2 ans | 3 ans |
|--------------------------------|--------|------|-------|-------|
| Ensemble des patients<br>n=20  | 20     | 20   | 14    | 12    |
| Patients de classe II<br>n=5   | 5      | 5    | 5     | 5     |
| Patients de classe III<br>n=12 | 12     | 12   | 10    | 8     |
| Patients de classe IV<br>n=3   | 3      | 4    | 0     | 0     |

### Taux de mortalité des patients en fonction du temps.

Nombre de patient



Ainsi lorsque l'on fait l'étude de l'ensemble des patients nous avons remarqué qu'il y a une survie de la totalité des patients à 1 an mais que la durée de survie baisse fortement après la première année de traitement.

En effet, entre l'année 1 et 2 nous passons de 100% de survie à 70% de survie, et cette baisse se poursuit durant la troisième année de traitement au bout de laquelle nous n'avons plus que 60% de survie.

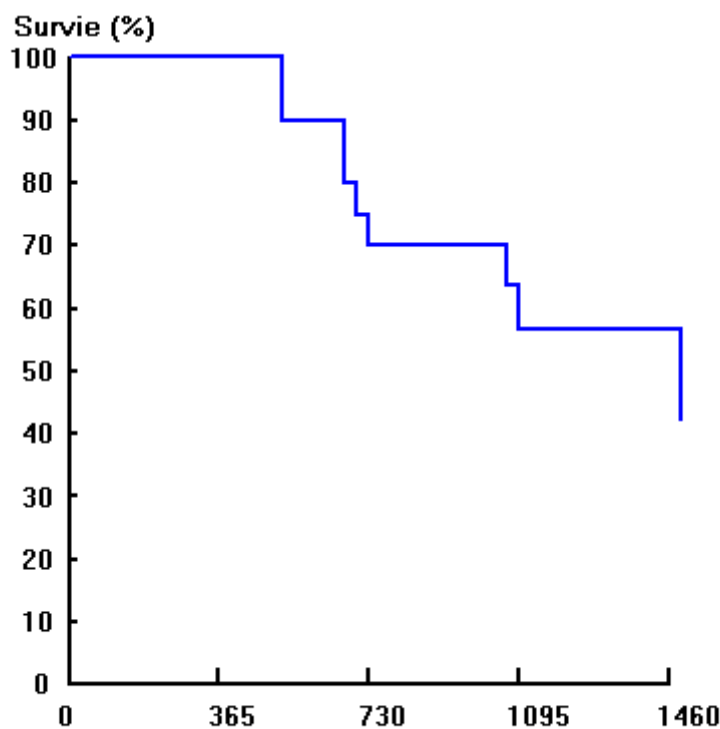
Grâce à ces paramètres nous avons pu nous rendre compte de l'inégalité de survie entre les patients des différentes classe NYHA. En effet le traitement semble plus efficace pour les patients en classe II, et de classe III que pour les patients de classe IV.

### Courbe de survie globale

La courbe de survie globale permet d'étudier l'intérêt du traitement spécifique de l'HTP.

Le schéma de Kaplan Meier permet de mettre en évidence une survie courte des patients, et le tableau de survie actuarielle montre lui aussi une survie faible des patients durant les premières années de traitement mais cela est difficilement interprétable au regard de la faible cohorte de patients qui entraînent des bornes statistiques très larges. En effet dès la 3<sup>ème</sup> année de traitement la survie est de 57,7 % avec des bornes comprises entre 35,8 et 76,9% ce qui rend les résultats difficiles à interpréter avec certitude.

### Schéma de Kaplan Meier (temps en jours)



**Tableau de survie actuarielle**

| Intervalle | Survie | Bornes      | DS |
|------------|--------|-------------|----|
| 1 an       | 100%   | 100 – 100   | 20 |
| 2 ans      | 75%    | 53,1 – 88,8 | 20 |
| 3 ans      | 57,7%  | 35,8 – 76,9 | 15 |
| 4 ans      | 57,7%  | 35,8 – 76,9 | 8  |
| 5 ans      | 28,8%  | 9,3 – 61,5  | 4  |

Ainsi ces deux paramètres ont montré que les patients de plus de 70 ans présentent une survie globale courte et un taux de mortalité élevé. Mais ces observations seraient à confirmer par la réalisation d'une étude avec une cohorte de patients plus large ce qui permettrait d'avoir des bornes statistiques plus faibles et ainsi une plus grande certitude sur les résultats calculés.

## **5. Evolution du NT PRO-BNP**

Le NT-pro BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) est un métabolite du BNP (brain natriuretic peptide), son rôle est de lutter contre l'augmentation des pressions au niveau cardiaque :

Pour cela il agit sur différents mécanismes :

- vasodilatation périphérique
- action diurétique par filtration glomérulaire
- action natriurétique
- inhibition du Système rénine-angiotensine aldostérone

Le NT-PRO BNP est un marqueur sensible de dysfonction ventriculaire gauche chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires. Son élévation est aussi un paramètre à prendre en compte dans le cadre de pathologie entraînant des surcharges volumétriques du ventricule droit comme dans l'HTP.

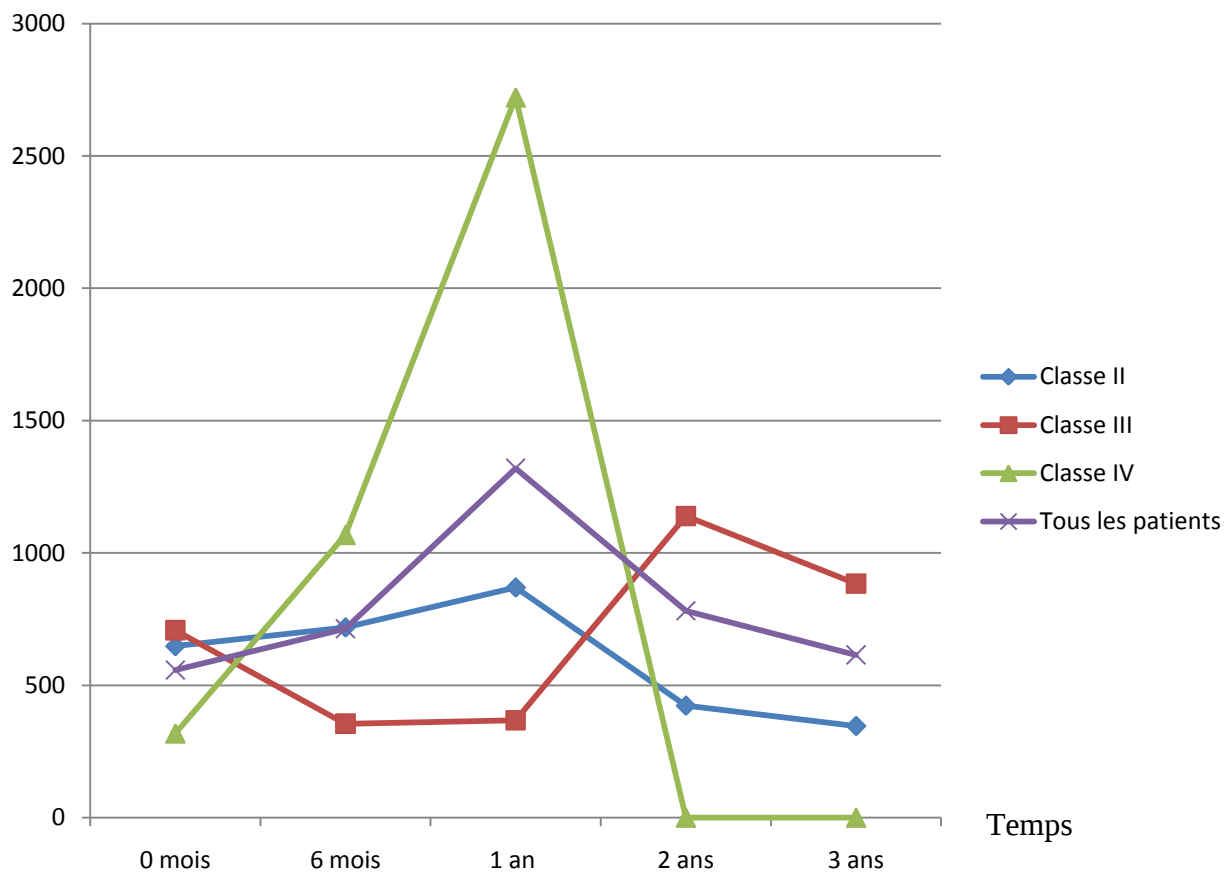
Il s'agit d'un marqueur dont la concentration sanguine varie en fonction de l'élimination rénale, ainsi lors de l'étude, les taux de NT-PRO BNP sont recalculés sur une fonction rénale fixe dont le taux de créatinine sera de 70  $\mu\text{mol/L}$ , ce qui permet de comparer les différents résultats entre eux.

**Tableau d'évolution du NT-PRO BNP en ng/ml par classe de patients en fonction du temps**

|                                       | 0 mois   | 6 mois    | 1 an      | 2 ans     | 3ans     |
|---------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Patients de classe II<br>n=5          | 648 ng/L | 719 ng/L  | 870 ng/L  | 423 ng/L  | 346 ng/L |
| Patients de classe III<br>n=12        | 708 ng/L | 355 ng/L  | 368 ng/L  | 1139 ng/L | 884 ng/L |
| Patients de classe IV<br>n=3          | 318 ng/L | 1068 ng/L | 2721 ng/L | 0 ng/L    | 0 ng/L   |
| Tous les patients<br>n=20             | 558 ng/L | 714 ng/L  | 1320 ng/L | 781 ng/L  | 615 ng/L |
| Patients de classe II et III<br>n= 17 | 678 ng/L | 537 ng/L  | 619 ng/L  | 781 ng/L  | 615 ng/L |

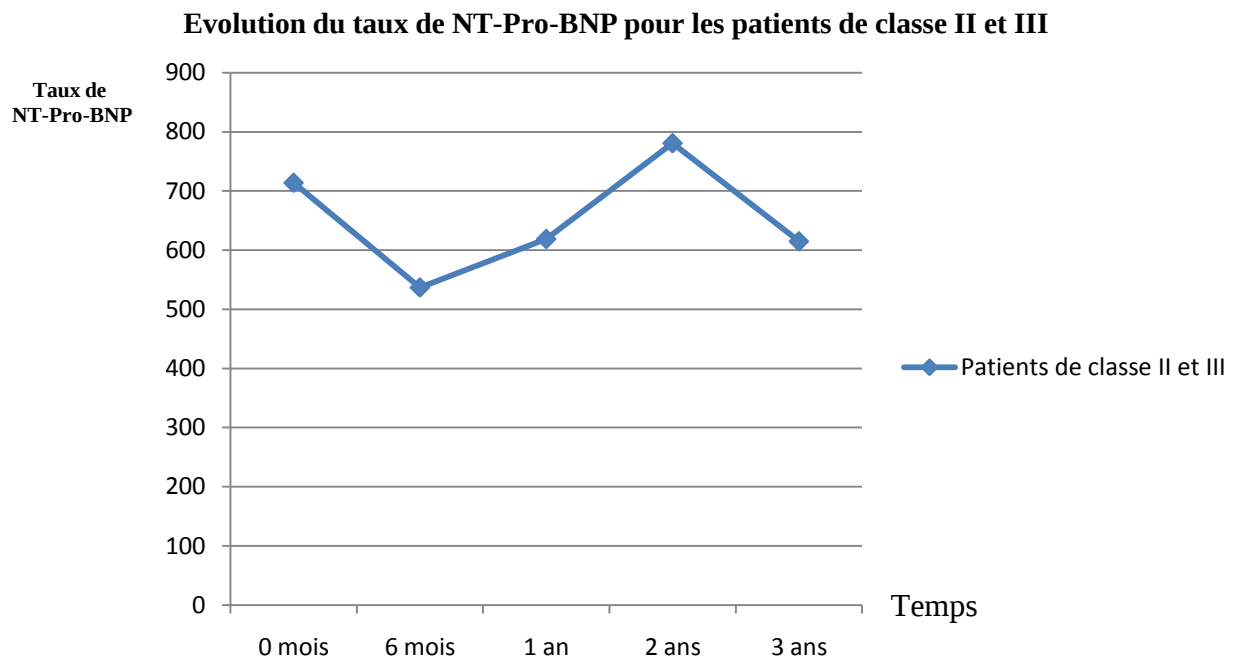
### Graphique d'évolution du NT-PRO BNP par classe fonctionnelle NYHA en fonction du temps

Taux de NT-Pro-BNP



Lors de l'étude de ces résultats j'ai réalisé deux courbes pour l'analyse globale des patients. En effet sur la courbe représentant tous les patients, il y a des patients de la classe IV qui ont une durée de vie courte, avec un taux de NT-PRO BNP très élevé, ce qui fausse les résultats.

Ainsi pour réaliser une analyse plus fine voici une courbe où seuls, les patients de classe II et III sont pris en compte :



Nous pouvons ainsi observer que pour la globalité des patients nous avons une baisse du taux de NT-PRO BNP au bout de 6 mois de traitement, signe d'amélioration cardiaque, mais progressivement le taux remonte jusqu'à la troisième année.

Sur la courbe nous remarquons un pic à 2 ans, il est dû à deux patients dont l'état se dégradait et nous avons ainsi des taux de NT-PRO BNP élevé qui provoque une élévation de la moyenne.

Nous pouvons ainsi dire que le traitement spécifique permet d'améliorer et de stabiliser les patients.

Si l'on regarde séparément les deux classes de patients nous nous apercevons que les deux classes ne sont quand même pas équivalentes.

En effet les patients de classe II ont une augmentation faible du PRO-BNP qui dure jusqu'à 1 an après l'initiation du traitement. Durant les années suivantes leur taux baisse fortement allant jusqu'à 1/3 de baisse par rapport au taux avant traitement pour la première année et allant à la moitié du taux pour la deuxième année.

Ainsi le traitement spécifique semble efficace sur le long terme pour les patients qui appartiennent à la classe II NYHA lorsqu'ils débutent leur traitement.

Pour les patients de classe NYHA III l'amélioration est rapide et importante car il y a une baisse correspondant à la moitié du taux initial de NT-PRO BNP en 6 mois et cela dure pendant 1 an. Au bout de ce laps de temps le taux commence à remonter tout en restant inférieur au taux initial.

Le traitement, bien que moins efficace que sur les patients de classe II, semble efficace sur les patients de classe III.

Enfin les patients de classe IV voient leur PRO BNP monter en flèche et ce malgré l'initiation du traitement ainsi il semble que le traitement ne soit pas du tout efficace sur les patients de classe IV.

## **V- Conclusion**

Notre objectif dans cette thèse était de déterminer l'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire, chez des patients dont la prise en charge était débutée après leurs soixante dixième anniversaires. En effet, il s'agit d'une pathologie considérée comme maladie rare et dont la prise en charge spécifique est contraignante pour le patient et très coûteuse.

Pour étudier cela nous avons utilisé différents critères d'évaluation qui sont : la classe fonctionnelle NYHA, l'évaluation du test de marche (dyspnée évalué par l'échelle de Borg et distance parcourue en six minutes), l'efficacité sur la survie des patients et l'évolution du taux sanguin de pro-BNP

Lors de l'analyse des dossiers nous avons obtenu une cohorte de patients trop limitée pour démontrer l'efficacité du traitement mais nous pouvons en dégager une tendance.

Ainsi, l'efficacité du traitement semble exister pour les patients les moins graves et qui appartiennent aux classes NYHA II et III.

En effet, les résultats des trois facteurs les plus importants étudiés sur trois ans, semblent tous montrer que les patients de classe II et III ont une amélioration importante de la distance de marche parcourue en 6 minutes, que le taux de mortalité est plus faible et enfin que le taux de NT-pro-BNP est lui aussi plus faible ; ce qui traduit une baisse de la souffrance cardiaque droite. L'amélioration de ces facteurs traduit l'amélioration de la symptomatologie des patients.

L'analyse des résultats des patients de classe NYHA IV montrer une mortalité importante.

Mais celle-ci est difficile à évaluer compte tenu du faible effectif de patients.

L'analyse dans son ensemble, semble montrer que le traitement spécifique serait plus efficace pour les patients en classe NYHA II et III, que pour les patients en classe NYHA IV.

Seule la réalisation d'une étude multicentrique, avec un groupe contrôle non traité, permettrait d'obtenir une cohorte de patients suffisante, pour obtenir une analyse représentative.

## Bibliographie

1. **S.Provencher, S.Martel,X.Jais,O.Sitbon,M.Hubert.**  
Diagnostic et classification des hypertensions artérielles pulmonaire.  
*La Presse médicale.* Novembre 5, 2005, p. 1435.
2. **OMS.** world healt organisation. *world healt organisation.* [En ligne]
3. **Coll, Simonneau G et Am.**  
Classification des hypertension pulmonaires. *APHIF.* [En ligne] fevrier 2009.  
<http://www.aphif.eu/2.%20Partie%20HTAP.pdf>.
4. **Farber HW, Loscalzo J.**  
*Pulmonary arterial hypertension.*  
N Engl J med 2004; 351 :1655-65
5. **Humbert M, Chaouat, Bertocchi M**  
*ItinerAIR-HTAP : french national prospectivve of pulmonary arterial hypertension.*  
*Am J resp crit care med* 2004; 169 : A56
6. **Humbert M, sitbon O, Simonneau G.**  
*Treatment of pulmonary arterial hypertension.*  
N Engl J med 2004. 351 : 1425-36
7. **Simonneau et al.**  
*Clinical classification of pulmonary hypertension.*  
*J Am coll cardiol* 2004; 43 : 5S-12S
8. **Deng Z, MORSE JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al.**  
*Familial primary pulmonary hypertension is caused by mutation in the BMPR2 gene.*  
*J Am Hum Genet* 2000; 67 : 737-44

**9. Sztrymf B, Francoual J, Sitbon O, Labrune P, Pous C et al.**

*Clinical haemodynamic and genetic features of familial pulmonary arterial hypertension.*

*Rev Mal Respir* 2004; 21 : 909-15

**10. Robert KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Wildlitz A, Barst RJ et al.**

*BMPR2 mutation in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease.*

*Eur Respir J* 2004; 24 : 371-4

**11. kay JM, Smith P.Heath D.**

*Aminorex and pulmonary circulation.*

*Thorax*1971, 26 : 262-70.

**12. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kruz X et al.**

*Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension.*

*International primary pulmonary hypertension study group.*

*N engl J Med* 1996; 335 : 609-16

**13. Martin F, Artigas F.**

*Simultaneous effects of p-chloramphetamine, d-fenfluramine and reserpine on free blood and stored 5-HT in brain and blood.*

*J Neurochem* 1992. 59:1138-44.

**14. Mukerjee D, St George D, coleiro B, knight C et al.**

*Primary and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension.*

*Ann Rheum Dis* 2003. 1088-93.

**15. Pan TL, Thumboo J, Boey ML.**

*Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus.*

*Lupus* 2000. 338-42.

**16. Fagan KA, Badesch DB.**

*Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.*

*Prog cardiovasc dis*, 2002. 225-34.

**17. Kawut SM, Taichman DB, Archer-chicko CL et al.**

*Hemodynamics and survival patient with pulmonary artériel hypertension related to systemic sclerosis.*

*Chest* 2003. 123:344-50.

**18. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al.**

*Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection.*

*Rev Med Intern*, 2004. 25:340-7.

**19. Vogel, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V et al.**

*Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects.*

*Hearth*1999. 82:30-3.

**20. Galie N, Torbicki A, Barst R et al.**

*Guidelines on diagnosis and treatement of pulmonary arterial hypertension.*

*The task force on diagnosis and treatment of pulmonary artériel hypertension of european society of cardiologie.*

*Eur heart J* 2004. 25 : 2243-78.

**21. Hopkin We, Ochoa LL, Richardson GW et al.**

*Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary arterial hypertension or Eisenmenger syndrome.*

*J Heart Lung Transplant* 1996. 1:100-5.

**22. Rodriguez-roisin R, Krowka MJ et al.**

*Pulmonary-hepatic vascular disorders.*

*Eur Respir J*; 2004. 24:861-80.

**23. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D et al.**

*Pulmonary hypertension complicating portal hypertension.*

*Am Rev Respi Dis* 1979. 120:849-56.

**24. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY et al.**

*Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patient with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation.*

*Liver transpl* 2000. 6:443-50.

**25. Humbert M, Monti G, Fartoukh et al.**

*Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients.*

*Eur Respir* 1998. 11 : 554-9.

**26. Resten A, Maitre S, Humbert M et al.**

*Pulmonary hypertension : CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease.*

*AJR Am J Roentgenol* 2004. 183:65-70.

**27. Montani D, Jaïs X, Sitbon O et al.**

*Hypertension Artérielle pulmonaire.*

*La presse médicale*, 2005. tome34-n19.

**28. LJ, Rubin.**

*primary pulmonary hypertension.*

*s.l. : journal medical* , 1997. 336/111-7.

**29. Naejr R, Vachier JL.**

*Medical therapy of pulmonary hypertension.conventional therapies.*

s.l. : chest med, 2001; 22 : 517-27

**30. Brenot F.**

*primary pulmonary hypertension: case series from france.*

*Chest* 1994; 105 : 33S-36S

**31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS.**

*The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.*

*N Eng J Med* 1992; 327 : 76-81

**32. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al.**

*Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension.*

*Euro Respir J* 1998; 12 : 265-70.

**33. Christman BW, McPherson CD, Newman JH et al.**

*An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension.*

*New Engl J Med* 1992; 327 : 70-5

**34. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al.**

*A comparison of continuous intravenous apoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.*

*N Engl J Med* 1996; 334 : 296-301

35. **Vachieri JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R.**

*Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension.*

*Chest* 2002; 121 : 1561-5

36. **Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L.**

*Long-term intravenous prostaglandine(epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension.*

*Heart* 1998; 80 : 151-5

37. **Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani, Grimminger F, Seeger W.**

*Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension.*

*Ann Intern Med* 1996; 124(9) : 820-4

38. **Olschewski H, Ghofrani HA, Schmel T, Winkler J, Wilkens H, Hoeper MM et al.**

*Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial.*

*Ann Intern Med* 2000; 132(6) : 435-43

39. **Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al.**

*The aerosolized iloprost randomized study group inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.*

*N Engl Med* 2002 ; 347 : 322-9

40. **Gessler T, Schmel T, Rose F, Hoeper MM, Ghofrani HA, Olschewski H et al.**

*Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension.*

*Eur Respir J* 2002 ; 17(1) : 14-9

41. **Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsuo N.**

*Short term hemodynamic effect of new oral PGI<sub>2</sub> analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension.*

*Am J Cardio* 1996; 78(2) : 244-7

**42. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al.**

*Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension.*

*Am Coll Cariol* 2002; 39 : 1496-502

**43. Rubin jl, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM et al.**

*The bosentan therapy for pulmonary artériel hypertension.*

*N Engl J Med* 2002; 346 : 896-903

**44. Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O, Robbins IM et al.**

*Effect of dual endothélin-receptor-antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension : a randomised placebo-controlled study.*

*Lancet*, 2001; 85 : 475-80

**45. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ.**

*Survival with first-line bosentan in patient with primary pulmonary hypertension.*

*Eur Respir* 2005; 25 : 244-9

**46. Prasad S, Wilkinson J, gatzoulis MA.**

*Sildenafil in primary pulmonary hypertension.*

*N Engl L Med* 2000; 343 : 1342

**47. Simmoneau G, barst RJ, Galié N et al.**

*Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in ppatient with pulmonary arterial hypertension.*

*Am J respir Crit Care Med.* 2002; 162 : 800-4

**48. Demeester J, Smith J, persijn G, Haverich A.**

*A listing for lung transplantation : life expectancy and transplant effect, stratified by type end-stage lung diseases, the eurotransplant expérience.*

*J heart lung transplant.* 2001; 20 : 518-24.

**49. Sandoval J, Rothman A, Pulido T.**

Atrial septostomy for pulmonary hypertension.

*Clin Chest Med.* 2002. 22: 547-60.

**50. Sandoval J, Gaspar J, Pulido , Bautista E et al.**

Graded balloon dilatation arterial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment.

*J Am Coll Cardiol.* 1998. 32 : 297-304.

**51. Hosenpud J, Bennet L, Keck B, Boucek M.**

The registry of the international society of heart and lung transplantation: eighteenth official report.

*J heart and lung transplant* 2001. 2001. 20 : 805-15.

**52. Conte J, Borja M, Patel C, Jhaveri R, Oren J.**

Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension.

*Ann Thorac Surg.* 2001. 72 : 1673-79.

**53. Simmoneau G, Beghetti M, Delacroix M et al.**

*Hypertension arterielle pulmonaire : la prise en charge multidisciplinaire.*

s.l. : communication global santé, 2003. 2-911124-41-3.

**54. association des pharmaciens hospitaliers de ile de france.**

2. partie HTAP. *APHIF*. [En ligne] [Citation : 7 Janvier 2010.]

<http://www.aphif.eu/2.%20Partie%20HTAP.pdf>.

**55. Tagan, D.**

échelle de borg modifiée.

*hopital riviera*. [En ligne] avril 2000. [Citation : 22 janvier 2011.] [http://www.hopital-riviera.ch/soins-intensifs/Definitions/Echelle\\_borg.htm](http://www.hopital-riviera.ch/soins-intensifs/Definitions/Echelle_borg.htm).

*nuclear factor beta b - a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases.*

**Nom-Prénoms :** Le Bihen Nicolas

**Titre de la thèse :** Evaluation de l'efficacité du traitement de l'hypertension pulmonaire chez les patients de plus de 70 ans

**Résumé de la thèse :**

L'hypertension pulmonaire est une pathologie rare, complexe, dont le traitement est pluridisciplinaire et utilise des technologies récentes ce qui en fait un traitement très coûteux.

L'étude réalisée tente de montrer si l'efficacité des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire est suffisante au regard des contraintes apportées par celui-ci.

L'échantillon étant trop faible seules des tendances ont été dégagées mais il semblerait que les traitements soient plus efficaces pour les patients des classes NYHA II et III que pour les patients en classe NYHA IV.

---

**MOTS CLES :**

HTP, 70 ANS, MALADIE, TRAITEMENTS, EFFICACITE