

réalités

CARDIOLOGIQUES

www.realites-cardiologiques.com
FAIT SA REVOLUTION INTERNET!

+ riche
+ interactif
+ proche de vous



Gagnez un des 5 lots mis en jeu
en répondant à notre enquête de satisfaction sur
www.realites-cardiologiques.com

Procoralan®

Ivabradine

5mg
7,5mg

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal



Procoralan est indiqué :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.^Δ



2 comprimés par jour 1 le matin et 1 le soir

Après 1 mois de traitement, en fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour (cf. rubrique Poso. et administration)

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indication** : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Poso. et administration*** : La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de trait., la poso. peut être augm. à 7,5 mg 2 fois/j, selon la réponse thérap. CTJ : 2,28 €. Si la fréq. card. de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc., la dose doit être diminuée à 2,5 mg 2 fois/j. Le trait. doit être interrompu si la fréq. card. reste < 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc. persistent (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Initier le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{créat} < 15 \text{ ml/min}$. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. **Contre-indications (CI)** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV ; Patient pacemaker-dépendant ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir Interactions et propriétés pharmacocinétiques) ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et préc. d'emploi*** : arythmie ; patients avec BAV II ; patients présentant une bradyc. (cf. CI) ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la fréq. card. (vérapamil/diltiazem) ; insuff. card. chronique ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus (cf. CI) ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médic. allongeant le QT (cf. Interactions) ; contient du lactose. **Interactions*** : Assoc. contre-indiq. : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf. CI). Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médic. allongeant le QT (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Assoc. nécessitant des préc. d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.*** : Contre-indiq. **Conduite et utilisation de machines*** : prise en compte de possibles phosphènes (cf. Effets indésirables). **Effets indésirables*** : Très fréq. : Phosphènes ; Fréq. : Bradyc., BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventric., vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; Peu fréq. : Hyperuricémie, éosinophilie, élévation de la créatininémie, palpitations, extrasystoles supraventric., nausées, constipation, diarrhée, vertiges, dyspnée, crampes muscul., Inconnu : Syncope, hypotens., malaise, rash, érythème, prurit. **Propriétés*** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. card., par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréq. card. **LISTE I. Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.) – Remb. Séc. Soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Agréé Coll. ^ΔNon remboursable à la date du 01/12/2010 en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45 %) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (Avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006). *Info. Compl. : cf. RCP sur www.ema.europa.eu. **Info. méd. : Biopharma** – 35 rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex. Tél. 01 55 72 60 00 – **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 22 rue Garnier – 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex.

BILLET DU MOIS

Le choc dans différents médias : “5 000 médicaments disponibles, dont la moitié serait inutile”

“ 5 000 médicaments disponibles dont la moitié serait inutile”, c’est la phrase qui a été reprise en boucle, début janvier 2011, par les télévisions et les radios après l’intervention du Pr Philippe Even sur différents médias. Une affirmation destinée à provoquer un choc, mais quel choc ?



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Tout en sachant qu’il s’agit d’un dossier extrêmement complexe qui ne peut être résumé en quelques lignes, mon propos dans ce billet n’est pas tant d’analyser le fond de cette affirmation que sa forme, qui semble plus nocive qu’utile.

[Du journalisme quotidien

Une des méthodes du journalisme et de la communication au sens large du terme est d’utiliser un message simple, percutant, afin de susciter l’attention du spectateur, de l’auditeur ou du lecteur. J’ai suivi l’information et écouté plusieurs journaux radiophoniques et télévisés qui ont repris dans leurs titres cette phrase “5 000 médicaments disponibles dont la moitié est inutile”, contribuant à en faire une véritable antienne. Si une antienne est un refrain, souvent bref et de préférence chanté, avant et après un psaume, les psaumes n’ont jamais, à ma connaissance, été récités dans les grands-messes que sont les journaux radios et télévisés.

Ainsi, après que le journaliste eut prononcé cette phrase parmi les titres d’accroche de son journal, l’essentiel du reportage était l’énoncé de cette même phrase par son auteur, le Pr Even, puis un commentaire sur le contexte dans lequel elle avait été prononcée (entrevue accordée à tel journal dans le contexte de tel événement). Simultanément, lorsque la revue *Prescrire* de janvier paraissait, les noms de quelques molécules étaient jetées en pâture en indiquant que ces dernières n’étaient pas mises en avant du fait de leur inutilité mais surtout du fait des risques qu’elles étaient censées induire.

Ainsi donc, en quelques minutes, le spectateur ou l’auditeur est soumis à un message répétitif, non expliqué et lui indiquant que des traitements inutiles et dangereux lui sont ou pourraient lui être prescrits en toute légalité.

[Quelles conséquences ? Quelles responsabilités ?

Un titre choc, pas ou peu d’explications... Que comprend le public qui ne connaît ni ne comprend les phases complexes de l’évaluation d’un médicament ? Probablement

BILLET DU MOIS

que le système ne tourne pas rond. De plus, il a aussi l'impression d'être abusé par son médecin, par le système de santé et par toutes ses structures et ses acteurs.

Or le problème derrière une telle affirmation est éminemment complexe et ne peut être résumé en une phrase, qui prendra autant, voire moins de place dans un journal dit d'information que la météo (est-ce de l'information?), le film qui sort le même jour (n'est ce pas de la publicité pour une industrie de divertissement?) ou la petite phrase de tel homme politique (est-ce utile à la compréhension des évolutions de la société?), voire les publicités.

Philippe Even n'est bien sûr pas responsable de cet état de fait. Son analyse est le fruit de nombreuses années d'observation et de réflexions. Sa pensée est structurée et argumentée et, lorsqu'on lui laisse le loisir de s'exprimer plus longuement ou lorsqu'on le lit, on s'aperçoit que sa pensée est même plus prudente que provocatrice, il porte un jugement sur des faits et son raisonnement critique est parfaitement recevable. En tant qu'analyste critique de la situation du médicament, il a été invité à s'exprimer dans de nombreux médias qui ont, comme d'habitude, résumé sa pensée à quelques phrases sans rapporter les bases de sa réflexion.

Le journaliste est-il responsable? Il fait le travail qu'il a appris et, en cas de problème de conscience, son argumentation est toujours la même: un spectateur ou un auditeur perd le fil d'un discours après quelques secondes et il faut donc concentrer le message sur la brièveté et l'efficacité. Et si ce message est trop bref, trop "concentré", on nous dira que le spectateur ou l'auditeur est un adulte responsable, capable de se renseigner par lui-même s'il désire approfondir un sujet.

L'auditeur ou le spectateur est-il responsable du jugement qu'il va avoir? Le processus d'évaluation du médicament et

les moyens permettant de connaître ses effets sont complexes et ont évolué au fil du temps, faisant qu'un auditeur ou un spectateur peut ne pas comprendre pourquoi certains médicaments sont aujourd'hui jugés inutiles, voire dangereux. Il fait confiance ou délègue la responsabilité de l'évaluation des médicaments au système de santé. Lorsqu'il apprend, de but en blanc, qu'il y a un problème, il a alors l'impression que sa confiance a été abusée par tous les acteurs – le médecin, le politique, l'industriel du médicament... – dont il doute par expérience, culture, principe, conviction... ou par découverte.

Changeons d'angle de vue : une inutilité problématique

La réglementation du médicament et l'appréciation de l'efficacité d'un traitement ont évolué avec le temps. Ainsi coexistent dans la pharmacopée actuelle des médicaments mis sur le marché il y a plus de 40 ans avec un dossier d'enregistrement d'à peine une quarantaine de pages concernant moins de 100 patients, et des médicaments dont le dossier recouvre des milliers de feuilles et tout autant de patients. Les médicaments anciens, à l'aune des critères de jugement actuels, pourront donc être jugés inutiles parce que leur degré d'évaluation ne permet pas d'en connaître l'efficacité réelle. C'est ce qu'a jugé la Commission de la transparence au terme d'un travail allant de 1999 à 2001 et qui a conclu que sur 4490 spécialités étudiées, 840 sont classées avec un SMR (Service médical rendu) modéré ou faible et 835 avec un SMR insuffisant, et c'est de ce travail qu'est extrapolée la phrase du Pr Even. Que faire alors?

Plusieurs jugements peuvent être portés sur cet état de fait: ces médicaments pourraient être évalués à l'aune des critères actuels, mais qui paiera? Leur autorisation de mise sur le marché pourrait être retirée, mais est-ce juridi-

quement possible, notamment s'ils n'ont pas d'effets indésirables démontrés? Ils pourraient ne plus être pris en charge par la communauté: la Sécurité sociale y gagnerait, c'est-à-dire les patients en tant que financeurs du système de soins, mais aussi en tant qu'utilisateurs puisqu'ils ne seraient pas soumis à des thérapeutiques non ou mal évaluées, mais quel impact social et économique cela aurait-il devant la complexité économique du système de santé?

Changeons encore d'angle de vue : une inutilité contestée

Convenons maintenant de quelques principes. Le médecin et le patient, malade potentiel ou avéré, désirent disposer de traitements utiles et efficaces. Si donc l'efficacité thérapeutique de certains médicaments n'a pas été démontrée selon une méthode adaptée, ils seront, en l'état des connaissances les concernant, jugés inutiles.

L'acte médical a une valeur symbolique. En effet, dans la relation médecin-malade s'est instaurée une symbolique: le patient consulte avec des symptômes, une demande et/ou une angoisse et le médecin est auréolé du mythe de l'efficacité, notamment de l'efficacité thérapeutique faisant que, pour beaucoup de médecins et beaucoup de patients, la consultation doit être conclue par un geste symbolique: l'ordonnance. Si le médecin a été formé dans le mythe de l'efficacité et du bénéfice des traitements, le patient vit aussi dans le mythe de la puissance de la science et de l'efficacité des soins médicaux.

Dans certains cas, lorsqu'il apparaît au médecin que le patient n'a pas une maladie organique, mais une demande de réassurance, une angoisse, et afin de ne pas altérer le symbole et de ne pas déroger aux mythes, il lui arrivera de conclure l'acte médical par la prescription d'un traitement qu'il juge à

tout le moins inoffensif, à défaut d'être médicalement efficace. Il satisfait ainsi à la relation thérapeutique symbolique médecin-malade. Certains médicaments auraient donc une fonction plus sociale que thérapeutique.

C'est un raisonnement parfois tenu par les défenseurs de médicaments dit "inutiles" tendant à leur procurer quelques vertus d'utilité, sans toutefois éliminer un danger potentiel méconnu.

Encore un angle de vue : une utilité indispensable et parfois un danger

Si certains médicaments peuvent être jugés inutiles, d'autres ont une utilité incontestable et démontrée : ils ralentissent, voire inversent le cours évolutif d'une maladie et peuvent prolonger la survie. Ils répondent aux critères d'évaluation récents et, s'ils font parfois courir un risque, leur bénéfice clinique net est favorable. C'est par exemple le cas des antithrombotiques, des statines et des IEC : tous font courir un risque, parfois létal, mais leur utilité, dans une prescription à bon escient, est démontrée et indispensable. Et pourtant ces médicaments

peuvent être dangereux. Comment expliquer toute cette complexité à un patient ? Inutile, utile, sans risque, dangereux mais utile, inutile mais pas dangereux... quelle grille de lecture utiliser ? Jusqu'ici, cette grille de lecture était simple : la confiance dans le médecin.

Tout ça pour dire quoi ?

Lorsque le message du journaliste consiste à rapporter brièvement une phrase indiquant que la moitié des médicaments disponible est inutile, lorsque ce message n'est accompagné d'aucune information complémentaire, notamment pédagogique et parfois longue et difficile, le patient-auditeur est désorienté.

Pire encore, si la conclusion du journaliste est "dans tous les cas, faites confiance à votre médecin" alors que le message qu'il vient de délivrer à son auditeur tend à mettre en doute cette confiance, comment l'auditeur peut-il faire confiance à son médecin ? Comment sait-il si le traitement qui lui a été prescrit fait partie des traitements utiles ou inutiles ? Comment être ainsi certain que le patient va prendre et de façon régulière le traitement qui est réellement utile à sa santé ?

Le choc provoqué par une affirmation indiquant que des médicaments sont inutiles est un raccourci qui peut faire évoluer les mentalités et modifier la réglementation, mais faut-il procéder par cette méthode ? Sans corporatisme, le médecin que je suis pense que cette méthode peut aboutir à un effet pervers : celui de l'arrêt d'un traitement réellement utile, parce que le ciment de la prescription et un des atouts de l'observance, la confiance dans le médecin, auront été mis à mal.

Le médecin que je suis pense aussi qu'il a sa part de responsabilité dans une potentielle perte de confiance. Ainsi, la conclusion de l'affaire dont nous discutons n'est-elle pas : si des médicaments sont inutiles et/ou mal évalués, si cette information existe, et si le patient peut être amené à penser que les médecins peuvent lui prescrire des médicaments inutiles et/ou mal évalués, les médicaments inutiles et/ou mal évalués et leur utilisation ne portent-ils pas une atteinte directe et nocive aux médicaments utiles et indispensables ? Le médecin qui prescrit un médicament inutile et/ou mal évalué n'attente-t-il pas lui aussi à la relation de confiance avec son patient ?

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgou,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeil, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gabelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massouire, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublér, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Fanny Massot, Evelyne Guitard

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile – 52200 Langres
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2011



Cahier 1 #273
Janvier 2011

➔ BILLET DU MOIS

- 3** Le choc dans différents médias :
“5 000 médicaments disponibles,
dont la moitié serait inutile”
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

- 7** Editorial
J.F. Cordier
- 12** Hypertension pulmonaire :
du symptôme au diagnostic
S. Turquier, L. Ernande,
G. Derumeaux, J.C. Glerant
- 19** Hypertension artérielle pulmonaire
I. Frachon, M. Humbert
- 23** Hypertensions pulmonaires
secondaires
L. Kiakouama, V. Cottin
- 29** Traitements actuels de l'HTAP
X. Jaïs, L. Savale, O. Sitbon,
D. Montani, F. Parent, M. Humbert,
G. Simonneau
- 36** En pratique on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 39** Mort subite cardiaque dans la famille :
quel bilan chez les proches ?
F. Fellmann, K. Michaud
- 43** Intérêt du monitoring du segment ST
dans l'infarctus aigu du myocarde
avec ou sans décalage du ST
J.M. Juliard

➔ REPÈRES PRATIQUES

- 50** L'HTA masquée : faut-il la traiter ?
J. Amar

Un cahier 2 “22^e Congrès du Collège National des
Cardiologues Français – Actualités
sur l'hypertension artérielle”
est routé avec ce numéro.
Un bulletin d'abonnement est en page 9.
Image de couverture :
Photomontage à partir d'une image de :
© Nmedia – Fotolia.com

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Editorial

Naguère maladie rare et “orpheline”, l’hypertension (artérielle) pulmonaire n’est plus orpheline (car très étudiée et accessible à des traitements efficaces) et, même si elle reste rare, elle est maintenant plus fréquemment diagnostiquée et prise en charge.

Ces changements majeurs, qui se sont produits au cours des 20 (et surtout 10) dernières années, sont essentiellement liés à des progrès dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques, qui ont conduit à un élargissement du cadre de l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et à la caractérisation des nombreuses causes d’hypertension pulmonaire (HTP). La terminologie qui s’est imposée distingue donc l’HTAP des HTP, avec une augmentation de sous-groupes au fur et à mesure d’une connaissance plus précise et détaillée des différents cadres nosologiques (la dernière classification de Dana Point de 2008 comporte maintenant 28 sous-groupes) (**tableau I**).



→ J.F. CORDIER

Centre de Référence des Maladies
Pulmonaires Rares
Centre de Compétences Rhône-Alpes
(Lyon-Grenoble) de l’HTAP
Hôpital Louis Pradel, LYON.

L’HTAP tire son unité d’une physiopathologie analogue et de caractéristiques cliniques, et surtout thérapeutiques, similaires des différents cadres étiologiques qui la composent. Les progrès thérapeutiques ont été attestés par des essais incluant des malades de ce groupe. La forme la plus “pure” d’HTAP est l’HTAP idiopathique. Les formes héritables s’en distinguent par des mutations des gènes *BMPR2*, *ALK1*, ou endogline, mais d’autres formes familiales n’ont pas encore de caractérisation génique. Les HTAP induites par des médicaments (anorexigènes notamment) ou des toxiques font partie de ce groupe, ainsi que les HTAP associées à des connectivites (sclérodermie systémique en particulier), à l’infection par le virus de l’immuno-déficience humaine, à l’hypertension portale (hypertension porto-pulmonaire), aux cardiopathies congénitales avec *shunt* gauche droit entraînant un syndrome d’Eisenmenger. A été rajoutée à ce groupe, à Dana Point, l’HTAP liée à la bilharziose et l’HTAP liée aux anémies hémolytiques chroniques. L’hypertension artérielle persistante du nourrisson fait également partie de cette catégorie.

Sur un “strapontin”, à côté de l’HTAP, figurent **la maladie veino-occlusive pulmonaire et l’hémangiomatose capillaire pulmonaire**. Ces deux entités sont très proches de l’HTAP idiopathique, avec parfois des chevauchements. Leur individualisation n’est cependant pas purement sémantique ou artificielle, car elle a une incidence pratique considérable, dans la mesure où, lorsqu’il existe une atteinte veino-capillaire importante (traduite notamment à l’imagerie par un épaississement des septa-interlobulaires, des opacités en verre dépoli centrolobulaires, et l’existence d’adénopathies médiastinales), la mise en route du traitement peut s’accompagner d’un œdème pulmonaire gravissime. Reconnaître la maladie veino-occlusive est donc une nécessité absolue avant d’entreprendre le traitement.

Parmi les HTP, les **cardiopathies gauches** représentent sans doute la cause la plus fréquente. La distinction relativement récente des cardiopathies gauches par dysfonction systolique et par dysfonction diastolique (insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée) est importante et particulièrement intéressante. Si le rétrécissement mitral serré, qui représentait autrefois la principale cause d’hypertension pulmonaire d’origine cardiaque, est devenu plus rare dans nos pays, son analyse a beaucoup contribué à la compréhension de l’HTP des cardiopathies gauches. En effet,

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héritable
 - 1.2.1. Mutations de BMPR2
 - 1.2.2. Mutations de ALK1, endogline (avec ou sans télangiectasies hémorragiques héréditaires)
 - 1.2.3. Mutations inconnues
- 1.3. Induite par des médicaments ou des produits toxiques
- 1.4. Associée à
 - 1.4.1. Connectivites
 - 1.4.2. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
 - 1.4.3. Hypertension portale
 - 1.4.4. Cardiopathies congénitales (syndrome d'Eisenmenger)
 - 1.4.5. Schistosomiase
 - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire**2. Hypertension pulmonaire due à une maladie du cœur gauche**

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

3. Hypertension pulmonaire due à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie chronique

- 3.1. Bronchopneumopathie chronique obstructive
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies pulmonaires avec atteinte restrictive et/ou obstructive
- 3.4. Troubles respiratoires du sommeil
- 3.5. Hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à la haute altitude
- 3.7. Anomalies du développement

4. Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique**5. Hypertension pulmonaire de mécanismes mal précisés et/ou multifactorielle**

- 5.1. Troubles hématologiques : maladies myéloprolifératives, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularites
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, maladies de la thyroïde
- 5.4. Autres : obstruction vasculaire pulmonaire tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique en dialyse

TABEAU I : Classification de l'hypertension pulmonaire (Dana Point, 2008).

après un stade d'hypertension passive "post-capillaire" avec subœdème pulmonaire et hémoptysies, on voyait se développer une HTP "pré-capillaire", qui s'accompagnait d'ailleurs d'une diminution des épisodes d'œdème pulmonaire, mais préluait à une insuffisance cardiaque droite. Cette évolution naturelle illustre ce qu'on appelle maintenant la composante "réaction-

nelle" à l'hypertension post-capillaire, qui entraîne des remaniements de la paroi vasculaire pulmonaire avec développement d'une HTP pré-capillaire (avec élévation du gradient de pression transpulmonaire). Troublante est la possible rétrocession rapide de cette HTP réactionnelle, comme l'avaient montré de manière spectaculaire les premiers remplacements valvulaires mitraux. Une

des difficultés pratiques actuelles dans le diagnostic étiologique d'une HTP est de repérer cette HTP "réactionnelle" si la cardiopathie n'est pas évidente (ou sous-évaluée), en particulier dans les cardiopathies gauches par dysfonction diastolique.

L'HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques est un ensemble qui a pour dénominateur commun la survenue de ce que l'on appelait autrefois le "cœur pulmonaire chronique". Cette HTP s'observe avant tout au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Mais elle s'observe aussi au cours des pneumopathies interstitielles (fibrose pulmonaire idiopathique notamment) et d'un groupe récemment individualisé (Groupe 3.3) de maladie respiratoire restrictive et/ou obstructive avec le "syndrome emphyseme-fibrose pulmonaires" dont l'HTP est un facteur pronostique péjoratif. Les apnées du sommeil, l'hypoventilation alvéolaire, sont d'autres causes d'HTP d'origine respiratoire.

L'HTP post-embolique chronique est la seule forme vraiment curable d'hypertension pulmonaire. Elle résulte d'une succession d'épisodes emboliques qui aboutit à une obstruction vasculaire pulmonaire responsable de l'HTP. Si cette obstruction est proximale, les caillots fibreux adhérent à la paroi vasculaire peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical (thrombo-endartériectomie). Les résultats de cette chirurgie sont excellents avec souvent normalisation des pressions pulmonaires (cette chirurgie nécessite toutefois une expertise solide, avec très peu de centres compétents en Europe).

Enfin, **le 5^e groupe de la classification de Dana Point**, sans unité pour l'instant, est un fourre-tout où l'on trouve des maladies variées, pour beaucoup rares ou rarissimes, et dans le cadre desquelles peut s'intégrer une HTP, dont le mécanisme reste souvent incertain.

Notre objectif dans ce dossier a été de fournir aux non-spécialistes de l'hypertension (artérielle) pulmonaire un cadre de diagnostic, d'analyse, et d'approche thérapeutique. La place essentielle de l'échographie cardiaque dans le dépistage et le point de passage obligé du cathétérisme droit pour le diagnostic sont bien établis. Le groupe de l'HTAP est celui dans lequel on peut apporter une réponse thérapeutique souvent efficace. Les HTP "secondaires" constituent une *check-list* qu'il est indispensable de passer en revue avant d'admettre qu'une hypertension pulmonaire est bien une hypertension artérielle pulmonaire.

Sur le plan thérapeutique, l'époprosténol en perfusion intraveineuse continue, première arme thérapeutique découverte, n'est plus la seule. Des thérapeutiques *per os*, de maniement beaucoup

plus facile, sont maintenant disponibles. Leur mécanisme d'action se fonde sur les connaissances physiopathologiques : inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline administrés par voie orale (bosentan, ambrisentan), inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil) par voie orale, et dérivés de la prostacycline (époprosténol essentiellement, par voie intraveineuse continue ; ou iloprost par inhalation ; ou tréprostinil par voie sous-cutanée).

Dans le cadre du Plan National Maladies Rares, a été mise en place une structuration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension (artérielle) pulmonaire, avec un Centre national de référence (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart) et des Centres de compétences régionaux. La prise en charge optimale des patients se fonde sur une évaluation diagnostique complète et

la mise en route du traitement initial dans un Centre de compétences, qui organise un suivi partagé avec les spécialistes de l'hospitalisation publique ou privée de proximité, le spécialiste de ville (notamment cardiologue expérimenté en échographie cardiaque) et le médecin généraliste. Cette structuration a fait la preuve de son efficacité et elle offre à chaque patient, quel que soit son lieu de résidence, la meilleure prise en charge possible. Dans des situations exceptionnelles (grossesse, indication de thrombo-endartériectomie), le recours au Centre national de référence est indispensable.

Nous espérons que chacun trouvera, dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, matière à progression et à réflexion dans ce domaine de pathologie cardiovasculaire et pulmonaire en évolution continue.

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiológicas

Médecin	☐ 1 an : 60 €
	☐ 2 ans : 95 €
Etudiant/Interne	☐ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif)	☐ 2 ans : 70 €
Etranger	☐ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris)	☐ 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

Tracleer 62,5 mg, 125 mg, comprimés pelliculés (bosentan). FORMES, PRESENTATIONS, COMPOSITION : comprimés pelliculés blanc-orangé à 62,5mg (ronds) et 125 mg (ovales) de bosentan (sous forme de monohydrate). **4. DONNEES CLINIQUES: 4.1 Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III. L'efficacité a été démontrée dans : • l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale) • l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée • l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS I (cf. section 5.1) Tracleer est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs (voir rubrique 5.1) **4.2 Posologie et mode d'administration* :** Les comprimés seront pris par voie orale, matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas. HTAP : Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP. Chez les adultes, le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour (CTJ H.T. = 83 € (2 cp à 62,5mg ou 125mg). Les études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de Tracleer était augmentée au-dessus de 2mg/kg deux fois par jour (cf. rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans. En cas de détérioration clinique et ce, malgré un traitement pendant au moins 8 semaines, un autre traitement devra être envisagé. Cependant, certains patients qui n'ont montré aucune réponse après 8 semaines de traitement, peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée devra alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante (cf. rubrique 4.4 et 5.1). Si l'arrêt de Tracleer est envisagé, cet arrêt devra être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau traitement. Interruption du traitement : Afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours est recommandée avant d'interrompre le traitement. Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs : le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodémie systémique. Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. CTJ H.T. = 83 € (2 cp à 62,5mg ou 125mg). L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des essais cliniques contrôlés, est limitée à 6 mois (cf. rubrique 5.1). La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent être ré-évaluées sur une base régulière. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être faite en prenant en considération la toxicité hépatique du bosentan (cf. rubriques 4.4 et 4.8) Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période. Il n'y a pas données de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients âgés de moins de 18 ans **Populations à risque :** Chez l'insuffisant hépatique léger, l'insuffisant rénal, le patient dialysé, le sujet âgé de plus de 65 ans : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh • Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement • Association à la cyclosporine A • Grossesse • Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes de contraception fiables **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* :** L'efficacité n'a pas été établie chez les patients atteints d'HTAP sévère. Le rapport bénéfice/risque n'a pas été établi chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS I. Le traitement par Tracleer ne sera initié que si la pression artérielle systémique systolique est supérieure à 85 mmHg. Il n'a pas été démontré que Tracleer ait un effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères existants. **Fonctions hépatiques :** L'augmentation des taux sériques d'ASAT et/ou ALAT, observée avec bosentan est dose-dépendante. Ces anomalies apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement. La prise concomitante de médicaments inhibant la BSEP (Bile Salt Export Pump), tels que la rifampicine, le glibenclamide et la cyclosporine A peut augmenter le risque d'atteinte hépatique.

Les aminotransférases hépatiques sériques seront dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par Tracleer. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie. **Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'ALAT/ASAT : Taux d'ALAT/ASAT :** Recommandations pour le traitement et la surveillance : • > 3 et ≤ 5 LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, réduire la posologie quotidienne ou arrêter le traitement (voir rubrique 4.2), et recontrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer pourront être envisagées selon les modalités décrites ci-dessous. • > 5 et ≤ 8 LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et recontrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous. • > 8 LSN : Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit. En cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, asthénie, syndrome grippal (arthralgies, myalgies, fièvre) l'administration de Tracleer doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris. **Réintroduction de Tracleer :** La reprise du traitement par Tracleer après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Lors de la réintroduction de Tracleer, il conviendra de respecter les recommandations détaillées dans la rubrique 4.2. Les taux d'aminotransférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.

LSN=Limite Supérieure de la Normale. **Taux d'hémoglobine :** Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés. **Utilisation chez les femmes en âge de procréer* :** Tracleer ne doit être administré que si la femme utilise une méthode de contraception fiable et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif. Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer **l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée**, les conseils et informations appropriées pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. En raison de potentielles interactions pharmacocinétiques Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale. Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale mais il conviendra de leur recommander d'y associer une méthode complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode fiable. En cas de doute sur le choix de la méthode, l'avis auprès d'un gynécologue est recommandé. La survenue d'une grossesse est un facteur aggravant de l'HTAP. Afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois. **Maladie pulmonaire veino-occlusive :** Des cas d'œdèmes pulmonaires ont été rapportés lors de l'administration de médicaments vasodilatateurs (principalement des prostacyclines) chez des patients souffrant de maladie pulmonaire veino-occlusive. En conséquence, si des signes d'œdèmes pulmonaires apparaissent au cours de l'administration de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP la possibilité d'une maladie veino-occlusive associée doit être évoquée. Patients atteints d'HTAP associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche : Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'HTAP associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, en cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée (ex. prise de poids), particulièrement chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandées. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début de traitement par Tracleer. HTAP associée à l'infection par le VIH : (Lopinavir + ritonavir et autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir) Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand Tracleer est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (cf. rubrique 4.5), susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH. **Neuropathie :** Du fait de l'hépatotoxicité de la névaparine qui potentiellement pourrait cumuler avec celle du bosentan, il est recommandé de ne pas associer ces traitements. **Autres médicaments antirétroviraux** aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour les autres antirétroviraux. **Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :** Une étude exploratoire, non contrôlée, ayant pour objectif l'évaluation de la sécurité de bosentan a été conduite pendant 12 semaines chez 11 patients atteints d'hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (stade III de la classification de GOLD). Une augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation artérielle en oxygène ont été observées et l'événement indésirable le plus fréquent était la dyspnée régressant à l'arrêt du bosentan **Utilisation concomitante avec d'autres médicaments : Glibenclamide :** Tracleer ne doit pas être associé avec le glibenclamide. **Fluconazole :** l'utilisation concomitante n'est pas recommandée. **Rifampicine :** l'administration concomitante n'est pas recommandée. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction* :** Contraceptifs hormonaux : les contraceptifs hormonaux incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques ou implantables peuvent ne pas être fiables lors d'un traitement par Tracleer. Par conséquent, une contraception uniquement hormonale quelle que soit sa voie d'administration

ne peut être considérée comme fiable. **Cyclosporine A** (un inhibiteur de la calcineurine) : l'association est contre-indiquée. **Tacrolimus, sirolimus :** une augmentation de la concentration plasmatique du bosentan est attendue, de même une diminution de la concentration plasmatique du tacrolimus et du sirolimus. L'administration concomitante n'est donc pas recommandée. **Warfarine :** aucune adaptation de posologie de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux n'est nécessaire mais une surveillance accrue de l'INR est recommandée. **Epoprostenol :** des données limitées d'un essai chez 10 enfants recevant du Tracleer associé à de l'époprostenol ont révélé des valeurs de C max et de SSC après administrations uniques et répétées similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprostenol IV. Des données concernant des inducteurs de CYP3A4 tels que carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne et millepertuis font défaut. Une réduction significative de l'efficacité clinique ne peut pas être exclue. **Sildenafil* :** la prudence est recommandée en cas d'association. **4.6 Grossesse et allaitement* :** Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction. Tracleer est contre-indiqué pendant toute la grossesse (cf. rubriques 4.3 et 4.4). De plus, la survenue d'une grossesse constitue un facteur aggravant de l'HTAP. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. **4.7 Effet sur la conduite et l'utilisation de machines :** risque de sensations vertigineuses pouvant affecter la capacité à conduire un véhicule ou utiliser une machine. **4.8 Effets indésirables* :** Evénements indésirables* : **Résultats issus des essais contrôlés contre placebo :** Au cours de huit études contrôlées contre placebo, dont six ont été conduites dans des indications autres que l'HTAP 677 patients ont été traités par du bosentan à des posologies quotidiennes de 100 mg à 2000 mg et 288 patients ont reçu du placebo pendant des durées allant de 2 semaines à 6 mois. Les effets indésirables observés plus fréquemment dans le groupe bosentan que dans le groupe placebo (plus de 3 % des patients traités par le bosentan, avec une différence de ≥ 2 %) étaient des céphalées (15,8 % contre 12,8 %), des bouffées de chaleur (6,6 % contre 1,7 %), des perturbations de la fonction hépatique (5,9 % contre 2,1 %), des œdèmes des membres inférieurs (4,7 % contre 1,4 %) et une anémie (3,4 % contre 1,0 %) : tous ces événements étaient dose-dépendants. **Essais contrôlés contre placebo dans l'HTAP primitive (idiopathique, familiale) et l'HTAP associée aux connectivités :** Les effets indésirables survenant chez plus de 3 % des patients et plus fréquemment chez les patients sous Tracleer (posologie de 125 mg et 250 mg deux fois par jour, bosentan n=258, placebo n=172) au cours des essais contrôlés contre placebo étaient :

Classe organe	Fréquence	Evénements indésirables
Infection et infestation	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures, nasopharyngite, infection des voies aériennes, sinusite
Troubles hématologiques et lymphatiques	Fréquent	Anémie
Troubles du système nerveux	Très fréquent Fréquent	Céphalées ¹ Syncope
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées vasomotrices
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent Fréquent	Œdème ² , rétention hydrique Douleur thoracique.

¹ Des céphalées ont été rapportées chez 15,1 % des patients sous bosentan et 14,5 % des patients sous placebo.
² Œdèmes ou rétention hydrique ont été rapportés chez 11,6 % des patients sous bosentan et 9,9 % des patients sous placebo.

Le pourcentage d'arrêt de traitement dû à des événements indésirables au cours des essais cliniques menés dans l'HTAP était similaire dans le groupe bosentan et le groupe placebo (5,8 %). **Etudes pédiatriques non contrôlées (BREATHE-3, FUTURE 1)** Le profil de tolérance dans les populations incluses dans chacune des études (BREATHE-3 : n=19, Tracleer 2mg/kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines ; FUTURE 1 n=36, Tracleer 2mg/kg deux fois par jour pendant 4 semaines suivis par 4 mg/kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines) était similaire à celui observé dans les études pivot chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Dans l'étude BREATHE-3, les événements indésirables les plus fréquents étaient les bouffées vasomotrices (21 %), céphalées, et anomalies de la fonction hépatique (chacun 16 %). Dans l'étude FUTURE-1, les événements indésirables les plus fréquents étaient les infections (33 %) et les douleurs abdominales/inconfort (19 %). Dans cette étude FUTURE-1, il n'y a pas été observé de cas d'augmentation des transaminases hépatiques. **Essais contrôlés contre placebo dans les ulcères digitaux.** Les événements indésirables survenant chez plus de 3 % des patients, et plus fréquemment chez les patients sous Tracleer (posologie 125 mg deux fois par jour) au cours des 2 essais pivot contrôlés contre placebo bosentan n=175, placebo n=133), étaient :

Classe organe	Fréquence	Evénement indésirable
Infection et infestation	Fréquent	Ulcères cutanés infectés, infection du tractus urinaire
Troubles hématologiques et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution de l'hémoglobine
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypertension, bouffées vasomotrices
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, diarrhées, douleur abdominale, constipation
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie des tests de la fonction hépatique
Atteintes cutanées et sous-cutanées	Fréquent	Erythème
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs des extrémités, douleur dorsale
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydrique

Anomalies biologiques : Anomalies des tests hépatiques. Au cours des études menées chez les patients souffrant d'HTAP, l'incidence de l'augmentation des aminotransférases (>3LSN) a été de 12,8 % chez les patients traités par bosentan (n=257), 12,3 % chez les patients traités avec 125 mg 2 fois par jour et 14,3 % chez les patients traités par 250 mg 2 fois par jour. Des augmentations au-delà de 8 fois la normale ont été vues chez 3,7 % des patients traités par 125 mg 2 fois par jour et 7,1 % chez les patients traités par 250 mg. 2 fois par jour. Dans les 2 études chez les patients avec ulcères digitaux l'incidence de l'augmentation des aminotransférases hépatiques (>3 LSN) était de 11,3 % dans le groupe bosentan (n=168) comparée à 0,8 % dans le groupe placebo (n=129). Des augmentations >8 LSN ont été rapportées chez 2,4 % des patients traités par bosentan. **Hémoglobine :** la diminution moyenne du taux en fin d'essai clinique par rapport à la valeur mesurée en début de traitement était de 0,9 % chez les patients traités par bosentan et 0,1 % chez ceux traités par placebo. Dans les 2 essais dans les ulcères digitaux des diminutions cliniquement significatives (diminution par rapport à l'inclusion résultant en des valeurs <10g/Dl) ont été observées chez 4,2 % des patients traités par bosentan (n=167) et 3,1 % chez les patients traités par placebo (n=129) **Expérience après commercialisation :** La majorité des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été similaires à ceux rapportés pendant les essais cliniques. Les effets indésirables fréquents rapportés incluaient nausée, anémie ou diminution de l'hémoglobine nécessitant dans quelques cas des transfusions sanguines. Les effets indésirables peu fréquents incluaient vomissement, douleur abdominale, diarrhée, élévation des transaminases avec hépatite et/ou ictère, réaction d'hypersensibilité incluant dermatite, prurit et rash ; thrombocytopénie. Les effets indésirables rares incluaient cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, anaphylaxie et/ou angio-œdème, neutropénie, leucopénie. De rares cas de cirrhose hépatique inexplicite ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients présentant de multiples facteurs associés de co-morbidités et polymédicaments, et d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas renforcent l'importance d'une surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement par Tracleer **4.9 Surdosage* :** Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques* :** Classe pharmaco-thérapeutique: autres antihypertenseurs, code ATC: C02ZX01. Mécanisme d'action : Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ETA et ETB. Le bosentan diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque. Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres ET-1 à la fois sur les récepteurs ETA et ETB avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ETA que pour les récepteurs ETB. Le bosentan est spécifique des récepteurs ET-1 et ne se lie pas à d'autres récepteurs. Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique du bosentan sur la survie. Toutefois, la survie à long terme a été étudiée chez 235 patients traités par bosentan dans les 2 essais pivot contrôlés et leurs extensions, en ouvert. La durée moyenne d'exposition était de 1,9±0,7 ans et les patients suivis pendant 2 ans en essai clinique présentaient en majorité une HTAP primitive (72 %), et étaient en classe fonctionnelle III (84 %). Le taux de survie estimé selon la méthode Kaplan-Meier sur l'ensemble de la population était de 93 % et 84 % après 1 et 2 ans de traitement* **5.2 Propriétés pharmacocinétiques* :** **5.3 Données de sécurité précliniques* :** se référer au RCP. **6. DUREE DE CONSERVATION :** 4 ans à une température ne dépassant pas 30°C. **Liste 1** – médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie, en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Tracleer 62,5 mg : EU/1/02/220/002-CIP N°563621-1, boîte de 56 comprimés. Tracleer 125 mg : EU/1/02/220/004-CIP : 563622-8 (AMM 2002- renouvelée en 2007), boîte de 56 comprimés - Coll. Inscrit sur la liste rétrocession avec prise en charge à 100%. **Prix de cession H.T. =2324 €** (56 cp à 62,5 mg ou 125 mg). **TITULAIRE DE L'AMM :** Actelion Registration Ltd. Actelion Pharmaceuticals France - 21, boulevard de la Madeleine - 75001 Paris - Tél. : 01 58 62 32 32- informations médicales / Pharmaceutique et pharmacovigilance : N° ADR : 0 810 811 063. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **Date dernière révision :** avril 2010 (V11)

*Pour une information complète, consulter le site de EMA <http://www.ema.europa.eu/>



HTAP en classes fonctionnelles OMS/NYHA II et III

Une classe fonctionnelle sévère chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) s'accompagne d'une plus grande difficulté dans l'accomplissement de leurs activités quotidiennes et d'une diminution de leurs chances de survie⁽¹⁾.

Tracleer®, 5 indications thérapeutiques⁽²⁾

Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III.

L'efficacité a été démontrée dans :

- l'HTAP primitive (idiopathique et familiale)
- l'HTAP associée à une Sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée
- l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger

Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II.

Tracleer® est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de Sclérodémie Systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

(1) Montani D *et al.* EMC (Elsevier SAS Paris), Pneumologie, 6-024-A-90, 2006.

(2) RCP Tracleer® en vigueur.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Hypertension pulmonaire : du symptôme au diagnostic

RÉSUMÉ : L'hypertension pulmonaire (HTP) est rare, mais doit être évoquée chez tout patient présentant une dyspnée, des syncopes ou des douleurs thoraciques inexpliquées. Si l'échographie cardiaque en permet le dépistage, seul le cathétérisme cardiaque droit permet d'établir de façon formelle le diagnostic d'hypertension pulmonaire précapillaire (PAPm $\geq$ 25 mmHg, Pcap < 15 mmHg).

Une démarche diagnostique rigoureuse est nécessaire pour distinguer des hypertensions pulmonaires de physiopathologie et de prise en charge différentes.



→ S. TURQUIER¹, L. ERNANDE²,
G. DERUMEAUX²,
J.C. GLERANT¹

¹ Service d'explorations
fonctionnelles respiratoires, hôpital
Louis Pradel, LYON.

² Service d'échocardiographie, hôpital
Louis Pradel, LYON.

L'hypertension pulmonaire est définie par l'élévation permanente des pressions dans le lit vasculaire pulmonaire. La classification diagnostique la plus récente des hypertensions pulmonaires (HTP) a été proposée en 2008 lors du symposium mondial de Dana-Point [1]. Le clinicien est amené à en suspecter le diagnostic soit en raison de signes cliniques évocateurs, soit dans le cadre d'un dépistage chez des patients à risque. Dans tous les cas, une démarche diagnostique rigoureuse est nécessaire afin de confirmer ce diagnostic, mais aussi d'en préciser l'étiologie et la sévérité.

Circonstances de découverte

1. Présentation clinique

Il n'existe pas de signes fonctionnels spécifiques de l'HTP qui se manifeste le plus souvent par une dyspnée, plus rarement par une asthénie, des douleurs thoraciques ou abdominales, des lipothymies ou des syncopes dans les formes les plus sévères [2]. Occasionnellement, il peut s'agir d'hémoptysies ou plus rarement encore

de dysphonie (syndrome d'Ortner : paralysie de la corde vocale gauche secondaire à la compression du nerf récurrent par le tronc dilaté de l'artère pulmonaire). Ces symptômes surviennent en premier lieu à l'effort. Leur présence au repos témoigne de la sévérité de la maladie.

L'interrogatoire recherche des facteurs de risque ou étiologiques d'HTP : antécédents familiaux d'HTP, prise d'anorexigène, antécédent de cardiopathie congénitale, connectivite, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), hypertension portale, maladie thrombo-embolique, maladies respiratoires parenchymateuses.

L'auscultation cardiaque peut retrouver précocement un éclat de B2, un souffle d'insuffisance tricuspide. La turgescence jugulaire, l'hépatomégalie, les œdèmes périphériques et l'ascite sont des signes plus tardifs de la maladie. L'auscultation pulmonaire est généralement normale. L'examen physique peut également retrouver des signes en rapport avec l'étiologie : télangiectasies, sclérodactylie, syndrome de Raynaud orientent vers une sclérodermie.

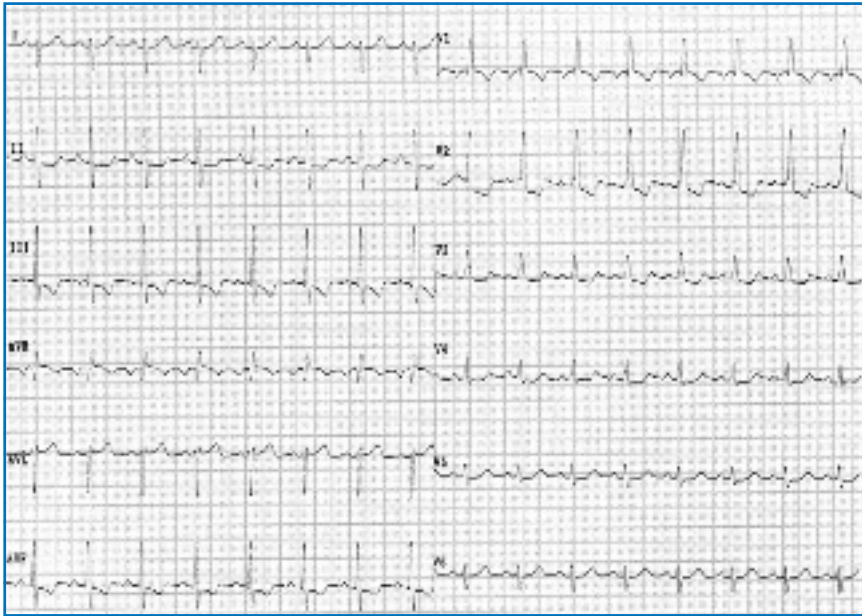


FIG. 1 : Electrocardiogramme d'HTP : Ondes P amples en DII, DIII, ondes R en précordial droit, bloc de branche droit, troubles secondaires de la repolarisation dans les dérivations droites.



FIG. 2 : Radiographie thoracique d'HTP : cardiomégalie, protrusion de l'arc moyen gauche.

2. Dépistage chez les personnes à risque

Un examen clinique et échocardiographique de dépistage systématique est recommandé pour les patients ayant une sclérodémie [3, 4], les patients ayant une cardiopathie congénitale [5], les parents au premier degré d'un patient atteint d'HTP familiale [6] et les patients cirrhotiques avant transplantation hépatique [4, 7].

Examens complémentaires

1. Examens de première intention

● Electrocardiogramme

L'électrocardiogramme (**fig. 1**) n'est ni sensible ni spécifique du diagnostic d'HTP. Il ne peut donc être utilisé comme un examen de dépistage, mais il est évocateur d'HTP s'il met en évidence des signes d'hypertrophie ventriculaire et auriculaire droite : une déviation axiale droite (aspect S1Q3), une hypertrophie auriculaire droite (ondes P amples en DII-DIII, bifides en V1), une hypertrophie

ventriculaire droite (grande onde R en précordial droit, bloc de branche droit) et des troubles secondaires de repolarisation dans les dérivations droites.

L'électrocardiogramme peut mettre en évidence des troubles du rythme supraventriculaires (flutter, arythmie complète par fibrillation auriculaire) qui se voient plus volontiers dans les formes sévères, et sont le témoin de la sévérité de la maladie [8].

● Radiographie thoracique

La radiographie thoracique (**fig. 2**) est anormale dans la plupart des cas [2]. Elle peut mettre en évidence : une cardiomégalie et/ou une dilatation des artères pulmonaires (protrusion de l'arc moyen gauche) [9]. La radiographie thoracique peut aussi mettre en évidence des anomalies parenchymateuses en cas de pathologie pulmonaire associée.

● Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires et les gaz du sang permettent

avant tout d'exclure une hypertension pulmonaire associée à une insuffisance respiratoire chronique et/ou une hypoxémie. Elles permettent également de déterminer l'importance des répercussions de la maladie sur les échanges gazeux.

Les patients ayant une HTP isolée présentent pour la plupart un déficit ventilatoire restrictif discret [2, 10]. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone est diminuée de plus de 20 % par rapport à la valeur théorique chez environ 75 % des patients. Elle s'abaisse de manière plus importante dans l'HTP associée aux connectivites, surtout en cas de pneumopathie interstitielle diffuse associée [11]. Une hypoxémie légère à modérée est retrouvée à la mesure des gaz du sang. De manière quasi constante, il existe une hypocapnie (du fait d'une hyperventilation). L'hypoxémie peut être sévère chez les patients ayant un shunt droit-gauche. Celui-ci peut être objectivé lors des tests en hyperoxie, même en l'absence de cardiopathie congénitale ou d'ouverture d'un foramen ovale [12].

Les désaturations nocturnes sont également très fréquentes ; pour cette raison, une oxymétrie nocturne (voire une polysomnographie) est indiquée en cas de suspicion clinique de syndrome d'apnées du sommeil.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

2. Examens à visée diagnostique

● Echocardiographie

Du fait de son caractère non invasif, l'échocardiographie Doppler par voie transthoracique (ETT) de repos est l'examen de première intention pour le dépistage de l'HTP, mais elle ne peut en établir de manière fiable le diagnostic qui doit être confirmé par mesure invasive des pressions pulmonaires par cathétérisme cardiaque droit.

L'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique par ETT est classiquement basée sur la mesure de la vitesse maximale de régurgitation tricuspidale (IT) selon l'équation de Bernoulli simplifiée : $PAPs = 4V_{max_{IT}}^2 + POD$ (PAPs = pression artérielle pulmonaire systolique, $V_{max_{IT}}$ = vitesse maximale de l'IT, $4V_{max_{IT}}^2$ = gradient OD/VD, POD = pression de l'oreillette droite, PVD = pression du ventricule droit).

De nombreuses limites de l'estimation des pressions pulmonaires par l'étude du flux d'IT sont à connaître : IT importante avec flux laminaire faisant sous-estimer la PAPs ; fréquente surestimation de la PAPs en cas d'IT minime ; sous-estimation en cas d'alignement sous-optimal entre le tir Doppler et le flux d'IT, fréquente surestimation de la POD ; présence d'une sténose pulmonaire empêchant toute estimation des pressions pulmonaires par le flux d'IT ; IT parfois absente ne permettant pas d'estimer les pressions pulmonaires et échogénicité insuffisante du patient.

De plus, malgré la très bonne corrélation entre la vitesse maximale de l'IT et le gradient de régurgitation tricuspidale, l'estimation de la PAP basée sur la méthode Doppler peut se révéler inexacte chez certains patients. Une approche alternative consiste à étudier la Vmax de l'IT et à la comparer à une population de référence considérée comme saine en prenant idéalement en

VmaxIT (m/s)	PAPs estimée (mmHg)	Autres signes d'HTP	Probabilité d'HTP	Niveau de preuve
≤ 2,8	≤ 36	Non	Peu probable	I-B
≤ 2,8	≤ 36	Oui	Possible	IIa-C
2,9-3,4	37-50	Oui/Non	Possible	IIa-C
> 3,4	> 50	Oui/Non	Probable	I-B

VmaxIT : vitesse maximale de régurgitation de la valve tricuspide, PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique.

TABEAU I : Critères échocardiographiques orientant vers le diagnostic d'HTP [4].

compte l'effet de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle. La valeur diagnostique de la Vmax de l'IT a été confirmée dans de larges études et sa mesure fait maintenant partie intégrante des recommandations du dépistage de l'HTP (**tableau I**).

Du fait de ces nombreuses limites de l'étude du flux d'IT, il est nécessaire de ne pas s'y limiter, mais de rechercher également des signes indirects évocateurs d'HTP :

- étude de l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) : une valeur inférieure à 16 mm est en faveur d'une HTP (valeur normale supérieure à 20 mm),
- étude du flux antérograde pulmonaire : un temps d'accélération pulmonaire court est en faveur d'une HTP. La présence d'une encoche mésosystolique sur ce flux est très spécifique (mais peu sensible) d'HTP,
- recherche d'un retentissement d'une HTP sur les cavités droites, avec notamment hypertrophie et/ou dilatation du ventricule droit,
- anomalie de la courbure septale avec aplatissement, voire inversion de celle-ci pouvant devenir convexe vers le ventricule gauche (septum paradoxal),
- dilatation du tronc de l'artère pulmonaire (souvent difficile à évaluer),
- allongement du temps de relaxation du ventricule droit (normalement virtuel) bien que peu spécifique doit également faire rechercher une HTP.

Au terme de l'évaluation de ces différents critères, la probabilité du diagnostic d'HTP peut être déterminée comme le proposent les recommandations européennes (nous y reviendrons [4]). Outre son caractère indispensable dans le dépistage de l'HTP, l'ETT est un outil majeur dans le diagnostic étiologique, l'évaluation pronostique, et le suivi des patients doit être souligné.

● Cathétérisme cardiaque droit

Seul le cathétérisme cardiaque droit peut confirmer ou récuser le diagnostic d'HTP. Il permet également d'apprécier la sévérité de l'HTP, de tester en aigu sa réponse au monoxyde d'azote, et dans certains cas de contribuer au diagnostic étiologique.

Le cathétérisme est réalisé dans un Centre de compétences de l'HTAP, travaillant en lien avec le Centre national de référence de l'HTAP. Sa morbidité est estimée à 1,1 % et sa mortalité à 0,055 % [13]. L'opérateur insère un cathéter de Swan-Ganz par voie jugulaire, humérale, ou fémorale et mesure les paramètres suivants : la pression auriculaire droite (POD), les pressions ventriculaires droites (systolique, télédiastolique), les pressions artérielles pulmonaires (systolique, diastolique, moyenne : PAPm), la pression capillaire pulmonaire (Pcap) et le débit cardiaque (DC) (**fig. 3, tableau II** [5]). Le débit cardiaque est au mieux mesuré par méthode de thermodilution ;

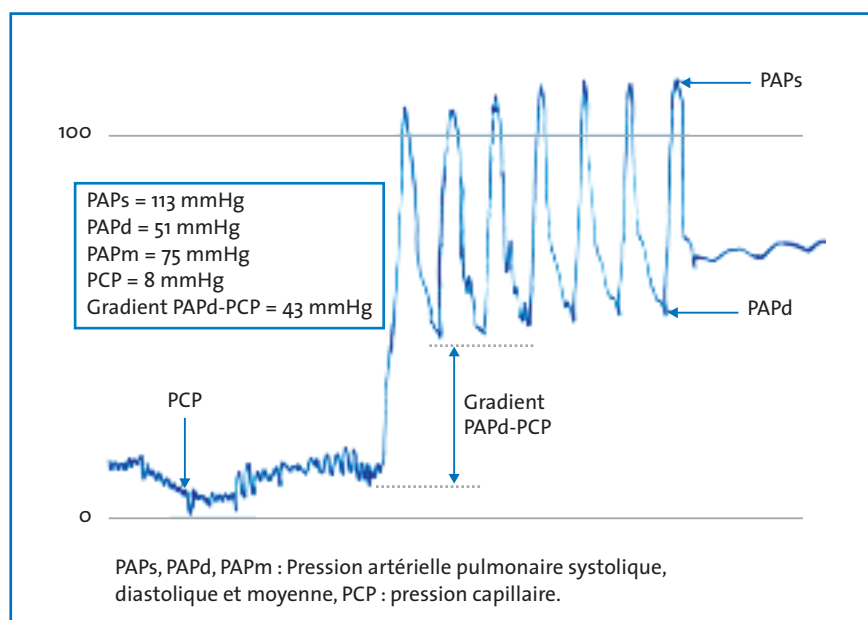


Fig. 3 : Tracé hémodynamique d'une HTP précapillaire [5].

POD (mmHg)	0-8
PVD (mmHg)	systole 15-30/télediastole 0-8
PAP (mmHg)	moyenne 12-20/systole 15-30/diastole 3-12
Pcap (mmHg)	1-10
IC (l/min/m ²)	2,8-4,2
RPT (dynes/cm ² /s) RVP (dynes/cm ² /s)	< 640 < 250 (si âge < 45 ans), < 370 (si âge > 45 ans)
POD : pression auriculaire droite, PVD : pression ventriculaire droite, PAP : pressions artérielles pulmonaires, Pcap : pression capillaire, IC : index cardiaque, RPT : résistances pulmonaires totales, RVP : résistances vasculaires pulmonaires.	

TABLEAU II : Valeurs normales des paramètres hémodynamiques [5].

en cas de shunt intra-cardiaque, il doit être mesuré par méthode de Fick. A partir de ces différentes mesures, il est possible de calculer :

- résistances pulmonaires totales (RPT) = $PAPm/DC$,
- résistances vasculaires pulmonaires (RVP) = $(PAPm - Pcap)/DC$.

Elles sont exprimées en dynes.s.cm⁻⁵ ou en unités Wood (1 Wood = 80 dynes.s.cm⁻⁵). La mesure de la saturation veineuse en

oxygène est systématique. Elle est corrélée au débit cardiaque.

Le cathétérisme cardiaque confirme le caractère précapillaire de l'HTP lorsque la pression capillaire est inférieure ou égale à 15 mmHg. La constatation hémodynamique d'une HTP post-capillaire ($Pcap > 15$ mmHg) doit faire mesurer le gradient transpulmonaire (GTP) : $PAPm - Pcap$. Si le GTP est inférieur à 12 mmHg, l'HTP est dite "postcapillaire passive".

Si le GTP est supérieur à 12 mmHg, elle est dite "post-capillaire réactionnelle" [4]. Le gradient entre la PAP diastolique et la pression capillaire peut également être mesuré, la valeur seuil étant alors de 10 mmHg (HTP post-capillaire passive si $PAPd - Pcap < 10$ mmHg). En cas de doute hémodynamique à l'état basal, une augmentation des pressions de remplissage auriculaire gauche peut être démasquée après une épreuve de remplissage (injection de 500 mL de macromolécules) ou lors d'une épreuve d'effort. Enfin, si le doute persiste, un cathétérisme cardiaque gauche peut être proposé pour mesurer la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG).

Un débit cardiaque normal ou diminué fait partie de la définition de l'HTP. En cas de débit cardiaque élevé, il est nécessaire de réaliser des prélèvements étagés pour mesurer la saturation en oxygène du sang dans les veines caves, dans l'oreillette droite (haute et basse), dans le ventricule droit, dans l'artère pulmonaire proximale et distale. La constatation d'un enrichissement en oxygène permet d'affirmer l'existence d'un shunt gauche-droit et d'en préciser le niveau. La mesure des pressions veineuses sus-hépatiques libres et bloquées peut être réalisée à la recherche d'une hypertension portale, en cas de suspicion clinique.

Lors du bilan initial d'une HTP du groupe 1, un test de vasoréactivité doit être effectué afin d'identifier les patients susceptibles de répondre à un traitement au long cours par inhibiteur calcique. Ce test est effectué à l'aide de NO inhalé (inhalation de 10 ppm pendant une durée de 5 minutes). Il est interprété comme positif en cas de diminution de la $PAPm$ d'au moins 10 mmHg pour atteindre un niveau inférieur à 40 mmHg tout en conservant (ou en augmentant) le débit cardiaque. Une réponse positive au NO est observée chez moins de 10 % des patients [14].

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Les données obtenues par le cathétérisme cardiaque sont des aides précieuses au choix thérapeutique. La mise en évidence de signes de gravité hémodynamique fait discuter la mise en place d'emblée d'un traitement oral combiné, voire d'un traitement par époprostanol. La mise en évidence d'une surcharge hydrosodée (POD élevée) conduit à une majoration du traitement diurétique. Enfin, en cas de réponse positive au test de vasoréactivité, un traitement par inhibiteur calcique est introduit.

3. Examens à visée étiologique

● Scintigraphie pulmonaire

Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion est réalisée de manière systématique afin de ne pas méconnaître une HTP postembolique. Il s'agit de l'examen le plus sensible pour le diagnostic de maladie thrombo-embolique chronique [15]. En cas d'HTP, la scintigraphie est normale, elle peut également mettre en évidence des défauts perfusionnels mais de petite taille, périphériques et non systématisés [4, 9]. Cet examen a toutefois peu de valeur en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive associée (au cours desquelles des défauts de ventilation et de perfusion multiples sont fréquemment observés).

● Angioscanner thoracique

L'angioscanner haute résolution est essentiel au diagnostic étiologique. L'étude du parenchyme pulmonaire recherche un emphysème et/ou une pathologie interstitielle associée, et des signes évocateurs de maladie veino-occlusive (épaississement des septas interlobulaires, nodules flous centrolobulaires, verre dépoli, adénopathies, épanchements pleuraux), dont l'identification est indispensable en raison du risque de complications lors de la mise en route du traitement. Il permet

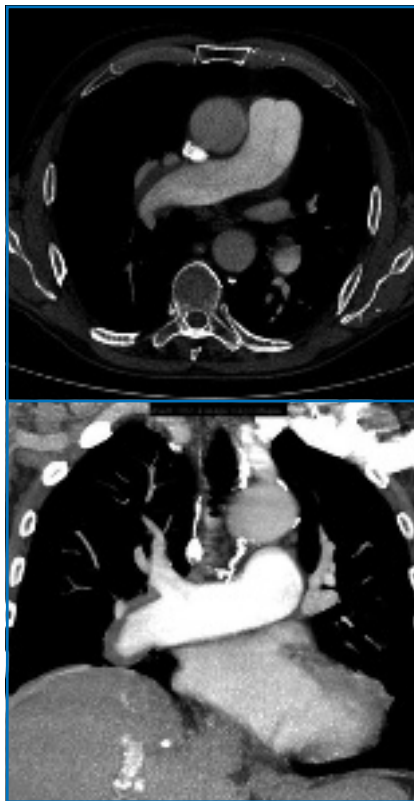


FIG. 4 : Angioscanner thoracique d'une HTP post-embolique : thrombi pariétalisés au niveau de l'artère pulmonaire droite.

de préciser la topographie et l'accessibilité chirurgicale des obstructions vasculaires dans le cas d'HTP post-emboliques (**fig. 4**) ; une angiographie pulmonaire est nécessaire pour porter au mieux l'indication d'une endartériectomie.

● Autres examens

L'IRM cardiaque peut permettre d'évaluer la taille et la fonction ventriculaire droite de manière non invasive [4, 16]. L'échographie abdominale est recommandée pour rechercher une hypertension portale. Le bilan sanguin comporte, en plus des examens hématologiques et biologiques de base, un dosage des hormones thyroïdiennes, des sérologies VIH, VHC, VHB, une recherche d'anticorps anti-nucléaires. Un bilan de thrombophilie est réalisé en cas d'HTP post-embolique. Le bilan biologique

standard est classiquement normal dans l'HTP, mais dans les formes sévères, certaines anomalies peuvent être retrouvées : thrombopénie modérée, anémie avec présence de schizocytes, insuffisance rénale, anomalies du bilan hépatique (cytolyse et cholestase).

[Algorithme diagnostique

Si le diagnostic positif d'HTP est aisé sur les données du cathétérisme cardiaque droit (PAPm $\geq$ 25 mmHg et Pcap $<$ 15 mmHg), le diagnostic étiologique d'HTP se fait par étapes successives.

Les Sociétés européennes de Cardiologie et de Pneumologie ont proposé un algorithme diagnostique (**fig. 5** [4]). Il recherche les causes les plus fréquentes d'HTP : les HTP post-capillaires (Groupe 2) et les HTP secondaires aux insuffisances respiratoires chroniques et/ou aux hypoxémies (Groupe 3).

En l'absence d'arguments pour une HTP des groupes 2 et 3, ou si le degré d'hypertension est disproportionné par rapport à la sévérité de l'atteinte cardiaque ou respiratoire sous-jacente, on réalise une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion. La mise en évidence de défauts perfusionnels systématisés oriente vers le diagnostic d'HTAP post-embolique (Groupe 4). L'angioscanner thoracique, le cathétérisme cardiaque et l'angiographie pulmonaire permettent d'en confirmer le diagnostic et d'apprécier l'opérabilité dans les formes proximales. Enfin, la recherche de facteurs de risques associés permet d'identifier les autres causes d'HTP (Groupes 1 et 5). Le diagnostic d'HTAP idiopathique ne sera donc retenu qu'en l'absence d'autres causes identifiées.

La réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale est potentiellement dangereuse chez ces patients fragiles. Elle est contre-indiquée en pratique courante [4]. Une mutation du gène BMPR2 est

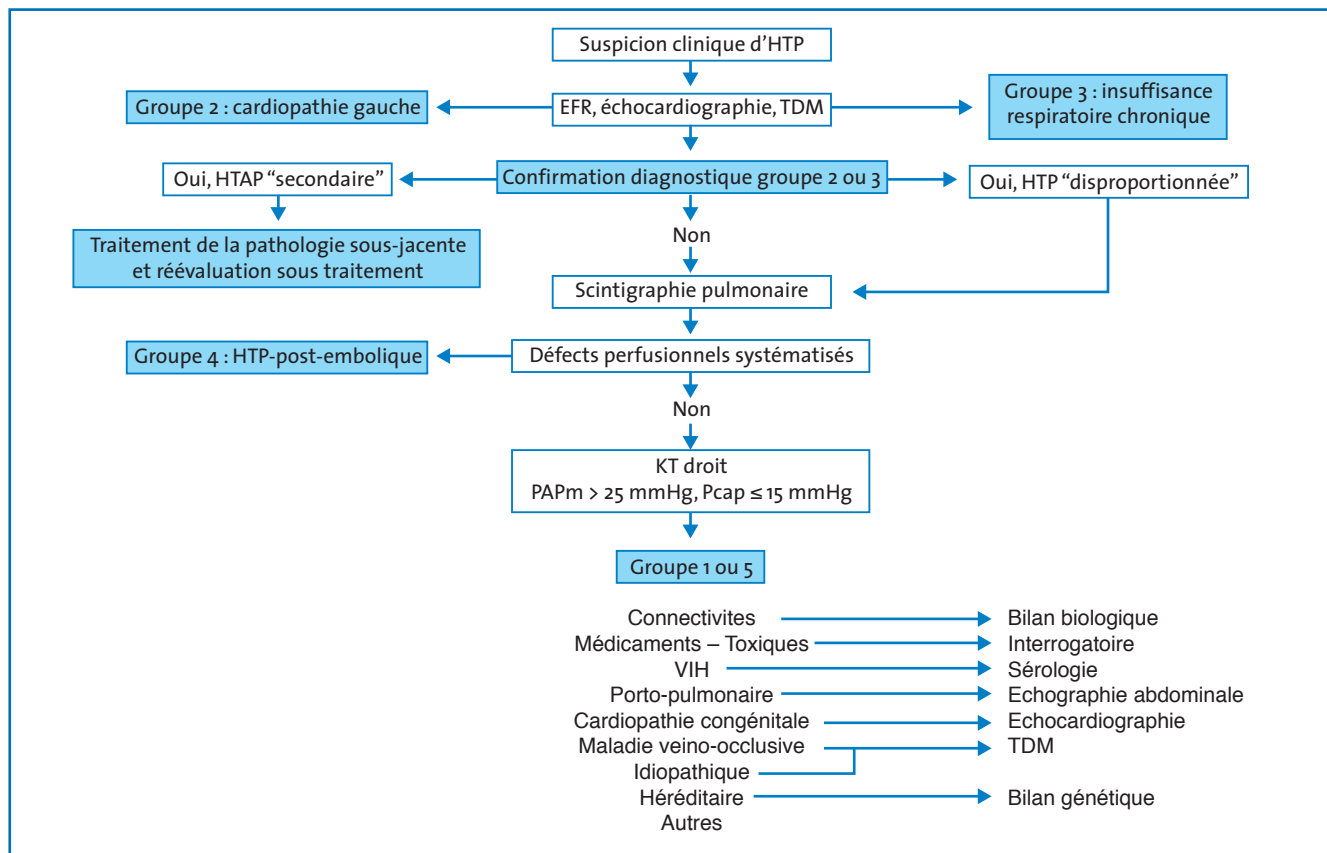


FIG. 5 : Algorithme diagnostique selon les recommandations ESC-ERS [4].

recherchée chez tout patient ayant une HTP idiopathique, familiale ou associée à la prise d'anorexigènes. La découverte de cette mutation permet de proposer un test génétique présymptomatique chez les parents au premier degré, une surveillance clinique et échographique des patients porteurs, et donc un traitement précoce de la maladie [6].

Evaluation de la sévérité

La sévérité de la maladie peut être appréciée selon des critères fonctionnels, cliniques, biologiques, échographiques et hémodynamiques. Une progression rapide des symptômes, une dyspnée stade III ou IV, la survenue de syncopes ou de signes cliniques d'insuffisance

cardiaque droite sont de mauvais pronostic. Au cathétérisme cardiaque droit, la constatation d'une POD élevée (supérieure à 15 mmHg) ou d'un index cardiaque abaissé (≤ 2 L/min/m²) est corrélée à une survie moins bonne des patients [4]. L'authentification de ces facteurs permet de choisir d'emblée le traitement le plus adapté.

Bibliographie

1. SIMONNEAU G *et al.* Update clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio*, 2009; 54: S43-S54.
2. RICH S, DANTZKER DR, AYRES SM *et al.* Primary pulmonary hypertension. A

national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 216-223.

3. HACHULLA E, GRESSIN V, GUILLEVIN L *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 3792-3800.
4. GALIE N *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory society (ERS), endorsed by the international society of Heart and Lung transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2009; 30: 2493-2537.
5. NATALI D, SIMONNEAU G, HUMBERT M *et al.* Exploration d'une hypertension pulmonaire. *Revue de pneumologie clinique*, 2008; 64: 151-161.
6. HUMBERT M, TREMBATH RC. Genetics of pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Eur Respir J*, 2002; 20: 741-9.
7. COTTON CL, GANDHI S, VAITKUS PT *et al.* Role of echocardiography in detecting

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

- porto-pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*, 2002; 8: 1051-4.
8. TONGERS J, SCHWERTFEGER B, KLEIN G *et al*. Incidence and clinical relevance of supra-ventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007; 153: 127-132.
 9. SANCHEZ O, REVEL MP, COUCHON S *et al*. Imagerie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir*, 2007; 24: 155-69.
 10. CHAOUAT A, CANUET M, KRAEMER JP *et al*. Explorations fonctionnelles dans l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir*, 2005; 22: 991-7.
 11. STEENHUIS LH, GROEN HJ, KOETER GH *et al*. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2000; 16: 276-81.
 12. VODOZ JF, COTTIN V, GLERANT JC *et al*. Right to left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension. *BMC cardiovascular Disorders*, 2009, 9-15.
 13. HOEPER MM *et al*. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experimented centers. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2546-52.
 14. SITBON O *et al*. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; 111: 3105-11.
 15. TUNARIU N, GIBBS SJR, WIN Z *et al*. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nuc Med*, 2007; 48: 680-84.
 16. KUEHNE T, YILMAZ S, STEENDIJK P *et al*. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 2004; 110: 2010-6.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Brilique : Approbation de la Commission Européenne

Les Laboratoires AstraZeneca annoncent l'approbation de la Commission Européenne pour leur spécialité Brilique (ticagrelor). Rappelons que le ticagrelor, en association avec l'acide acétylsalicylique, est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu [angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI)], incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronaire.

Cette approbation européenne s'est appuyée sur les résultats de l'étude PLATO qui a évalué 18 624 patients et montré que le ticagrelor à la dose de 90 mg administré 2 fois par jour s'est montré supérieur au clopidogrel à la dose de 75 mg administré 1 fois par jour quant à la prévention du critère composite primaire : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, avec une différence significative liée à une réduction des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde. L'analyse des résultats met en évidence une réduction du risque absolu de 1,0 % et une réduction du risque relatif de 12 % à 30 jours, avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude (réduction du risque de 16 % à 1 an en faveur du ticagrelor). Aucune augmentation significative des hémorragies majeures ou fatales n'a été rapportée pour le ticagrelor par rapport au clopidogrel pendant toute la durée de l'étude.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires AstraZeneca.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Hypertension artérielle pulmonaire

RÉSUMÉ : La classification actuelle des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) correspondant au groupe 1 des hypertensions pulmonaires a introduit, lors du dernier symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire de février 2008, la notion nouvelle d'HTAP héritable ; la schistosomiase et les anémies hémolytiques chroniques ; la proposition d'une classification clinique des cardiopathies congénitales et l'individualisation d'un groupe spécifique pour la maladie veino-occlusive et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire. Les éléments du pronostic, essentiels pour guider la stratégie thérapeutique, ont été précisés. Enfin, la définition hémodynamique de l'HTAP a été simplifiée.



→ I. FRACHON¹, M. HUMBERT²

¹ Université Européenne de Bretagne, Université de Brest, Groupe HTAP de Bretagne Occidentale, Département de Médecine Interne et de Pneumologie, CHRU, BREST.

² Université Paris-Sud 11 ; Centre National de Référence de l'HTAP, Service de Pneumologie, Hôpital Antoine Bécère, CLAMART.

Epidémiologie

La prévalence de l'HTAP est d'environ 6 par million d'habitants pour l'HTAP idiopathique, et de 15 par million pour les différentes variantes. L'âge de survenue de l'HTAP idiopathique est très variable, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans, mais elle peut se rencontrer à tous les âges. La prédominance féminine est habituelle dans les HTAP idiopathique et héritable, avec environ 2 cas féminins pour 1 homme affecté, suggérant l'existence de cofacteurs de prédisposition [1].

Physiopathologie

La physiopathologie de l'HTAP comprend une dysfonction endothéliale caractérisée par un déséquilibre de production de médiateurs favorisant la vasoconstriction et surtout la prolifération musculaire lisse et endothéliale, caractéristique du remodelage artériel pulmonaire.

L'artériopathie plexiforme est une lésion caractéristique de l'HTAP associant une hypertrophie de la média, une fibrose de l'intima, des lésions plexiformes et des thromboses organisées et recanalisées. Dans certains cas, des lésions veineuses ou capillaires peuvent être observées, associées à des lésions d'artériopathie prédominante.

Définition

L'hypertension artérielle pulmonaire qui correspond au groupe 1 de la classification internationale des hypertensions pulmonaires (HTP) désigne un tableau clinique caractérisé par une hypertension pulmonaire de type précapillaire après exclusion de certaines causes comme une pathologie respiratoire hypoxémiante (groupe 3), une maladie veineuse thrombo-embolique chronique (groupe 4) ou diverses affections appartenant au groupe 5 de cette classification.

Une hypertension pulmonaire précapillaire répond à une définition hémodynamique après réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit : pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg, au repos, avec pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO) inférieure ou égale à 15 mmHg, et un débit cardiaque normal (ou diminué) [2].

Classification des HTAP du Groupe 1

Une actualisation de cette classification adoptée lors du symposium mondial sur l'hypertension artérielle pulmonaire tenu à Dana Point en février 2008 a été publiée conjointement par les

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

1.1 Idiopathique

1.2 Héritable

1.2.1 Mutations BMPR2

1.2.2 Mutations *ALK1*, *endoglin* (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)

1.2.3 Mutations inconnues

1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques

1.4 Associée à :

1.4.1 Connectivites (dont la sclérodermie)

1.4.2 Infection par le VIH

1.4.3 Hypertension portale

1.4.4 Cardiopathies congénitales

1.4.5 Schistosomiasis

1.4.6 Anémies hémolytiques chroniques

1.5 Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

TABEAU I : Groupes 1 et 1' de la classification internationale des hypertension pulmonaires (HTP).

Sociétés Européennes de Cardiologie et de Pneumologie en 2009 [3] (**tableau I**).

Les conditions associées à l'HTAP regroupées dans le groupe 1 sont certes très diverses, mais elles partagent les mêmes caractéristiques histopathologiques conditionnant une prise en charge proche :

>>> Groupe 1.1: HTAP idiopathique. Elle correspond aux formes sporadiques sans histoire familiale ou facteur de risque identifié.

>>> Groupe 1.2: HTAP héritable. Ce terme s'est substitué à celui d'HTAP familiale (forme familiale avec ou sans mutation identifiée) en raison de la possibilité de mutations sur les gènes codant pour BMPR2, ALK1 ou endogline chez des patients souffrant d'une HTAP d'apparence sporadique et correspondant de fait à une forme "génétiquement transmissible" de la maladie. Le conseil génétique trouve sa place dans ces circonstances.

>>> Groupe 1.3: HTAP induite par des médicaments et des toxiques. La liste des produits pouvant favoriser une HTAP a été réactualisée en fonction du niveau de preuve établi entre exposition et appari-

tion de la maladie (**tableau II**). On peut souligner la mise en évidence récente (2009) d'un lien de causalité entre un dérivé de fenfluramine largement commercialisé en France, le benfluorex, et la constatation d'HTAP comme de valvulopathies cardiaques conduisant à l'interdiction du produit en novembre 2009 [4]. Des éléments nouveaux renforcent également les présomptions d'un lien entre consommation d'amphétamines, notamment la métamphétamine, et apparition d'HTAP.

>>> Groupe 1.4: Affections associées à une HTAP :

● **HTAP associée à une connectivite.** Elle peut s'observer dans l'évolution de toutes les connectivites. Toutefois, la sclérodermie systémique domine largement cette catégorie, avec une prévalence de l'HTAP comprise entre

7 et 12 % justifiant d'une surveillance échocardiographique en cas de dyspnée, voire pour certains de façon systématique et annuelle, en raison de sa particulière gravité. Fibrose pulmonaire et atteinte cardiaque spécifique peuvent contribuer à la survenue de l'HTP.

● **HTAP et infection par le VIH.** Sa prévalence reste stable et plutôt faible (environ 0,5 %). L'observation d'excellentes réponses à l'instauration d'un traitement spécifique de l'HTAP justifie un dépistage échocardiographique au moindre doute.

● **HTAP et hypertension portale.** Une hypertension portopulmonaire, dont la prévalence est d'environ 5 %, est systématiquement recherchée lorsqu'une greffe hépatique est indiquée, car pouvant contre-indiquer un tel geste. La possibilité d'une HTAP doit être soulevée dans le bilan étiologique d'une dyspnée chez le cirrhotique.

● **HTAP associée aux cardiopathies congénitales.** Une classification clinique des cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droite a défini quatre phénotypes distincts (**tableau III**). Le syndrome d'Eisenmenger correspond à une cardiopathie avec shunt gauche-droite sur une large communication conduisant à un stade évolué à l'inversion du shunt devenant majoritairement droite-gauche, responsable d'une cyanose périphérique.

● **HTAP associée à une schistosomiasis.** Cette pathologie parasitaire, compliquée

Certain	Probable	Possible	Improbable
Aminorex Fenfluramine Dexfenfluramine Huile toxique frelatée	Benfluorex Amphétamines L-tryptophane Métamphétamines	Cocaïne Phénylpropanolamine Chimiothérapies Pergolide Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Contraception orale Estrogènes Tabac fumé

TABEAU II : Niveau de risque d'induction d'une HTAP de différentes drogues et toxines.

A. Syndrome d'Eisenmenger

Inclut tous les shunts gauche-droite dus à une large communication conduisant à une augmentation sévère des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) avec inversion plus ou moins complète du shunt devenu droite-gauche. Cyanose, polyglobulie et atteinte multi-organe sont présents.

B. HTAP associée à un shunt gauche-droite

Chez ces patients présentant des communications modérées à larges, l'augmentation des RVP est modérée, le shunt est majoritairement gauche-droite et il n'y a pas de cyanose au repos.

C. HTAP avec communications minimales

Ce tableau avec des défauts du septum ventriculaire < 1 cm ou atrial < 2 cm est similaire à celui d'une HTAP idiopathique.

D. HTAP après correction chirurgicale d'un défaut

La cardiopathie congénitale a été corrigée, mais une HTAP résiduelle ou d'apparition retardée est présente sans persistance de shunt intracardiaque congénital.

TABEAU III : Classification clinique des cardiopathies congénitales (existence de communications) avec shunt gauche-droite, associées à une HTAP.

d'HTAP dans environ 5 % des cas, a été incluse dans le groupe 1 en raison d'une similitude clinique et histopathologique avec l'HTAP idiopathique. Des formes d'hypertension portopulmonaire sont également observées.

● **HTAP associée aux anémies hémolytiques chroniques.** Toutes les anémies hémolytiques chroniques peuvent favoriser l'installation d'une HTAP, justifiant leur classification récente dans le groupe 1. Si la drépanocytose domine le tableau, la prévalence et les mécanismes d'une HTAP purement précapillaire dans ce contexte ne sont pas encore solidement établis.

>>> **Groupe 1' :** Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP). L'introduction d'une catégorie spécifique individualisant une forme clinico-pathologique d'HTAP évocatrice d'une atteinte veinulaire ou capillaire pulmonaire prédominante, est justifiée en raison d'implications pratiques dans la prise en charge. La mise en route d'un traitement spécifique de l'HTAP peut en effet se compliquer d'œdème

pulmonaire sévère, ce qui conduit à des précautions de mise en œuvre. D'autre part, le pronostic sévère de ces formes d'HTAP doit conduire à s'interroger sans délai sur l'opportunité d'une transplantation pulmonaire. L'existence d'une MVO et/ou d'une HCP doit être suspectée en présence d'anomalies évocatrices sur la tomodensitométrie : opa-

cités en verre dépoli, lignes septales, adénopathies médiastinales et épanchements pleuraux. Il s'agit cliniquement de formes sévères, hypoxémiantes avec diminution marquée du coefficient de diffusion du monoxyde de carbone. La démonstration d'une hémorragie alvéolaire par la pratique d'un lavage broncho-alvéolaire peut renforcer cette présomption [5].

Evaluation du pronostic

Dès le diagnostic d'HTAP établi, il est indispensable d'évaluer soigneusement les éléments du pronostic. Ce diagnostic de sévérité va déterminer le choix de la stratégie thérapeutique initiale et permettre de poser des repères pour surveiller l'évolution sous traitement (**tableau IV**). Le pronostic est en partie déterminé par la condition pathologique associée. Ainsi, l'HTAP associée à la sclérodermie est par exemple de sombre pronostic.

La gravité de l'HTAP est appréciée par des éléments fonctionnels, cliniques, biologiques, échographiques ou hémodynamiques témoignant tous de l'instal-

Éléments du pronostic	Pronostic favorable	Pronostic défavorable
Insuffisance cardiaque droite clinique	Absente	Présente
Progression des symptômes	Lente	Rapide
Classe NYHA	I et II	IV
Distance parcourue au TM6	Longue (plus de 400-500 m)	Courte (moins de 300 m)
Echocardiographie	Pas de dysfonction du VD (TAPSE > 2,0 cm)	Épanchement péricardique Dilatation des cavités droites Dysfonction du VD (TAPSE < 1,5 cm)
Hémodynamique	POD < 8 mmHg Index cardiaque ≥ 2,5 L/min/m ²	POD > 15 mmHg Index cardiaque < 2 L/min/m ²
(Pro-) BNP	Normal	Élevé
Evolution des paramètres ci-dessus après 3 mois de traitement	Amélioration franche	Stagnation ou aggravation

TABEAU IV : Éléments du pronostic.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

lation d'une insuffisance ventriculaire droite (IVD) [6]:

>>> La classe fonctionnelle NYHA reste un facteur pronostique très important, tout comme la constatation de signes cliniques d'IVD, d'une tachycardie, l'existence de lipothymies ou de syncopes.

>>> La présence d'un épanchement péricardique est de mauvais pronostic, de même que tout indice échocardiographique témoignant de l'installation d'une incompetence ventriculaire droite. On mesure ainsi la surface de l'oreillette droite indexée, l'index d'excentricité du ventricule gauche, et le *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE).

>>> Au plan hémodynamique, la pression auriculaire droite, le débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires et la saturation du sang veineux mêlé en O₂ sont corrélés au pronostic. Une réponse positive au test au NO, systématiquement pratiqué au cours du premier cathétérisme cardiaque droit, indique une forme d'HTAP de bon pronostic sous réserve d'une amélioration persistant dans le temps avec un traitement par inhibiteurs calciques à forte dose.

>>> Il faut souligner que le niveau de pression artérielle pulmonaire, considéré isolément, n'est pas un facteur déterminant du pronostic.

>>> L'évaluation des capacités à l'exercice est importante et comprend la mesure de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) au diagnostic et sous traitement, et éventuellement la mesure de la consommation en oxygène au pic de l'exercice (VO₂max); ce dernier examen peut toutefois être contre-indiqué pour des patients graves ou instables [7].

>>> Concernant les marqueurs biochimiques, le dosage initial du peptide natriurétique (BNP ou NT-proBNP) et son évolution sous traitement sont corrélés au pronostic. Hyperuricémie, élévation persistante de la troponine T et hyponatrémie sont des facteurs de mauvais pronostic [8].

Traitement

Ce chapitre est traité à la fin de ce dossier. Malgré les importants progrès réalisés ces dernières années, aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour. L'identification correcte du contexte d'apparition d'une HTAP et l'établissement précis des critères pronostiques initiaux sont autant d'éléments importants d'amélioration de la prise en charge de cette lourde affection.

Bibliographie

1. HUMBERT M, SITBON O, CHAOUAT A *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 1 023-1 030.

2. GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2009, 34: 1 219-1 263.
3. SIMONNEAU G, ROBBINS IM, BEGHETTI M *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: S43-54.
4. BOUTET K, FRACHON I, JOBIC Y *et al.* Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J*, 2009, 33: 684-648.
5. MONTANI D, PRICE LC, DORFMULLER P *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 2009; 33: 189-200.
6. SITBON O, HUMBERT M, NUNES H *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 780-788.
7. MIYAMOTO S, NAGAYA N, SATOH T *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 487-492.
8. FIJALKOWSKA A, KURZYNA M, TORBICKI A *et al.* Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006; 129: 1 313-1 321.

Conflits d'intérêt: I. Frachon a déclaré être Médecin investigateur d'essais cliniques (dans le domaine de l'HTAP. Essais thérapeutiques avec United Therapeutics, Bayer, GSK, Lilly) et collaboratrice ponctuelle et non rémunérée sauf pour la prise en charge de congrès médicaux (Actelion, GSK, Pfizer). M. Humbert, au cours des 5 dernières années, a été investigateur, consultant ou orateur invité pour les laboratoires Actelion, Amgen, Astrazeneca, BayerSchering, Chiesi, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Nycomed, Pfizer et United Therapeutics.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Hypertensions pulmonaires secondaires

RÉSUMÉ : Les hypertensions pulmonaires secondaires constituent un groupe hétérogène d'affections qui correspondent aux groupes 2 à 5 de la classification internationale de Dana Point : hypertensions pulmonaires associées aux cardiopathies gauches, aux maladies respiratoires chroniques et à la maladie post-embolique [1]... Elles concernent un plus grand nombre de patients que l'hypertension artérielle pulmonaire, mais ne bénéficient pas actuellement de prise en charge spécifique autre que celle des affections sous-jacentes.



→ L. KIAKOUAMA, V. COTTIN

Service de Pneumologie,
Centre de Référence de Maladies
Rares Pulmonaires, BRON.

Les données dont on dispose concernant les hypertensions secondaires sont parcellaires et il n'existe pas dans la littérature de données validées concernant leur prise en charge spécifique. La survenue d'une hypertension pulmonaire (HTP) constitue un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de l'affection sous-jacente, quelle qu'elle soit, et mérite de ce fait une attention particulière (*fig. 1*).

Hypertension pulmonaire et cardiopathies gauches (groupe 2)

Les cardiopathies gauches peuvent entraîner une hypertension veino-capillaire pulmonaire (hypertension pulmonaire post-capillaire), à l'origine d'une élévation des pressions artérielles pulmonaires.

1. Épidémiologie

Trois types de cardiopathies gauches sont capables d'entraîner une HTP : dysfonction systolique, dysfonction diastolique et valvulopathies (surtout sténose mitrale). La prévalence et l'incidence de l'HTP dans ces cardiopathies sont mal évaluées. Une HTP a été rapportée chez

60 % des patients avec insuffisance cardiaque systolique et chez 70 % des patients avec atteinte diastolique (insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée) ; elle correspond à un facteur de mauvais pronostic dans un contexte de transplantation ou non [2].

2. Physiopathologie

Les cardiopathies gauches entraînent une élévation des pressions de remplissage ventriculaire et/ou auriculaire gauches, à l'origine d'une augmentation de la pression veino-capillaire pulmonaire. Cette hypertension pulmonaire "post-capillaire" ou "passive" s'accompagne de résistances artérielles pulmonaires (RAP) habituellement normales ($< 240 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$), il n'y a pas de gradient transpulmonaire (GTP) significatif (différence entre pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et pression capillaire (Pcap) inférieure à 12 mmHg). Le gradient précapillaire (différence entre pression capillaire et pression artérielle diastolique) est inférieur à 7 mmHg.

Chez certains patients, cette hypertension pulmonaire post-capillaire induit un remodelage vasculaire pulmonaire et/ou un déséquilibre de la balance

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

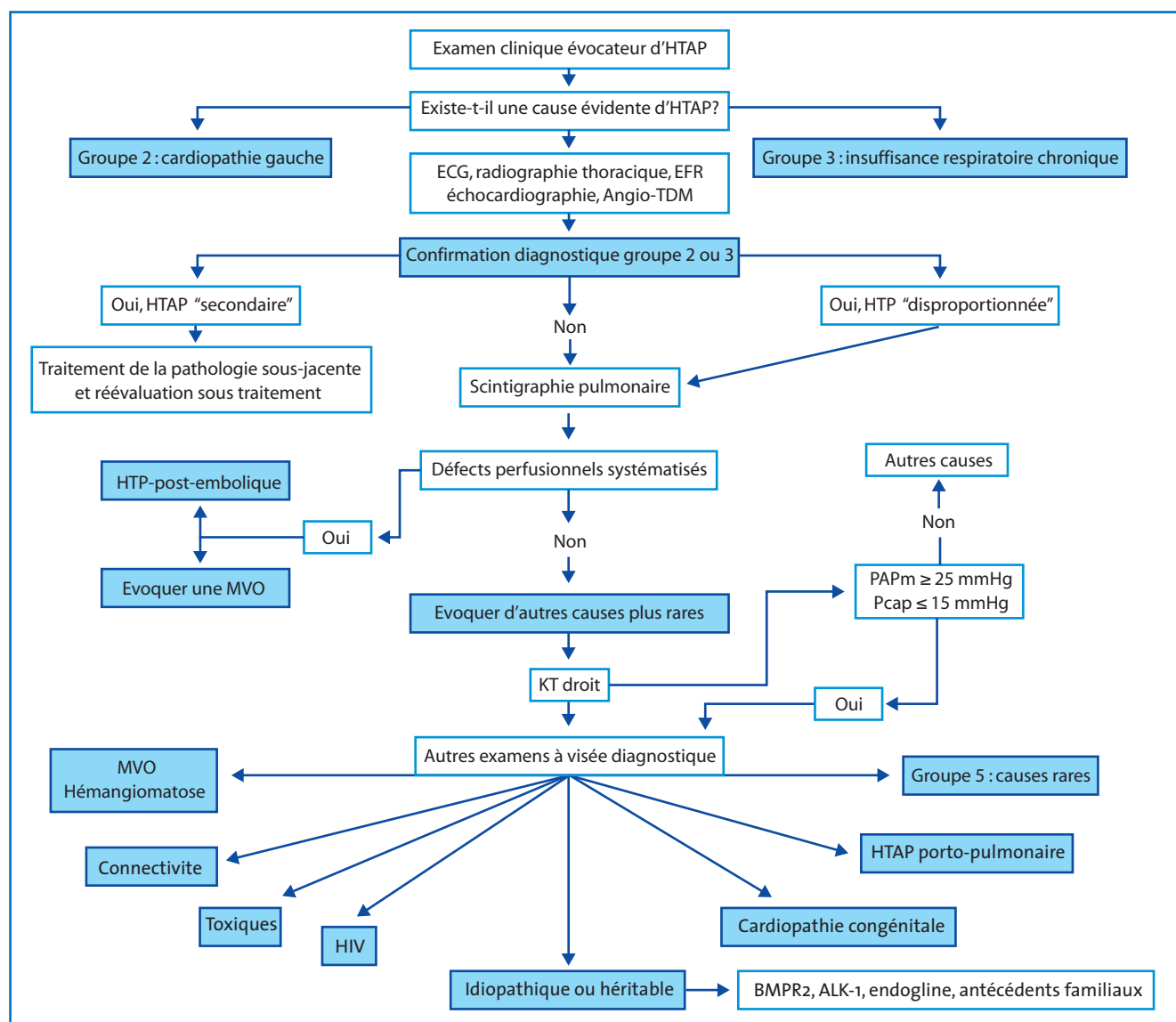


Fig. 1: Algorithme diagnostique selon les recommandations ERS [3]. MVO : maladie veino-occlusive.

vasoconstriction/vasodilatation, à l'origine d'une élévation "disproportionnée" des pressions artérielles pulmonaires, d'une augmentation des RAP ($> 240 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$) et d'un GTP élevé (PAPm-Pcap $> 12 \text{ mmHg}$): c'est l'hypertension pulmonaire dite "réactionnelle" [3].

3. Diagnostic

Le diagnostic d'HTP réactionnelle est évoqué chez les patients avec insuffi-

sance cardiaque systolique et/ou valvulopathie connue présentant une majoration dyspnéique, une aggravation de l'intolérance à l'effort, des données échographiques compatibles avec une HTP (dilatation des cavités droites, dysfonction ventriculaire droite, temps d'accélération pulmonaire court, pression artérielle pulmonaire systolique élevée...) avec, à terme, une décompensation cardiaque droite. Le diagnostic, parfois plus difficile chez les patients ayant une

dysfonction diastolique, est suspecté en présence de signes cliniques, de données échographiques d'HTP et de facteurs de risque résumés dans le **tableau I**.

Le diagnostic d'hypertension "réactionnelle" est confirmé au cathétérisme cardiaque droit par la présence d'une PAPm $\geq 25 \text{ mmHg}$, d'une Pcap $> 15 \text{ mmHg}$ avec un GTP élevé ($> 12 \text{ mmHg}$); la PAPO peut être anormalement basse ($\leq 15 \text{ mmHg}$) en cas d'atteinte diasto-

Facteurs de risque d'une dysfonction diastolique en présence d'hypertension pulmonaire	
Données cliniques	
Age > 65	
Hypertension artérielle systolique	
Tachycardie	
Obésité, syndrome métabolique	
Hypertension artérielle systémique	
Coronaropathie	
Diabète	
Fibrillation atriale	
Données échocardiographiques	
Dilatation atriale gauche	
Remodelage concentrique du ventricule gauche	
Hypertrophie ventriculaire gauche	
Pressions de remplissage gauche élevées	
Données d'évaluation après échocardiographie	
Amélioration clinique après diurétiques	
Augmentation exagérée de la tension artérielle systolique à l'effort	
Œdème aigu du poumon à la radiographie pulmonaire	

TABLEAU I : Facteurs de risque de dysfonction diastolique en présence d'une HTP².

lique, ne s'élevant qu'après test de remplissage. Un cathétérisme cardiaque gauche est souvent nécessaire pour préciser l'atteinte cardiaque sous-jacente.

4. Traitement

Avant tout, il est nécessaire d'agir sur la cardiopathie sous-jacente en fonction de sa cause pour normaliser si possible les pressions de remplissage, ce qui entraîne un bon résultat sur l'HTP passive et réactionnelle.

Aucun des traitements spécifiques utilisés dans l'HTAP (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et prostanoides) n'a montré une efficacité cliniquement prouvée dans ce type d'HTP. Une étude testant l'époprostenol dans un contexte d'insuffisance cardiaque gauche a montré une plus grande mortalité chez les patients traités; les antagonistes de récepteurs de l'endothéline n'ont pas démontré de bénéfice à long terme dans cette population; le sildénafil, inhibiteur de la phosphodiesterase-5, a en

revanche amélioré la fonction systolique et diastolique dans des modèles d'insuffisance cardiaque [4].

Hypertension pulmonaire et maladies respiratoires chroniques

1. HTP et bronchopneumopathie chronique obstructive

L'HTP est un facteur indépendant de mortalité chez les patients porteurs de BPCO [5]. La prévalence de l'HTP dans

la BPCO est mal précisée du fait de la diversité des populations étudiées, des définitions de l'HTP appliquées et des moyens d'évaluation utilisés [6]. Elle varie entre 50 et 91 % avec une HTP modérée, le plus souvent (PAPm < 35 mmHg). Chez les patients avec BPCO sévère, une HTP "disproportionnée" (PAPm > 40 mmHg, définition non consensuelle) par rapport à l'atteinte respiratoire sous-jacente est observée dans seulement 1 % des cas [7]. En extrapolant cette prévalence d'HTP à partir des registres français et nord-américains, il semblerait que la prévalence réelle de l'HTP chez les patients avec BPCO soit de l'ordre de 3 à 15 par million d'habitants, donc superposable à celle de l'HTAP en considérant uniquement les HTP disproportionnées (PAPm > 35 mmHg) et de 100 à 150 par million pour les HTP avec PAPm > 20 mmHg.

2. Hypertension pulmonaire et pneumopathies interstitielles diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont définies par un processus inflammatoire disséminé ou diffus siégeant au niveau de l'interstitium pulmonaire. Elles se traduisent par des opacités infiltrantes parenchymateuses pulmonaires diffuses à la radiographie pulmonaire ou au scanner thoracique. Elles constituent un groupe hétérogène d'affections, de causes multiples, affectant le parenchyme pulmonaire avec des caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques diverses (*tableau II*).

Causes inconnues	
– Idiopathiques : fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique...	
– Granulomatoses : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne.	
– Connectivites pulmonaires.	
Causes connues	
– Néoplasiques : lymphangite carcinomateuse, lymphome...	
– Infections : tuberculose, pneumocystose.	
– Pneumoconioses : silicose, asbestose, béryllose.	
– Alvéolites allergiques extrinsèques.	
– médicamenteuses.	

TABLEAU II : Pneumopathies interstitielles diffuses.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Sur le plan épidémiologique, les données dont on dispose sont parcellaires et intéressent surtout la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) qui est la plus fréquente des PID idiopathiques. Dans la FPI évoluée, les données récentes considérant une PAPm > 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit suggèrent une prévalence d'HTP entre 31 et 46 %, avec une prévalence d'HTP disproportionnée à la fibrose de 9 % [4]. Parmi les patients avec fibrose pulmonaire, ceux présentant le syndrome emphysème des sommets-fibrose des bases pulmonaires auraient une prévalence plus importante d'HTP (environ 50 %), associée à un très mauvais pronostic [8].

3. Physiopathologie

Dans les HTP secondaires aux affections respiratoires, les lésions anatomopathologiques les plus courantes sont une obstruction chronique des petites artères (vasoconstriction et oblitération endoluminale) souvent associées à un épaississement endothélial, une hypertrophie de la média ainsi que des lésions de l'adventice.

Par ailleurs, la fibrose englobant la vascularisation artérielle pulmonaire (PID), la vasoconstriction hypoxique ainsi que l'amputation du lit artériel pulmonaire induisent un remodelage vasculaire avec augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. L'hyperviscosité sanguine liée à la polyglobulie, l'acidose hypercapnique dans les BPCO notamment et les facteurs mécaniques pulmonaires y participent secondairement [3].

4. Diagnostic

Le diagnostic d'HTP doit être évoqué en cas d'aggravation clinique : majoration de la dyspnée (notamment à l'effort), poussée d'insuffisance cardiaque droite, syncopes, lipothymies, douleurs thoraciques (notamment à l'ef-

fort), non expliquées par une aggravation morphologique ou fonctionnelle. Il doit être évoqué également devant l'aggravation d'une altération de la diffusion du monoxyde de carbone (TLco, Kco) ou d'un shunt droite-gauche intrapulmonaire.

Des examens non invasifs tels que l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque transthoracique, le dosage du NT-proBNP (bien que peu sensibles et spécifiques) doivent être réalisés et complétés par un cathétérisme cardiaque droit en cas de suspicion clinique de haute probabilité, pour confirmer le diagnostic.

L'HTP est généralement modérée, la PAPm ne dépassant pas 35 mmHg au repos et survenant au stade terminal de la maladie le plus souvent. Dans certains cas cependant, la PAPm dépasse 35 mmHg et l'HTP est dite "disproportionnée" à l'atteinte respiratoire sous-jacente ; sa gravité n'est donc pas corrélée avec les paramètres fonctionnels respiratoires (obstruction ou restriction légère à modérée) ni l'importance de l'atteinte parenchymateuse (score de fibrose, importance des lésions emphysémateuses). Le plus souvent il existe une altération majeure de la diffusion du monoxyde de carbone [3, 4].

5. Traitement

La première mesure thérapeutique est la prise en charge optimale de la maladie respiratoire sous-jacente, notamment en assurant une oxygénothérapie adaptée dans un contexte hypoxémique ce qui permet de s'affranchir de la vasoconstriction hypoxique. Peu de données scientifiquement valables sont disponibles sur l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP tels que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE) ou les prostanoïdes [2].

Hypertension pulmonaire post-embolique chronique (groupe 4)

L'augmentation des résistances aboutissant à une insuffisance ventriculaire droite dans ce groupe résulte de la persistance et de l'organisation des thrombi au niveau des artères pulmonaires.

1. Épidémiologie

L'hypertension pulmonaire d'origine post-embolique (HTP-PE) est rare, ses incidence et prévalence sont mal connues ; dans plus de 40 % des cas avec HTP-PE, le diagnostic d'embolie pulmonaire aiguë n'est pas fait [9, 10]. Une étude prospective concernant le suivi de patients avec embolie pulmonaire a décrit une prévalence de 3,8 % d'HTP-PE [11]. Des facteurs de risque de développement de HTP-PE ont été décrits, et comprennent entre autres certaines thrombophilies (anticorps anti-cardiolipide, taux élevé de facteur VIII), la splénectomie, les dérivations ventriculo-atriales, les maladies intestinales inflammatoires, les ostéomyélites et les syndromes myéloprolifératifs [3].

2. Physiopathologie

Il est actuellement admis que l'obstruction artérielle pulmonaire par le matériel fibreux est l'événement initial induisant une élévation des pressions pulmonaires. A cela succèdent des phénomènes de cisaillement dans les territoires non occlus aboutissant à une véritable artériopathie des petits vaisseaux identique à celle de l'HTAP idiopathique. L'idée émerge de variants anormaux de fibrinogène résistant à la fibrinolyse [3].

3. Diagnostic

Le diagnostic est souvent évoqué chez des patients avec antécédents thromboemboliques ou des circonstances favo-

risant des thrombo-embolies, mais ce n'est pas toujours le cas. Il peut être fait lors du bilan d'une dyspnée, d'insuffisance cardiaque droite, de douleurs thoraciques, de lipothymies ou de syncope à l'effort.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion permet d'affirmer la nature post-embolique de l'HTP; elle montre des défauts de perfusion alors que la ventilation est homogène. Elle est nécessaire dans tout bilan d'HTP. Le scanner hélicoïdal thoracique multibarette peut montrer une obstruction (surtout proximale), une diminution du diamètre de la lumière artérielle par rapport au diamètre externe, et d'évoquer les diagnostics différentiels rares tels que les médiastinites fibreuses, les artérites pulmonaires ou les sarcomes. Le cathétérisme cardiaque droit confirme le diagnostic d'HTP et en apprécie la gravité [2].

4. Traitement (fig. 2)

Un traitement par antivitamine K (AVK) à dose curative (INR entre 2 et 3) est institué à vie; il permet d'éviter les récurrences.

Pour les patients symptomatiques avec thrombi proximaux, l'endartériectomie constitue le traitement de choix avec une mortalité de moins de 5 % et étroitement liée à la gravité hémodynamique. Une angiographie pulmonaire confirme la maladie thrombo-embolique, et évalue les possibilités d'endartériectomie en fonction du caractère proximal ou distal des lésions après discussion pluridisciplinaire dans une équipe experte. Pour les cas avec atteinte hémodynamique "gravissime", un traitement médical peut être instauré avant endartériectomie. En cas de patients inopérables du fait de lésions distales ou de comorbidités importantes, le traitement est médi-

cal. La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire sont des alternatives à discuter lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [2].

Hypertensions pulmonaires de mécanisme multifactoriel ou incertain

Dans ce groupe sont classées toutes les HTP dont les causes sont de mécanisme multifactoriel ou incertain.

1. Hypertension pulmonaire et hémopathies

Plusieurs cas d'HTP ont été rapportés au cours des syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie primitive, thrombocythémie essentielle, leucémie myéloïde chronique). Plusieurs mécanismes semblent impliqués: l'hyperdébit secondaire aux manifestations hématologiques, l'asplénie (fonctionnelle ou post-splénectomie), l'obstruction des artères pulmonaires par les mégacaryocytes circulants ou par des embolies fibrinocruoriques, une atteinte portopulmonaire et l'insuffisance cardiaque. Les lésions vasculaires décrites dans les différentes séries semblent similaires à celles décrites dans l'HTAP.

2. Hypertension pulmonaire et maladies systémiques

Dans ce groupe sont recensées certaines maladies systémiques de mécanisme inconnu associées à un risque élevé de développer une HTP.

La sarcoïdose est une granulomatose systémique de cause inconnue dont les manifestations peuvent être associées lors d'une atteinte pulmonaire et/ou médiastinale à une prévalence d'HTP variant entre 1 et 28 %. Les mécanismes en cause sont l'hypoxémie chronique, la destruction du lit capillaire pulmonaire par la fibrose pulmonaire, la compression extrinsèque des artères

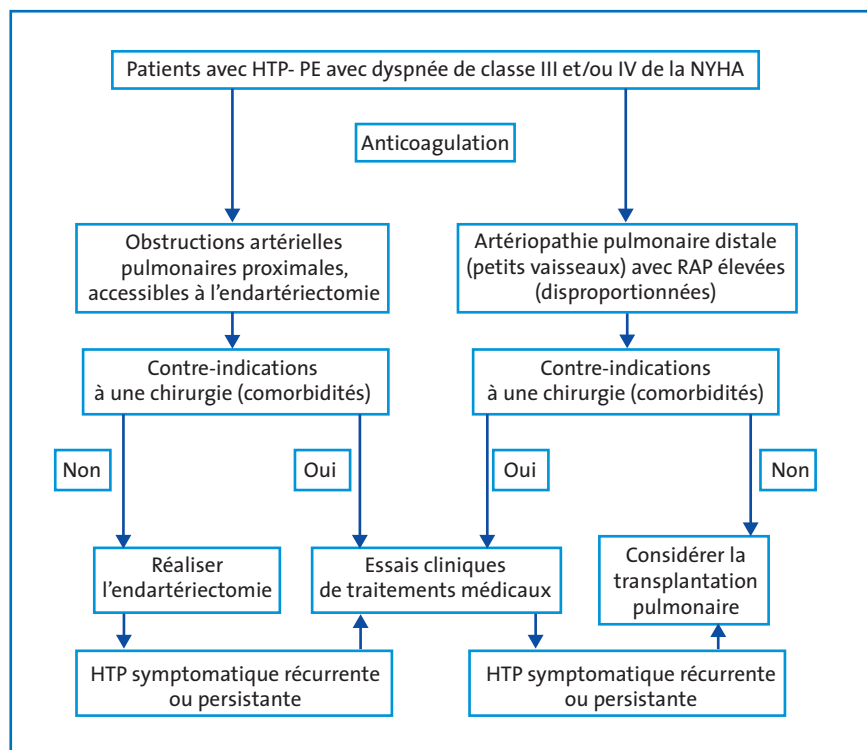


Fig. 2 : Algorithme de traitement de l'hypertension post-embolique. HTP-PE : l'hypertension post-embolique; NYHA : New York Heart Association. D'après [2].

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

pulmonaires par des adénopathies, ou l'infiltration granulomateuse des parois vasculaires pulmonaires [2-4].

L'histiocytose pulmonaire langerhansienne et la lymphangioléiomyomatose, maladies kystiques multiples pulmonaires, peuvent se compliquer d'une HTP au cours de leur évolution. L'hypoxémie chronique, la raréfaction capillaire et le remodelage vasculaire semblent à l'origine de cette évolution.

L'HTP est décrite dans la neurofibromatose de type 1, et dans certaines vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

3. Hypertension pulmonaire et affections métaboliques

Elles sont décrites au cours de certaines glycogénoses (glycogénose de type Ia, maladie de Gaucher), de dysthyroïdies. Les mécanismes physiopathologiques sont peu connus [2-4].

4. Hypertension pulmonaire et autres affections

Il s'agit d'HTP au cours de médiastinites fibreuses (sarcoïdose, histoplasmoses, tuberculoses); d'HTP obstructives d'origine tumorale (sarcome de l'artère pulmonaire ou embolies de cellules tumorales) et de l'insuffisance rénale chronique dialysée [2-4].

Diagnostic

Il est évoqué chez des patients présentant les affections précédentes avec

dyspnée, signes d'insuffisance ventriculaire droite ou de gravité d'une HTP.

Traitement

Le traitement de la maladie causale doit être optimal. Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne la prise en charge spécifique de l'HTP.

Conclusion

Les hypertension pulmonaires secondaires constituent en termes de fréquence la première cause d'hypertension pulmonaire précapillaire. Peu d'études cliniques toutefois ont été consacrées à leur prise en charge spécifique contrairement à l'hypertension artérielle pulmonaire.

Bibliographie

1. SIMONNEAU G, GALIE N, RUBIN LJ *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 5S-12S.
2. HOEPER MM, BARBERA JA, CHANNICK RN *et al.* Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: S85-S96.
3. GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493-2537.
4. McLAUGHLIN VV, ARCHER SL, BADESCH DB *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consen-

sus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*, 2009; 119: 2250-2294.

5. KESSLER R, FALLER M, FOURGAUT G *et al.* Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159: 158-164.
6. CHAOUAT A, NAEJE R, WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*, 2008; 32: 1371-1385.
7. CHAOUAT A, BUGNET AS, KADAoui N *et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 189-194.
8. COTTIN V, LE PAVEC J, PREVOT G *et al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*, 2010; 35: 105-111.
9. LANG IM, KLEPETKO W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol*, 2008; 23: 555-559.
10. CONDLIFFE R, KIELY DG, GIBBS JS *et al.* Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33: 332-338.
11. PENG V, LENSING AW, PRINS MH *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257-2264.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

Traitements actuels de l'HTAP

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare dont le pronostic sombre a longtemps été considéré comme inéluctable. Cependant, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP a conduit, au cours des dix dernières années, à la mise au point de nouvelles cibles thérapeutiques.

La multiplicité des molécules disponibles a permis d'améliorer les symptômes et sans doute d'allonger l'espérance de vie des patients. Il n'en demeure pas moins que l'HTAP reste une maladie incurable.

L'objectif majeur pour les prochaines années est de passer d'une maladie invalidante et mortelle à une maladie chronique sans handicap majeur. Un des enjeux futurs dans la prise en charge des patients est de déterminer des objectifs thérapeutiques précis permettant d'optimiser la stratégie thérapeutique et l'utilisation des molécules disponibles.



→ **X. JAÏS, L. SAVALE, O. SITBON, D. MONTANI, F. PARENT, M. HUMBERT, G. SIMONNEAU**
 Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, LE KREMLIN-BICÊTRE.
 AP-HP, Centre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital Antoine Bécclère, CLAMART.
 INSERM U999, Hypertension Artérielle Pulmonaire : Physiopathologie et Innovation Thérapeutique, Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, LE PLESSIS-ROBINSON.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare dont le pronostic sombre a longtemps été considéré comme inéluctable. La maladie est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. Au cours des dix dernières années, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP ont permis la mise au point de plusieurs molécules innovantes. Ainsi, la dysfonction endothéliale avec pour corollaires un déséquilibre de la balance vasoconstriction/vasodilatation et une prolifération musculaire lisse exagérée représente à l'heure actuelle la cible prioritaire du traitement de l'HTAP [1].

Cette meilleure compréhension de la physiopathologie de l'HTAP a permis, au fil du temps, d'en modifier l'approche thérapeutique en passant progressivement de traitements à visée essentiellement vasodilatatrice (inhibiteurs calciques) à des médicaments inhibant la prolifération des cellules

vasculaires pulmonaires dans le but de faire régresser les lésions d'hypertrophie et de remodelage vasculaire : dérivés de la prostacycline (PGI₂), antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ET-1) et inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5).

Traitement médicamenteux symptomatique

1. Anticoagulation au long cours

Certains travaux cliniques expérimentaux plaident en faveur d'un rôle important des mécanismes de thrombose dans la pathogénie, l'évolution et le pronostic de la maladie. Bien qu'aucun essai clinique contrôlé n'ait été réalisé avec les anticoagulants dans l'HTAP, deux études ont suggéré qu'un traitement anticoagulant oral permettait de diminuer la mortalité des patients souffrant d'HTAP, à une époque où il n'existait aucun traitement spécifique et efficace de la maladie [2, 3]. En conséquence, le traitement anticoagulant oral par antivitamine K est proposé de manière systématique

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

lorsqu'il n'existe pas de contre-indication (objectif d'INR de 1,5 à 2,5).

2. Diurétiques

Les diurétiques (furosémide, spironolactone), en association avec le régime sans sel, permettent de réduire la volémie, de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids, présence d'œdème des membres inférieurs), mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage cardiaque droit mesurées lors des bilans hémodynamiques [2, 3].

Traitement médicamenteux "spécifique" de l'HTA

1. Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais ils n'ont pas d'effets sur le remodelage vasculaire pulmonaire. Chez certains patients, les phénomènes de vasoconstriction prédominent largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire, et les inhibiteurs calciques peuvent apporter un bénéfice clinique. Ces patients dits "répondeurs" sont identifiés par un test de vasoréactivité en aigu réalisé au cours de la première évaluation par cathétérisme cardiaque droit. Malheureusement, ils ne représentent qu'environ 10 % de l'ensemble des patients présentant une HTAP idiopathique (HTAPi) ou associée à la prise d'anorexigènes [4].

Chez ces patients, de fortes doses de diltiazem (240 à 720 mg/j) ou de nifédipine (60 à 240 mg/j) ou d'amlodipine (10 à 20 mg/jour) permettent le plus souvent une réponse clinique et hémodynamique très satisfaisante, et un pronostic excellent [4]. À l'inverse, les inhibiteurs calciques ne doivent jamais être utilisés chez les patients "non répondeurs", car ils peuvent aggraver l'HTAP.

2. Dérivés de la prostacycline

La prostacycline (PGI_2), produite par les cellules endothéliales, entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire et une inhibition de l'agrégation plaquettaire par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique. Mais c'est surtout pour ses effets antiproliférants sur les cellules musculaires lisses (CML) que les dérivés de la PGI_2 sont utilisés dans le traitement de l'HTAP.

● Époprosténol

Du fait de sa très courte demi-vie (3 minutes), la PGI_2 ou époprosténol (Flolan) doit être administrée par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter sous-clavier tunnélisé. Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le traitement par époprosténol a prouvé qu'il apportait une amélioration significative des symptômes, des capacités à l'effort évaluées par le test de marche de 6 minutes (TM6), des paramètres hémodynamiques, ainsi qu'une réduction de la mortalité [5-7].

En dépit du bénéfice apporté, il s'agit d'une thérapeutique complexe, inconfortable et dont le coût est très élevé. Les effets secondaires sont fréquents : douleurs des mâchoires, céphalées, diarrhées, flushes, douleurs des membres inférieurs, nausées et vomissements [5-7]. Ces manifestations sont dose-dépendantes et le plus souvent modérées, ne nécessitant pas l'interruption du traitement.

Rich et Mc Laughlin [8] ont suggéré que les doses optimales d'époprosténol se situaient entre 22 et 45 ng/kg/mn, des doses plus faibles semblant moins efficaces, alors que des doses plus élevées pourraient entraîner une élévation inappropriée du débit cardiaque susceptible d'être responsable d'une détérioration clinique. Les complications les plus sévères sont liées au mode d'adminis-

tration par cathéter veineux central : thromboses et surtout infections (incidence de l'ordre de 0,1 à 0,6 cas par an et par patient) [7]. L'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle.

L'époprosténol est actuellement approuvé dans l'HTAPi, héritable, associée aux connectivites ou à la prise d'anorexigènes, chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. Ce médicament reste le traitement de référence dans les formes les plus sévères de la maladie.

● Analogues stables de la prostacycline

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

>>> Le tréprostinil (Remodulin) est un analogue de la prostacycline dont la demi-vie est plus longue, ce qui permet une administration en continu par voie sous-cutanée à l'aide d'une mini-pompe (semblable à celle utilisée pour la délivrance de l'insuline). Une étude contrôlée a démontré que ce traitement permettait d'améliorer les capacités à l'exercice et l'hémodynamique de patients en classe NYHA II à IV [9]. L'existence de douleurs aux points d'injection, observées chez 85 % des patients, représente le principal effet secondaire. Ces douleurs constituent parfois un facteur limitant à l'arrêt du traitement dans environ 8 % des cas [9]. Les données à long terme sont encourageantes avec un impact positif sur la survie [10-11]. Le tréprostinil par voie sous-cutanée est actuellement approuvé dans le traitement de l'HTAPi ou héritable chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA.

>>> **L'iloprost** (Ventavis) est un analogue stable de la prostacycline qui est administré par inhalation à l'aide d'un système produisant des particules d'un diamètre de 0,5 à 3 µm. La courte durée d'action de l'iloprost constitue son principal désavantage, puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 9 inhalations par jour. Une étude contrôlée a permis de démontrer que le traitement par iloprost améliorait la distance parcourue au TM6 et la classe fonctionnelle de patients souffrant d'HTAP et en classe NYHA III ou IV [12]. La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentent les principaux effets secondaires observés [12]. Les résultats à long terme obtenus avec l'iloprost en monothérapie sont malheureusement assez décevants [13]. L'iloprost est actuellement approuvé dans le traitement de l'HTAPi ou héritable chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA.

3. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'endothéline 1 (ET-1) est un puissant vasoconstricteur favorisant également la prolifération des cellules musculaires lisses et contribuant ainsi à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et à l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires. On retrouve des taux plasmatiques élevés d'ET-1 chez les patients souffrant d'HTAP, ces taux étant inversement corrélés au pronostic. De plus, il a été mis en évidence des concentrations importantes d'ET-1 dans le tissu pulmonaire de patients souffrant d'HTAP. Les résultats de ces travaux ont conduit à la mise au point d'antagonistes des récepteurs de l'ET-1 pouvant être utilisés en clinique et administrés par voie orale.

>>> **Le bosentan** (Tracleer) est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline. L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans cinq essais randomisés contre placebo dans l'HTAPi, associée à une connectivite ou un syndrome

d'Eisenmenger [14-18]. Ces études ont démontré une amélioration sous bosentan, comparativement au placebo, de la distance parcourue au TM6, de la classe fonctionnelle NYHA, des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques et du délai de survenue d'une dégradation clinique (décès, transplantation ou intensification du traitement) chez des patients principalement en classe III de la NYHA. Son bénéfice a également été démontré plus récemment chez des patients en classe II de la NYHA où il permettait d'améliorer l'hémodynamique et de retarder le délai d'aggravation clinique [18]. Enfin, l'évaluation à long terme est en faveur d'une amélioration de la survie sous bosentan par rapport à la survie théorique [19].

La dose recommandée est de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 125 mg deux fois par jour. Le principal effet secondaire est une cytolyse hépatique, observée dans environ 7 % des cas, et réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie. Ces constatations justifient qu'une surveillance mensuelle des transaminases soit réalisée chez tous les patients sous bosentan. Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classification de Child-Pugh B-C) ou en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale.

Le bosentan est actuellement approuvé dans le traitement de l'HTAPi, héritable, associée à une connectivite ou à un syndrome d'Eisenmenger en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.

>>> **L'ambrisentan** (Volibris), autre antagoniste sélectif des récepteurs A de l'ET-1, a été évalué dans deux essais contrôlés avec un effet bénéfique observé sur le TM6 et l'hémodynamique [20, 21]. L'ambrisentan est administré à la dose de 5 mg/jour. La posologie peut être augmentée à 10 mg/jour dans certaines situations. La fréquence de

cytolyse hépatique semble plus faible et il n'y a pas d'interaction médicamenteuse importante avec cette molécule. Néanmoins, ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et en cas de taux initial de transaminases à plus de trois fois la normale. Une surveillance mensuelle du taux de transaminases est également recommandée. Enfin, la survenue d'œdèmes périphériques par rétention hydrosodée (dose-dépendante) semble plus importante qu'avec les autres antagonistes des récepteurs de l'ET-1. L'ambrisentan est actuellement approuvé dans le traitement de l'HTAPi, héritable, associée à une connectivite en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA. Les résultats à long terme avec l'ambrisentan sont encore mal connus, en particulier son impact sur la survie des malades.

4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

L'inhibition de la PDE5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de GMP cyclique, avec pour conséquence une relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses. Les inhibiteurs de la PDE5 comme le sildénafil (Revatio) ou le tadalafil (Adcirca) ont l'avantage d'une administration par voie orale et n'ont pas d'effet secondaire hépatique.

>>> Un essai contrôlé a prouvé l'efficacité à court terme (12 semaines) du **sildénafil** chez des patients en classe II ou III de la NYHA (amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques) [22]. Aucune donnée concernant l'impact du sildénafil sur la survie à long terme des patients n'est actuellement disponible. Le sildénafil, à la dose de 20 mg trois par jour, est actuellement approuvé pour le traitement de l'HTAPi, héritable, associée à une connectivite chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

>>> **Le tadalafil** a récemment démontré son efficacité dans une étude contrôlée contre placebo ayant inclus 405 patients traités pendant 16 semaines [23]. Contrairement au sildénafil, il a été observé un effet dose-réponse et seule la plus forte dose de 40 mg par jour en une prise a permis une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 ainsi qu'un allongement du délai avant aggravation clinique [23]. Le tadalafil, à la dose de 40 mg par jour en une seule prise quotidienne (2 comprimés à 20 mg), est actuellement approuvé dans le traitement de l'HTAPi, héritable, associée à une connectivite chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.

5. Les associations de médicaments

L'association de médicaments de mécanismes d'action différents a pour but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, si possible sans majoration des effets secondaires. L'initiation d'une association thérapeutique de première intention et l'adjonction d'un nouveau traitement en cas d'échec du précédent (combinaison thérapeutique séquentielle) sont deux approches différentes du traitement combiné. Le seul essai contrôlé ayant comparé un traitement combiné en première intention à une monothérapie est l'étude BREATHE-2. Cette étude a évalué l'efficacité de l'association époprosténol + bosentan à l'époprosténol + placebo chez 33 patients pendant une période de 12 semaines. Une diminution plus importante mais non significative des résistances pulmonaires totales (critère de jugement principal) a été observée dans le bras traitement combiné [16]. Plusieurs essais contrôlés ont montré des résultats encourageants avec diverses associations médicamenteuses débutées après échec ou résultats insuffisants d'un traitement de première intention (traitement combiné séquentiel) : il s'agit des études STEP [24], PACES-1 [25] et PHIRST [23]. L'étude STEP a comparé l'adjonction d'aérosols d'iloprost ou de

placebo chez 67 patients souffrant principalement d'HTAP idiopathique, en classe III de la NYHA, et traités par bosentan. A 12 semaines, les patients recevant les aérosols d'iloprost et le bosentan amélioraient de façon plus importante mais non significative leur test de marche. Par contre, l'association thérapeutique iloprost + bosentan permettait de retarder significativement la survenue d'une dégradation clinique [24]. L'étude PACES-1 a, quant à elle, comparé l'adjonction de sildénafil ou d'un placebo chez 267 patients insuffisamment améliorés par une monothérapie par époprosténol. Dans cette étude, il a été montré qu'il existait une amélioration du test de marche, de l'hémodynamique, mais également un ralentissement de l'aggravation clinique dans le groupe recevant l'association époprosténol-sildénafil. De plus, les 7 décès notés au cours des 16 semaines de l'étude étaient tous observés dans le groupe placebo [25].

L'association d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'inhibiteurs de la PDE5 a été étudiée dans l'essai PHIRST dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tadalafil chez des patients traités ou non au préalable par bosentan. Dans cette étude, environ 50 % des 406 patients inclus étaient déjà traités par bosentan au moment de leur inclusion. Les résultats ont montré une amélioration plus importante mais non significative du TM6 (critère de jugement principal) après 16 semaines sous l'association tadalafil (40 mg) + bosentan par rapport au bosentan seul. Le tadalafil (40 mg) permettait par contre de retarder significativement le délai avant aggravation clinique et de réduire l'incidence des aggravations cliniques chez les patients traités ou non par bosentan au moment de leur inclusion [23]. Les interactions potentielles entre ces deux classes thérapeutiques ne semblaient pas avoir de conséquence dans cette étude [23].

Malgré les informations pertinentes qu'apportent ces différentes études, il

n'existe pas de consensus sur le choix de la combinaison thérapeutique et le moment optimal pour la débiter (traitement d'emblée ou séquentiel). Actuellement, la combinaison thérapeutique est plutôt débutée après échec d'un traitement de première ligne ou de réponse considérée comme insuffisante [2, 3]. Enfin, l'impact des associations de traitement sur la survie à long terme des malades reste inconnu à ce jour.

Traitements non médicamenteux de l'HTAP

La transplantation représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical optimal [2, 3]. Actuellement, les équipes de transplantation privilégient la réalisation de transplantations bipulmonaires ou cardio-pulmonaires. Les patients bénéficiant d'une transplantation ont globalement une survie de 45-50 % à 5 ans [26]. Les carences de donneurs actuelles expliquent la mortalité non négligeable sur liste de greffe et posent le problème du moment optimal d'inscription.

Recommandations actuelles

Une fois le diagnostic d'HTAP établi, le patient doit être pris en charge dans un centre expert (centre national de référence ou centre de compétences). En cas de réponse positive au test de vasoréactivité en aigu, un traitement par inhibiteur calcique aux doses maximales tolérées doit être introduit. Dans les autres cas, en l'absence de données comparant les différents traitements, le choix du traitement initial dépend autant de l'expérience des équipes que de l'état clinique du patient et de ses préférences.

La plupart des experts recommandent pour les HTAP sévères (classe fonctionnelle IV de la NYHA) un traitement de première intention par époprosténol en

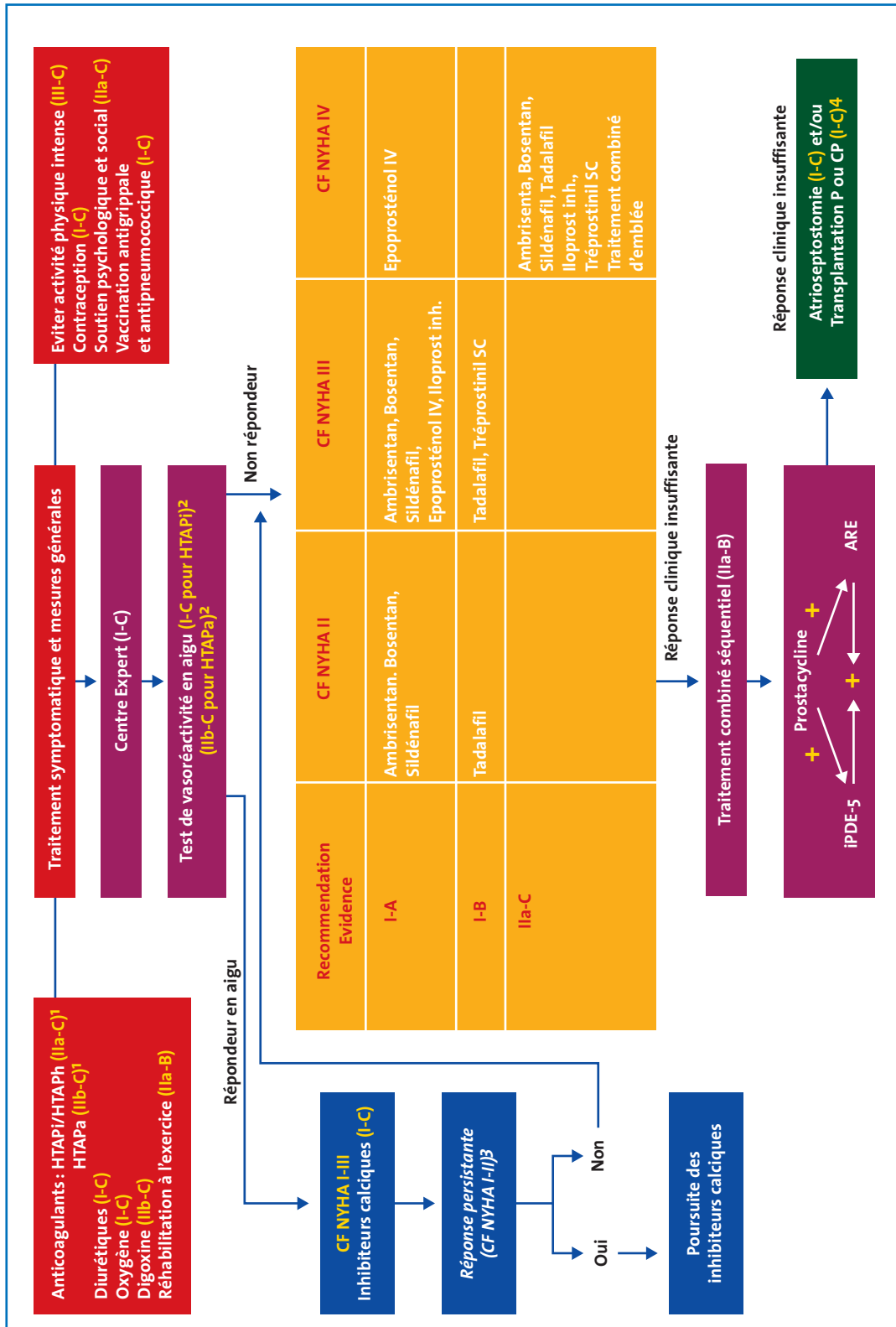


Fig. 1 : Algorithme de traitement de l'HTAP (adapté à la France d'après les recommandations européennes de cardiologie et de pneumologie [2, 3]).

IPDE5 = inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5, ARE = antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

1. Les différents traitements ayant été évalués essentiellement dans l'HTAP idiopathique (HTAPi) et dans l'HTAP associée (HTAPa) aux connectivites ou aux anorexigènes, l'extrapolation de cet algorithme aux autres types d'HTAP doit être faite avec prudence.

2. La substance utilisée pour tester la vasoréactivité est le NO inhalé. Un traitement par inhibiteurs calciques ne doit être entrepris que chez les patients "répondeurs" au test de vasoréactivité (baisse de la PAPm > 10 mmHg aboutissant à un niveau < 40 mmHg, associée à un débit cardiaque conservé ou augmenté).

3. Une réponse persistante aux inhibiteurs calciques est définie par une classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, avec des paramètres hémodynamiques proches de la normale après 1 an de traitement, sans recours à un traitement spécifique de l'HTAP.

4. La transplantation pulmonaire représente une alternative pour les patients potentiellement opérables qui restent en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA malgré un traitement médical maximal. Il est essentiel de prendre en compte les délais d'attente relativement longs avant transplantation dans la décision d'inscription sur liste de transplantation.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

injection intraveineuse continue. Dans cette situation, un traitement combiné d'emblée comprenant de l'époprosténol et un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) peut également être proposé. Pour les malades en classe fonctionnelle III de la NYHA, l'attitude consiste à débiter par une monothérapie par un ARE ou un IPDE5 ou une prostacycline. Enfin, pour les formes moins sévères d'HTAP (patients en classe fonctionnelle II de la NYHA), les recommandations thérapeutiques préconisent une monothérapie par un ARE (bosentan ou ambrisentan) ou un IPDE5 (sildénafil ou tadalafil).

L'efficacité d'un traitement de première ligne doit être systématiquement évaluée après 3-4 mois et un traitement combiné séquentiel doit être instauré en cas de réponse clinique insuffisante. Enfin, en cas d'échec d'un traitement médical maximal, une inscription sur liste de transplantation devra rapidement être envisagée.

A partir des données actuelles, un algorithme résumant les recommandations de prise en charge de l'HTAP a été proposé conjointement par les sociétés européennes de cardiologie et pneumologie (fig. 1).

Meilleur pronostic	Déterminants du pronostic	Mauvais pronostic
Non	Signes cliniques d'IVD	Oui
Lente	Evolutivité de la maladie	Rapide
Non	Syncope	Oui
I, II	Classe fonctionnelle NYHA/OMS	IV
> 500 m ^a	TM6	< 300 m
VO _{2max} > 15 mL/mn/kg	Epreuve d'effort	VO _{2max} < 12 mL/mn/kg
Normal ou sub-normal	BNP/NT-proBNP plasmatique	Elevé et augmentant
Epanchement péricardique = 0 TAPSE > 2,0 cm ^b	Données échocardiographiques	Epanchement péricardique TAPSE < 1,5 cm
POD < 8 mmHg et IC ≥ 2,5 L/mn/m ²	Hémodynamique	POD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/mn/m ²

TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion; POD = pression auriculaire droite; IC = index cardiaque; BNP = brain natriuretic peptide. a : en fonction de l'âge. b : le TAPSE et l'épanchement péricardique ont été sélectionnés car ils sont mesurables chez la plupart des patients.

TABEAU I : Principaux paramètres utilisés pour l'évaluation de la sévérité, de la stabilité et du pronostic de l'HTAP (d'après les recommandations européennes de cardiologie et de pneumologie [2, 3]).

Objectifs thérapeutiques

Les recommandations européennes préconisent une prise en charge de la maladie orientée par des objectifs thérapeutiques. Idéalement, ces objectifs thérapeutiques devraient correspondre à l'obtention sous traitement spécifique d'un état clinique stable et satisfaisant

répondant à la plupart des critères cliniques, fonctionnels et hémodynamiques de bon pronostic (**tableau I**). Cependant, dans la réalité, on constate que ces objectifs ne sont atteints que chez un nombre restreint de patients. Par ailleurs, l'impact pronostique de chacun des paramètres est probablement différent d'un individu à l'autre et doit donc être interprété en

	Etat de base	Tous les 3 à 6 mois	3 à 4 mois après initiation ou changement de traitement	En cas d'aggravation clinique
Evaluation clinique				
CF-NYHA	✓	✓	✓	✓
ECG				
TM6	✓	✓	✓	✓
Epreuve d'effort cardiorespiratoire	✓*		✓*	✓*
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Echographie cardiaque	✓		✓	✓
KT droit	✓		✓	✓

CF = classe fonctionnelle; ECG = electrocardiogramme; TM6 = test de marche de 6 minutes; BNP = brain natriuretic peptide; *: ce test ne doit pas être réalisé systématiquement et doit être discuté au cas par cas.

TABEAU II : Modalités de suivi des patients traités pour une HTAP (d'après les recommandations européennes de cardiologie et de pneumologie [2, 3]).

fonction du contexte. Par conséquent, les objectifs thérapeutiques doivent également tenir compte des caractéristiques individuelles de chacun des patients et du type d'hypertension pulmonaire.

Modalités de suivi

Les dernières recommandations européennes proposent une stratégie de suivi basée sur des paramètres cliniques, échocardiographiques, hémodynamiques et biologiques qui sont évalués tous les 3 à 6 mois, 3 à 4 mois après toute modification du traitement spécifique et en cas d'aggravation clinique (**tableau II**).

Conclusion

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP a conduit, au cours des dix dernières années, à la mise au point de nouvelles cibles thérapeutiques. La multiplicité des molécules disponibles a permis d'améliorer les symptômes et sans doute d'allonger l'espérance de vie des patients. Il n'en demeure pas moins que l'HTAP reste une maladie incurable. L'objectif majeur pour les prochaines années est de passer d'une maladie invalidante et mortelle à une maladie chronique sans handicap majeur.

Afin d'améliorer le pronostic de l'HTAP, un des enjeux futur dans la prise en charge de ces patients est de déterminer des objectifs thérapeutiques précis permettant d'optimiser la stratégie thérapeutique de la maladie et l'utilisation des molécules disponibles. La mise au point de ces objectifs thérapeutiques doit être fondée sur une meilleure évaluation des paramètres pronostiques au cours du suivi.

Bibliographie

- HUMBERT M *et al.* Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1425-1436.
- GALIE N *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2009; 34: 1219-1263.
- GALIE N *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493-2537.
- SITBON O *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; 111: 3105-3111.
- BARST RJ *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296-302.
- McLAUGHLIN VV *et al.* Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002; 106: 1477-1482.
- SITBON O *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 780-788.
- RICH S *et al.* The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1184-1187.
- SIMONNEAU G *et al.* Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 800-804.
- LANG I *et al.* Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*, 2006; 129: 1636-1643.
- BARST RJ *et al.* Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*, 2006; 28: 1195-1203.
- OLSCHEWSKI H *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322-329.
- OPITZ CF *et al.* Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1895-1902.
- CHANNICK RN *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2001; 358: 1119-1123.
- RUBIN LJ *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 346: 896-903.
- HUMBERT M *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004; 24: 353-359.
- GALIE N *et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006; 114: 48-54.
- GALIE N *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 2093-2100.
- McLAUGHLIN VV *et al.* Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2005; 25: 244-249.
- GALIE N *et al.* Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 529-535.
- GALIE N *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008; 117: 3010-3019.
- GALIE N *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148-2157.
- GALIE N *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894-2903.
- McLAUGHLIN VV *et al.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174: 1257-1263.
- SIMONNEAU G *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008; 149: 521-530.
- TRULOCK EP *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report 2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 880-892.

X. Jais a déclaré les conflits d'intérêt suivants: Essais cliniques: en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Actelion), et en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Actelion, GSK, Lilly, Pfizer, Bayer-Schering, United Therapeutics); Conférences: invitations en qualité d'intervenant (Actelion, GSK, Pfizer, Lilly) et en qualité d'auditeur (Actelion, GSK, Pfizer, Lilly, Bayer-Schering).

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Hypertension pulmonaire : du symptôme au diagnostic

- ☞ Les signes fonctionnels de l'HTP ne sont pas spécifiques. Le diagnostic doit être évoqué en cas de dyspnée, de syncope ou de douleurs thoraciques inexpliquées.
- ☞ L'échocardiographie transthoracique est l'examen de première intention pour le dépistage de l'HTP symptomatique mais ne peut suffire à elle seule à établir le diagnostic.
- ☞ Le cathétérisme cardiaque droit est indispensable à la confirmation diagnostique. Il permet d'établir le caractère précapillaire de l'HTP et de réaliser un test de vasodilatation en aigu.
- ☞ Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion doit être réalisée de manière systématique afin de ne pas méconnaître une HTP post-embolique.

Hypertension artérielle pulmonaire

- ☞ La définition d'une HTAP est hémodynamique : PAPm $\geq$ 25 mmHg au repos, PAPO $\leq$ 15 mmHg et débit cardiaque normal ou diminué.
- ☞ L'établissement du pronostic se fonde sur l'appréciation d'une dysfonction ventriculaire droite et son évolution sous traitement.
- ☞ L'individualisation de la maladie veino-occlusive et de l'hémangiomatose capillaire pulmonaire est soulignée par la nouvelle classification.

Hypertensions pulmonaires secondaires

- ☞ Les cardiopathies gauches sont une cause fréquente d'HTP. Un cathétérisme cardiaque droit (et gauche) est nécessaire pour le diagnostic. Aucune donnée scientifique ne valide l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP dans ce contexte.
- ☞ Les HTP secondaires aux affections respiratoires sont fréquentes. Elles sont suspectées devant une aggravation des symptômes respiratoires. L'HTP est le plus souvent de niveau modéré, mais il existe des HTP "disproportionnées" par rapport à la maladie respiratoire qu'il faut connaître. La prise en charge repose en priorité sur l'oxygénothérapie quand elle est indiquée. Il n'y a pas de preuves d'un bénéfice des traitements spécifiques de l'HTAP dans cette indication.
- ☞ Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion doit être réalisée en cas de suspicion d'hypertension pulmonaire post-embolique (meilleure sensibilité que le scanner). Une évaluation en Centre de référence ou de compétences pour l'HTP doit être réalisée ; un avis auprès d'un chirurgien expert en endartériectomie doit être pris. Une évaluation en Centre de référence ou de compétences pour l'HTP doit être réalisée. L'endartériectomie est la référence pour les atteintes proximales (indication retenue par concertation pluridisciplinaire). Le bosentan est utile dans l'HTP-PE, le sildenafil et l'époprosténol seraient tout aussi efficaces (essais randomisés attendus).

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Traitements actuels de l'HTAP

- ⇒ Le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (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.
- ⇒ Une stratégie thérapeutique orientée par des objectifs est recommandée chez les patients présentant une HTAP.
- ⇒ L'époprosténol intraveineux reste le traitement de première intention pour les formes les plus sévères (classe fonctionnelle IV de la NYHA). Dans cette situation, un traitement combiné d'emblée comprenant de l'époprosténol et un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (I PDE5) peut également être proposé.
- ⇒ Les ARE, les I PDE5 et les autres dérivés des prostacyclines, utilisés en monothérapie, sont proposés comme traitement de première ligne pour les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA.
- ⇒ Pour les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA, le choix thérapeutique repose actuellement sur une monothérapie par un ARE ou un I PDE5.
- ⇒ En cas de réponse clinique insuffisante à une monothérapie de première ligne, un traitement combiné séquentiel associant 2 ou 3 classes thérapeutiques (ARE, I PDE5, dérivé de la prostacycline) doit être institué.

réalités CARDIOLOGIQUES

Ce que les hommes veulent en fait, ce n'est pas la connaissance, c'est la certitude

Voir page 53

Enquête de satisfaction
Pour que Réalités Cardiológicas soit encore plus proche de vous, nous vous proposons de répondre à cette enquête de satisfaction. En effet, depuis 20 ans maintenant, Réalités Cardiológicas vous accompagne dans vos efforts de formation...

Billet du mois : Syndicats, Collèges, Conférences, Fédération de Spécialités, Sociétés savantes, quelle efficacité pour quelle représentativité médicale ?
Au 31 décembre 2008, il existait 2 935 établissements de santé, dont 989 publics, 895 privés à but non lucratif et 1 051 privés à but lucratif. S'agissant des professionnels de santé, ils étaient 348 340, dont 212 674 médecins (tous statuts confondus), 74 485 pharmaciens (38 422 vétérinaires et 35 063 libéraux) et 15...

LES RENDEZ-VOUS de la **CARDIOLOGIE**

Les nouvelles Journées Internationales de Cardiologie

Paris • 10-11 mars

2011

Auditorium Adicare - Hôpital Pitié Salpêtrière

Rythmologie

Thérapeutique

Chirurgie

FMC

Hypertension

Epidémiologie

Réadaptation

Imagerie

Insuffisance coronaire

Insuffisance cardiaque

Prévention

Thrombose

LES RENDEZ-VOUS
DE LA CARDIOLOGIE

Sous l'égide de la SFC et de la FFC



www.rendez-vous-cardio.fr

Partenaire
officiel



Organisés par
Yves GROSGOGEAT,
Michel SLAMA,
Daniel THOMAS

Comité Scientifique : F. DELAHAYE, Lyon - X. GIRERD, Paris - R. ISNARD, Paris - A. LEENHARDT, Paris - Dominique LEGULUDEC, Paris
Marie-Christine MALERGUE, Paris - G. MONTALESCOT, Paris - E. MOUSSEAU, Paris - R. ROUDAUT, Bordeaux - E. TEIGER, Créteil - A. VAHANIAN, Paris

Organisation Logistique : OVERCOME - Tél. : 01 41 92 01 20 - E-mail : rdvcardio@overcome.fr

REVUES GÉNÉRALES

Mort subite

Mort subite cardiaque dans la famille : quel bilan chez les proches ?

RÉSUMÉ : La mort subite est fréquemment d'origine génétique, en particulier lorsqu'elle touche les sujets jeunes. Il existe dans ces situations un risque accru pour les proches, qui devraient bénéficier d'un bilan cardiologique et d'un conseil génétique, dans la mesure où des mesures thérapeutiques et/ou préventives sont disponibles.

Les analyses génétiques *post-mortem*, ou autopsie moléculaire, permettent de préciser le diagnostic dans un certain nombre de cas.

Ces nouvelles possibilités sont susceptibles d'améliorer le dépistage des sujets à risque, même si leur mise en œuvre suscite nombre de questions éthiques, majorées par des circonstances psychologiques difficiles.

Des protocoles spécifiques d'évaluation et une information des professionnels doivent être développés.



→ F. FELLMANN¹, K. MICHAUD²

¹ Service de Génétique Médicale, CHUV, LAUSANNE, Suisse.

² Centre Universitaire Romand de Médecine Légale, LAUSANNE, Suisse.

La mort subite cardiaque correspond, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, au décès inattendu d'une personne en bonne santé apparente, dans l'heure suivant l'apparition des premiers symptômes. L'étiologie varie en fonction de l'âge du patient. Une autopsie médicale ou médico-légale devrait être pratiquée dans tous les cas de décès brutal inattendu du sujet jeune; c'est toutefois loin d'être le cas dans de très nombreux pays. Une partie non négligeable des cas de mort subite du sujet jeune est en relation avec des affections génétiques identifiées (cardiomyopathie hypertrophique (CMH), dysplasie arythmogène du ventricule droit/cardiomyopathie (ARVD/C), tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT), syndrome du QT long congénital (LQTS),...) [1-3].

Dans la mesure où une proportion non négligeable de ces affections n'est

associée à aucune anomalie morphologique – ce qui est la règle dans les troubles du rythme comme le LQTS ou le syndrome de Brugada – leur identification *post-mortem* ne peut reposer que sur la pratique d'analyses génétiques. La notion d'autopsie moléculaire est donc apparue au cours des dernières années, consistant à compléter l'autopsie "classique" par des tests génétiques visant à expliciter la cause du décès.

Au-delà de ce diagnostic *post-mortem*, l'intérêt potentiel pour les proches est à considérer, des mesures médicales thérapeutiques et/ou préventives étant disponibles pour éviter la récurrence d'une mort subite dans la famille. Ces aspects soulèvent toutefois un certain nombre de questions légales et éthiques, de même qu'elles demandent une coordination pluridisciplinaire pour la prise en charge médicale des patients à risque [4, 5].

REVUES GÉNÉRALES

Mort subite

Aspects épidémiologiques et médicaux

Sur le plan épidémiologique, l'incidence annuelle de la mort subite d'origine cardiaque serait estimée entre 50 et 60/100 000 selon les données cumulées disponibles, issues de différentes études prospectives et rétrospectives [6]. Les cardiopathies ischémiques sont les plus fréquentes chez les individus de plus de 40 ans, mais la part des pathologies génétiques est d'autant plus importante que les victimes de mort subite sont jeunes.

L'autopsie est susceptible de mettre en évidence une pathologie génétique dans le cas de CMH ou d'ARVD/C, mais, selon la littérature, le pourcentage d'autopsies de jeunes de moins de 35 ans pour lesquels la cause du décès n'est pas établie lors d'une autopsie classique se situe entre 6 et 40 % [7-9]. Ces décès sont considérés aujourd'hui comme secondaires à une arythmie, elle-même consécutive à une canalopathie, avec une prédisposition génétique présumée.

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont montré l'intérêt de la prise en charge des proches en cas de suspicion de mort subite cardiaque [1, 2, 10-12]. Des évaluations systématiques des apparentés de victimes de mort subite incluant au minimum un ECG, un échocardiogramme et un Holter pratiqués au Royaume-Uni et aux Pays-Bas ont permis le diagnostic d'affections génétiques cardiaques dans 22 à plus de 50 % des cas [1, 2, 13]. L'étude de Tan *et al.* a montré en outre que l'identification de 17 familles à risque aboutit au diagnostic prédictif et à la prise en charge de 151 apparentés asymptomatiques, soit une moyenne de 8,9 sujets par famille [1].

Cette démarche, dont la particularité est d'être initiée à partir d'un sujet

décédé, rejoint donc la conduite pratique des consultations pluridisciplinaires de cardiogénétique lorsque le cas index est vivant [14].

Ces données restent toutefois mal connues d'un grand nombre de professionnels et il n'y a pas de protocole clairement établi pour la prise en charge des proches. Établies en 2007, les recommandations professionnelles de la Haute Autorité de Santé concernant la prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson ne font que peu mention des causes génétiques : "Pour la prise en charge ultérieure de la famille, il est recommandé de préciser aux parents, dans les rares situations où une pathologie à risque familial a été mise en évidence, le suivi spécifiquement adapté qui pourra leur être proposé". Concernant les pathologies possiblement en cause, seule est mentionnée la "recherche génétique de QT long en cas d'antécédents dans la fratrie ou les ascendants proches" [15]. Les recommandations établies par un groupe d'experts au Royaume-Uni insistent toutefois sur l'intérêt de la prise en charge des apparentés dans tous les cas de mort subite d'un jeune âgé de moins de 40 ans, considérant les modalités selon les diagnostics considérés et l'importance de l'expertise clinique des professionnels sollicités [11].

Prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge des apparentés dans les situations de mort subite doit être pluridisciplinaire, mais reste rarement organisée à l'heure actuelle. Plusieurs situations peuvent se présenter pour les proches, selon qu'une autopsie aura été ou non réalisée et selon les professionnels consultés :

chez les apparentés du 1^{er} degré devraient être proposés dans tous les cas de mort subite d'origine possiblement cardiaque (**fig. 1**). Au terme de l'évaluation, une analyse moléculaire pourrait être proposée dans le cas de la mise en évidence d'une pathologie cardiaque génétique chez un ou plusieurs membres de la famille.

>>> Dans le cas où une autopsie est pratiquée, l'absence de cause évidente (autopsie négative) ou la mise en évidence d'une pathologie cardiaque génétique (CMH, ARVC/D...) devrait générer la proposition d'un conseil génétique, d'un bilan cardiologique chez les proches et, si indiqué, d'une analyse moléculaire, éventuellement à partir d'un prélèvement de la victime. Cette situation nécessite une concertation pluridisciplinaire et une collaboration entre une équipe de cardiogénétique clinique et les anatomo-pathologistes dans le cas d'une autopsie médicale ou les médecins légistes dans le cas d'une autopsie médico-légale. Les aspects psychologiques de cette démarche doivent également être pris en compte, en fonction de la nature des affections concernées et du contexte dans lequel est proposé le bilan.

Lors du bilan pluridisciplinaire, le bilan cardiologique devrait comporter au minimum un examen clinique et un ECG. La réalisation d'un test à l'effort, d'une échocardiographie et/ou d'une IRM cardiaque et/ou de tests électrophysiologiques sera appréciée en fonction du contexte clinique et du diagnostic évoqué (**fig. 1**) [1, 2, 13]. Dans tous les cas, un arbre généalogique sera réalisé, recherchant en particulier la notion de syncopes, malaises ou d'autres cas de mort subite dans la famille. Un accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé.

>>> En l'absence d'autopsie, un bilan cardiologique et un conseil géné-

Plusieurs points méritent d'être soulignés :

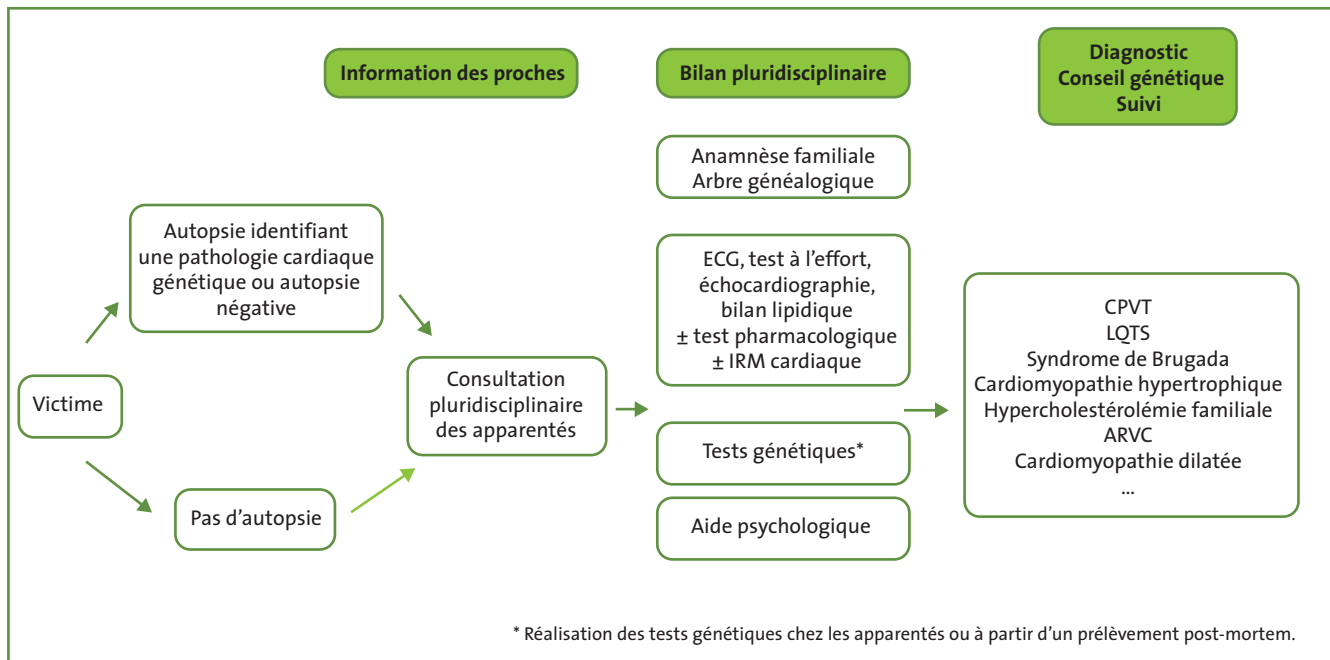


FIG. 1.

– l'absence d'antécédent familial ne signifie pas l'absence de risque : la plupart des affections connues sont transmises selon un mode autosomique dominant et sont associées à une pénétrance incomplète et une expressivité variable,

– des mutations ne sont pas toujours identifiées, même lorsque le diagnostic est certain : une confirmation moléculaire du diagnostic chez la victime ou les apparentés n'est donc pas toujours possible. Par exemple, des mutations sont identifiées dans environ 50-60 % des cas de CMH, 50 % des cas de CPVT et 70 % des cas de LQTS [11]. Il existe dans la plupart des affections une hétérogénéité génétique (plusieurs gènes responsables) et l'analyse de ces gènes reste encore actuellement un processus long et coûteux.

En fonction de ces éléments, le conseil génétique reste difficile, devant intégrer l'éventualité d'un risque résiduel, même lorsque l'ensemble du bilan est négatif.

En amont de telles consultations pluridisciplinaires, de nombreux problèmes pratiques existent. Les autopsies ne sont pas systématiquement réalisées, alors que leur intérêt est prépondérant pour l'orientation du bilan ; lorsqu'elles sont pratiquées, les prélèvements adéquats pour d'éventuelles analyses génétiques ne sont pas toujours conservés. Le lien entre les anatomopathologistes ou les médecins légistes avec les consultations pluridisciplinaires de cardiogénétique est rarement établi. Qui peut prescrire l'analyse génétique chez la personne décédée ? *Quid* de la transmission des résultats dans le cadre d'un processus médico-légal ? Qui doit informer les proches d'une cause possiblement génétique du décès et en conséquence d'un risque de récurrence potentiel ? Quand et comment cette information doit-elle être transmise ? Même si des centres de référence pour la prise en charge de cardiogénétique sont maintenant organisés, leur accès pour les patients peut être limité en fonction de la distribution géographique de ces

centres et la disponibilité des praticiens.

Aspects éthiques et légaux

La pratique médicale dans le domaine de la mort subite se trouve confrontée à de nombreuses questions et problèmes d'ordre éthique et légal. Sur le plan légal, les situations dépendent des dispositions en vigueur ; il est à noter que les recommandations de la Commission Européenne en 2004 relatives aux analyses génétiques *post-mortem* donnent priorité à l'intérêt des proches pour l'accès aux échantillons biologiques et aux données de la personne décédée. Sur le plan éthique, les réflexions menées sont en faveur d'un devoir d'information des proches lorsqu'une mutation a été mise en évidence au décours d'une autopsie moléculaire [4], mais le débat reste ouvert quant à l'information systématique d'une cause génétique possible après le décès d'un proche. Ce sont en effet ces situations

REVUES GÉNÉRALES

Mort subite

POINTS FORTS

- ➞ La mort subite est fréquemment d'origine cardiaque.
- ➞ Une autopsie médicale ou médico-légale devrait être pratiquée dans tous les cas de décès brutal inattendu du sujet jeune.
- ➞ Des causes génétiques à l'origine du décès sont présentes dans un nombre non négligeable de situations, justifiant l'information des proches.
- ➞ Des protocoles d'évaluation pluridisciplinaire doivent être développés, mais leur organisation pratique reste un défi.
- ➞ Les problèmes soulevés sur le plan éthique, légal et psychologique sont nombreux.

qui sont susceptibles de générer la plus forte anxiété, parfois injustifiée des apparentés.

Conclusion

A l'heure actuelle, des recommandations ont été formulées quant à l'évaluation systématique des apparentés des victimes de mort subite cardiaque [11] ayant bénéficié ou non d'une autopsie, comportant ou non une analyse génétique. Des évaluations restent nécessaires, mais dans tous les cas, il apparaît indispensable d'améliorer l'information du public et des professionnels quant à la fréquence et l'importance des pathologies génétiques responsables de mort subite de l'adulte jeune. Le développement des liens entre les divers professionnels impliqués et le développement de consultations pluridisciplinaires

de cardiogénétique sont primordiaux pour la qualité de la prise en charge des proches.

Bibliographie

1. TAN HL, HOFMAN N, VAN LANGEN IM *et al.* Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*, 2005; 112: 207-213.
2. BEHR ER, DALAGEORGOU C, CHRISTIANSEN M *et al.* Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1670-1680.
3. OYEN NA, BOYD HA, POULSEN GA *et al.* The Clustering of Premature Deaths in Families. *Epidemiology*, 2009; 20: 757-765.
4. ELGER B, MICHAUD K, FELLMANN F *et al.* Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. *Clinical Genetics*, 2010; 77: 287-292.
5. MICHAUD K, FELLMANN F, ABRIEL H *et al.* Molecular autopsy in sudden cardiac death and its implication for families:

discussion of the practical, legal and ethical aspects of the multidisciplinary collaboration. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139: 712-718.

6. VAN DER WERF C, VAN LANGEN IM, WILDE AAM. Sudden Death in the Young: What Do We Know About It and How to Prevent? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 96-104.
7. CORRADO D, BASSO C, THIENE G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular Research*, 2001; 50: 399-408.
8. ECKART RE, SCOVILLE SL, CAMPBELL CL *et al.* Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 829-834.
9. PURANIK R, CHOW CK, DUFLOU JA *et al.* Sudden death in the young. *Heart Rhythm*, 2005; 2: 1277-1282.
10. SHEPARD R, SEMSARIAN C. Advances in the prevention of sudden cardiac death in the young. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2009; 3: 145-155.
11. Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndromes Statement Development Group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HRUK position statement. *Heart*, 2008; 94: 502-507.
12. BARUTEAU AE, BARUTEAU J, JOOMYE R *et al.* Role of congenital long-QT syndrome in unexplained sudden infant death: proposal for an electrocardiographic screening in relatives. *Eur J Pediatr*, 2009; 168: 771-777.
13. BEHR E, WOOD DA, WRIGHT M *et al.* Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 1457-1459.
14. VAN LANGEN IM, HOFMAN N, TAN HL *et al.* Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias. *Ann Med*, 2004; 36 Suppl 1: 116-1124.
15. Haute Autorité de Santé. Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). Document de la Haute Autorité de santé, disponible sur le site www.has-sante.fr, 2007.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

Intérêt du monitoring du segment ST dans l'infarctus aigu du myocarde avec ou sans décalage du ST

RÉSUMÉ : Au cours de l'infarctus aigu du myocarde, le monitoring du segment ST est nécessaire depuis la prise en charge initiale jusqu'à la sortie de l'hôpital. L'analyse des modifications initiales joue un rôle diagnostique primordial et incontournable et contribue déjà à l'évaluation du pronostic à moyen terme. A l'ère de la reperfusion, quelle que soit la technique utilisée, c'est également un marqueur de la recanalisation et des phénomènes de "no-reflow" qui conditionnent également le pronostic et la taille de l'infarctus. Les modifications de la repolarisation au décours immédiat de la reperfusion, quelques heures après ou à la sortie de l'hôpital, ont également un impact pronostique sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à moyen terme. Ces règles s'appliquent également au cours des SCA ST- qui sont devenus majoritaires par rapport aux SCA ST+.



→ J.M. JULIARD

Département de Cardiologie,
CHU Bichat-Claude Bernard,
INSERM U 698 Université Paris VII
Denis Diderot, PARIS.

La nouvelle définition de l'infarctus aigu du myocarde prend en compte, dès les premières minutes, les variations dynamiques de la repolarisation sur l'ECG [1]. En effet, la notion de syndrome coronaire aigu (SCA) a remplacé l'ancienne terminologie, infarctus aigu du myocarde et angor instable ou syndrome de menace. Le nouveau cadre nosologique est maintenant défini sur les modifications (sus- ou sous-décalage, modifications permanentes ou transitoires) du segment ST.

Le SCA avec sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST+) se substitue au classique infarctus du myocarde transmural et le SCA sans sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST-) aux cadres nosologiques anciens, syndrome de menace et angor instable (*fig. 1*). Cette classification n'a pas qu'un rôle diagnostique mais a également un impact thérapeutique.

En particulier, les objectifs de nos traitements antithrombotiques en phase aiguë vont être sensiblement différents. En cas de SCA ST+, l'artère coronaire est occluse par un thrombus fibrinocruorique et donc l'objectif pharmacologique va être de déboucher l'artère et d'empêcher la réocclusion précoce. Au cours du SCA ST-, une plaque instable est rompue, le flux artériel est normal ou ralenti, les traitements antithrombotiques auront pour objectif d'éviter l'occlusion artérielle. Enfin, ces modifications initiales de la repolarisation ont également un rôle pronostique majeur dans le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à court terme [2] (*fig. 2*).

Au cours de l'infarctus aigu du myocarde, le monitoring du segment ST est un élément indispensable et déterminant de prise en charge, que ce soit à l'étape diagnostique initiale, mais

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

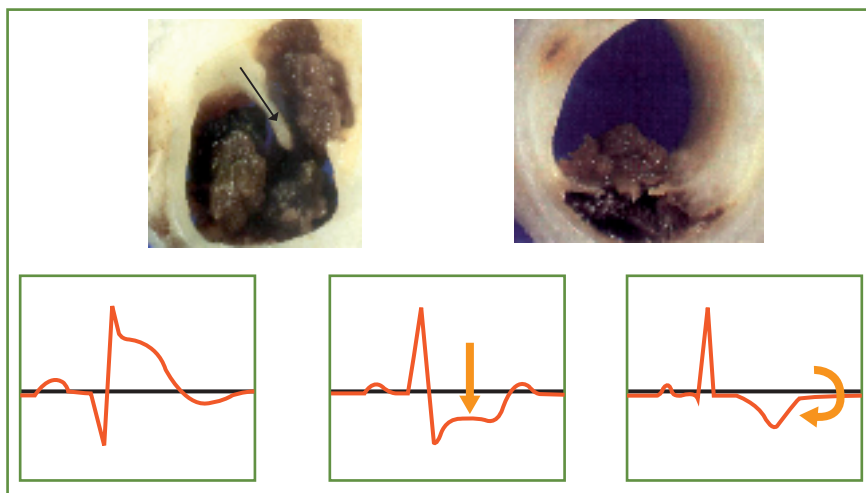


FIG. 1 : A gauche : syndrome coronaire aigu avec sus-décalage permanent du segment ST, l'artère coronaire est occluse par un thrombus, et à l'ECG le segment ST est sus-décalé. A droite : syndrome coronaire aigu sans sus-décalage permanent du segment ST, le thrombus est partiellement occlusif au contact d'une plaque vulnérable rompue, le segment ST peut être soit sous-décalé, ou limité à une onde T négative, et dans certains cas l'ECG peut être normal.

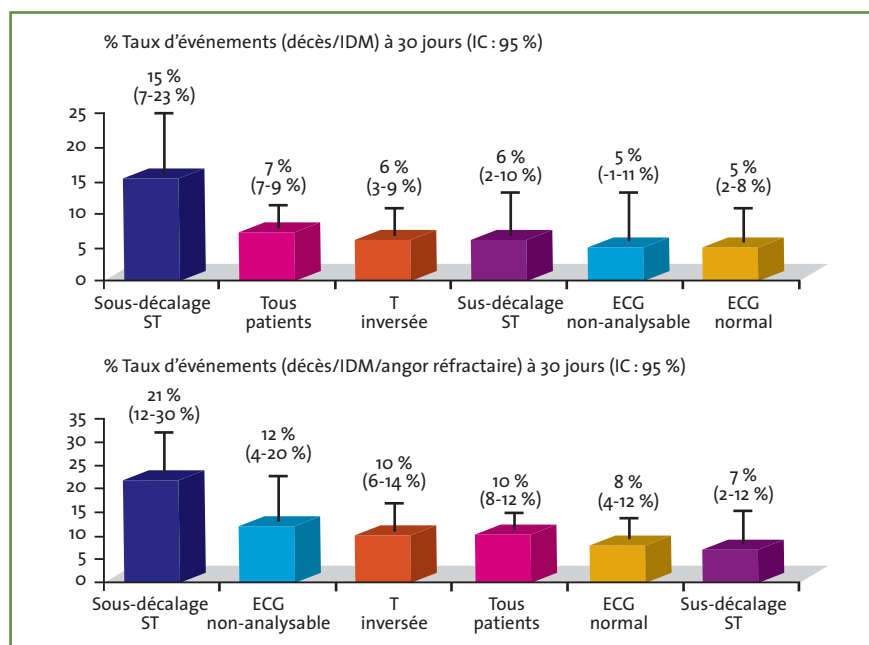


FIG. 2 : Risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à J30, selon les modifications du segment ST, depuis à l'extrême droite, le ST sus-décalé et à l'extrême gauche, le segment ST sous-décalé [2].

également comme marqueur de la reperfusion à l'étage tissulaire, comme élément de surveillance dans le risque de réocclusion, et enfin comme facteur pronostique à moyen et long termes.

Monitoring du segment ST à l'étape diagnostique

Le diagnostic de certitude d'un SCA ST+ repose sur deux éléments incon-

tournables : la douleur et l'ECG. C'est à partir de ces deux items que seront prises les mesures thérapeutiques initiales, parfois débutées en préhospitalier, avec comme objectif une reperfusion la plus précoce possible pour le plus grand nombre de patients. De la précocité de la reperfusion va dépendre la survie des patients, une course contre la montre est donc engagée dès que le diagnostic de certitude est établi.

En règle, le chronomètre sera déclenché au temps T0 à partir de l'ECG qualifiant qui définira avec certitude le SCA ST+ en cours de constitution. L'analyse des modifications du segment ST à ce stade est conditionnée à quelques règles élémentaires de réalisation de cet examen simple. Il s'agira toujours d'un ECG 18 dérivations (12 dérivations classiques + V7, V8, V9, V3R, V4R, VE), permettant d'analyser en plus les modifications du segment ST dans les dérivations droites et postérieures. Même dans ce contexte de l'urgence, une préparation soignée de la peau et la sédation d'un patient algique et agité contribueront à une analyse plus fiable de la repolarisation.

A ce stade, soit l'ECG est sans ambiguïté et le choix de la stratégie de reperfusion doit être fait sans délai en tenant compte des moyens disponibles et selon un protocole préétabli entre cardiologues et urgentistes (**fig. 3**). Soit, au contraire, l'ECG n'est pas concluant de façon formelle, il est recommandé, notamment en cas de douleur fluctuante, de répéter l'ECG à intervalles réguliers afin d'avoir la chance de saisir les modifications dynamiques et qualifiantes du segment ST.

Enfin, la dernière étape du diagnostic d'un SCA ST+ est définie sur la notion d'une douleur nitro-résistante, tout en sachant qu'en cas de modifications indiscutables de l'ECG chez un



FIG. 3 : Aspect typique d'infarctus inférieur en voie de constitution avec sus-décalage du segment ST en DII, DIII et aVF, et miroir dans les précordiales droites.

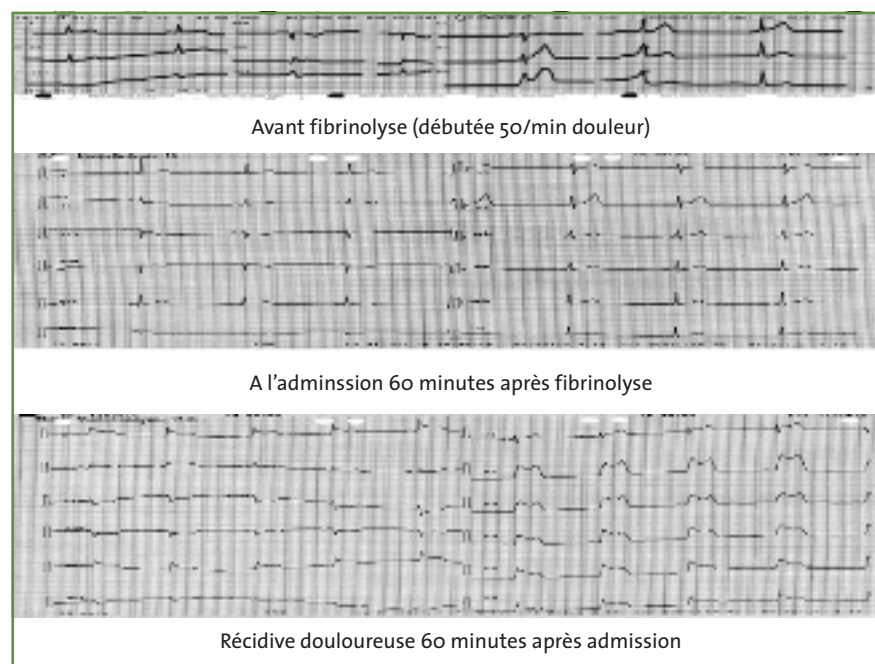


FIG. 4 : Suivi des modifications du segment ST au cours de l'infarctus traité par fibrinolyse. ECG du haut : qualifiant pour une fibrinolyse intraveineuse. ECG milieu : à l'admission, normalisation complète en faveur d'une recanalisation. ECG du bas : réascension du segment ST à l'occasion d'une récurrence douloureuse évoquant la réocclusion de l'artère.

patient souffrant de façon continue, il n'est pas toujours souhaitable ni même recommandé d'effectuer ce test à la trinitrine, notamment lorsqu'il s'agit d'un infarctus inférieur, comme présenté sur la **figure 3**. Néanmoins, la disparition de la douleur et la normalisation complète du segment ST après une bouffée sublinguale de dérivés nitrés feront prendre indiscutablement une orientation thérapeutique différente qu'au cours d'un SCA ST+ nitro-résistant.

Lorsque le patient est pris en charge par les équipes du SAMU, le monitoring continu du segment ST durant toute la durée du transport est tout aussi crucial que le dépistage des troubles du rythme et cela jusqu'à l'arrivée dans l'unité de cardiologie, soit unités de soins intensifs coronaires, soit salle de cathétérisme. Toute modification de la douleur durant le transport doit faire enregistrer un ECG complet. Dès l'arrivée en unité cardiologique, un ECG complet sera

refait à l'admission, afin de réévaluer les modifications de la repolarisation, évaluation primordiale lorsque le patient aura été traité par une fibrinolyse préhospitalière (**fig. 4**).

Monitoring du segment ST comme marqueur de la recanalisation et de la reperfusion tissulaire

Les premières études effectuées au décours de la fibrinolyse intraveineuse avaient décrit les relations entre les modifications dynamiques du segment ST et la perméabilité de l'artère coupable [3]. La normalisation complète du sus-décalage du segment ST avait une bonne valeur prédictive positive en faveur d'une recanalisation, mais l'absence ou des modifications discrètes de la repolarisation ne permettaient pas de conclure formellement quant au statut de l'artère coupable. Dans environ 50 % des cas, malgré la persistance d'un sus-décalage du segment ST, l'artère coronaire est perméable [4].

L'étude OPTIMAL (*Orientation of Patients Treated for Myocardial Infarction After Lysis*) effectuée chez 997 patients traités par fibrinolyse préhospitalière a évalué les facteurs prédictifs de perméabilité de l'artère coupable [5]. Une régression de plus 70 % du segment ST vers la ligne de base est un facteur indépendant significativement corrélé à la perméabilité de l'artère en analyse multivariée, au même titre que la régression de la douleur, qu'un tabagisme actif et d'une classe Killip 1 à l'admission. Dans les autres cas, on ne peut pas se fier à la repolarisation pour affirmer avec certitude la perméabilité de l'artère en cas de fibrinolyse au préalable.

Il est donc recommandé actuellement d'avoir des indications larges de la coronarographie après fibrinolyse afin de ne pas méconnaître une artère

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

occluse qui pourrait bénéficier sans délai d'une angioplastie de sauvetage.

A l'ère de la reperfusion en 2011, où la plupart des patients sont traités par angioplastie primaire, le monitoring du segment ST aura pour but de dépister le phénomène de *no-reflow*. Dès le début des années 1990, nous avons montré par le monitoring du vectocardiogramme qu'il y avait, immédiatement au décours d'une angioplastie de désobstruction, une exacerbation du sus-décalage du segment ST, avec ses risques potentiels de lésions de reperfusion [6]. L'analyse des modifications du segment ST est une méthode simple et validée pour évaluer la perfusion tissulaire myocardique, corrélée aux données de l'échocardiographie de contraste [7].

Il est donc primordial de surveiller les modifications de la repolarisation durant le geste d'angioplastie. **La constatation d'une réascension du segment ST associée à une recrudescence douloureuse en cours de recanalisation est en faveur d'un phénomène de *no-reflow***, dont les mécanismes ne sont pas univoques et sont probablement intriqués (vasoconstriction artériolaire, embolie distale, œdème cellulaire dû à la reperfusion) et contribuent à une moins bonne récupération de la cinétique en zone infarctée.

Malheureusement, nous n'avons pas de traitement curatif véritablement efficace (vérapamil, nicorandil, adénosine, anti-GP IIb/IIIa?), l'idéal étant d'éviter la survenue de ce phénomène délétère au niveau de la perfusion tissulaire distale. L'implantation directe du stent est un moyen pour réduire les embolies distales. Ainsi, l'équipe de Massy avait publié en 2002 une étude comparant l'implantation directe du stent à une pré-dilatation chez 206 patients traités par angioplastie primaire [8]. Sur un critère angiographique combinant *slow* et *no-reflow*

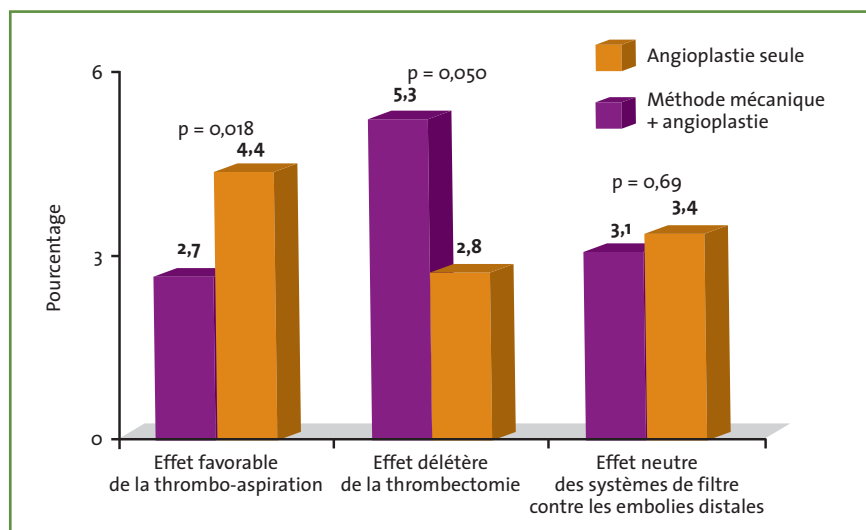


Fig. 5 : Impact des méthodes mécaniques au cours de l'angioplastie primaire sur la mortalité hospitalière en ordonnées [10].

et embolies distales, le taux d'événements était inférieur en utilisant le *stenting* direct (11,7 % vs 26,9 % ; p = 0,01). Le pourcentage de patients ne présentant pas de résolution du segment ST était plus faible dans le groupe *stenting* direct que dans le groupe pré-dilatation (20,2 % vs 38,1 % ; p = 0,01) avec une tendance (non significative) à une réduction de mortalité (0,9 % vs 3,8 %, NS).

En 2011, l'aspiration du thrombus avant angioplastie est un moyen simple de réduire les phénomènes emboliques distaux, l'étude TAPAS a même démontré une réduction de mortalité à 1 an en utilisant cette technique simple appliquée maintenant par la plupart des centres d'angioplasties en charge de l'infarctus 24 h/24 [9]. Par contre, les essais de thrombectomie s'étaient soldés par une augmentation de mortalité et les systèmes de protection contre les embolies distales avaient un effet neutre sur la mortalité et allongeaient les délais de reperfusion [10] (fig. 5).

A long terme (suivi de 15 mois), on observe dans l'étude DEDICATION (*Drug Elution and Distal Protection in*

ST Elevation Myocardial Infarction) une augmentation du risque de thrombose de stent et de réinterventions au niveau de la lésion cible dans le groupe traité par filtre distal [11]. Un sous-dimensionnement du *stent* (par spasme induit par le filtre) et/ou une dissection ou un microtraumatisme artériel induits par le système de protection sont des éléments d'explication purement spéculatifs. Ces systèmes ne sont pas recommandés en cours d'angioplastie primaire.

Monitoring du segment ST après la reperfusion comme marqueur du pronostic

Le monitoring du segment ST ne s'arrête pas à la phase aiguë, mais est également nécessaire dans les heures suivant la reperfusion. Le patient est hospitalisé en unité de soins intensifs coronaires, en règle pour 48 heures (en cas d'infarctus non compliqué), et son ECG est monitoré en permanence 24 h/24 afin de dépister et de traiter en temps réel d'éventuels troubles du rythme ou de la conduction; le monitoring du segment ST est également effectué en continu.

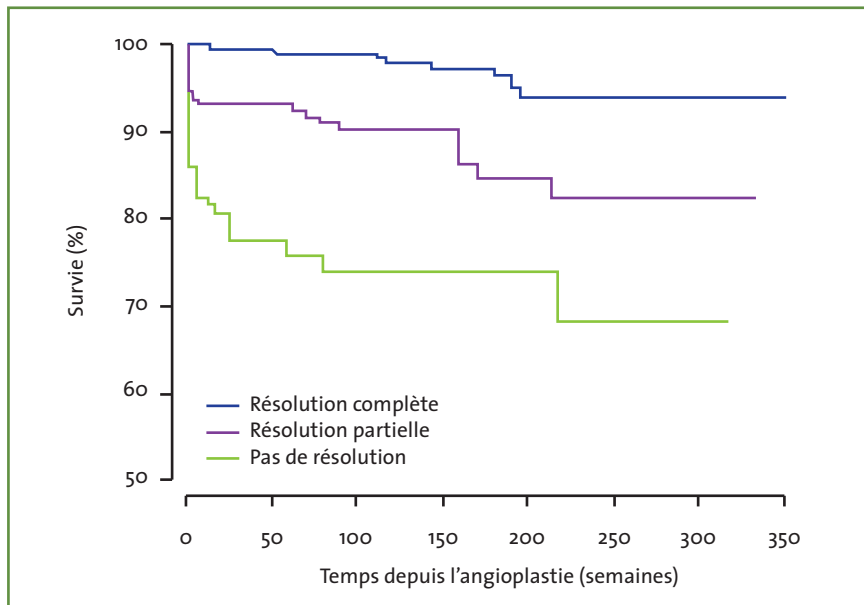


Fig. 6 : Impact sur la survie à long terme des modifications de la repolarisation au décours de la reperfusion [4].

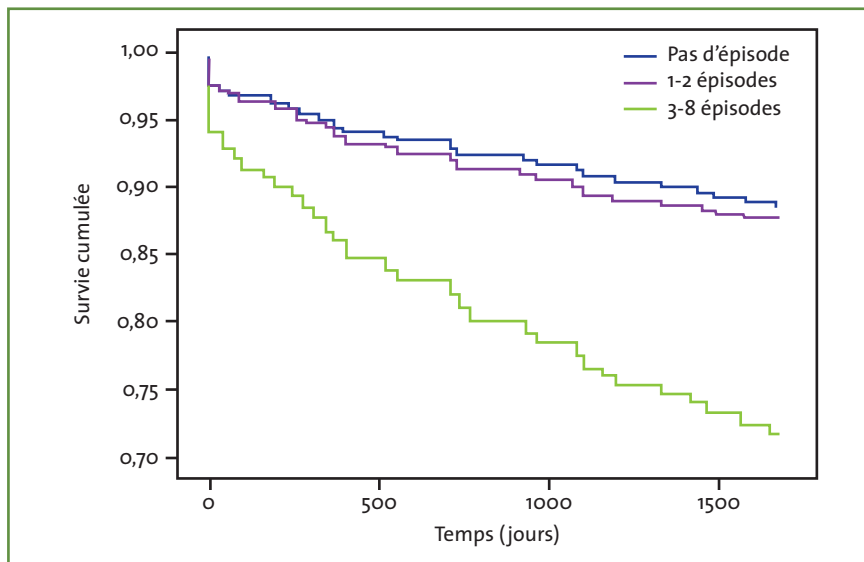


Fig. 7 : Impact sur la survie à 5 ans du nombre d'épisodes de modifications d'amplitude de plus de 50 µV du segment ST, 4 à 24 heures après une fibrinolyse réussie [12].

Toute réapparition ou recrudescence douloureuse doit faire l'objet d'un tracé ECG complet. En effet, les modifications de la repolarisation au décours immédiat de la reperfusion sont un élément déterminant sur le pronostic à long terme. Sur une série de

403 patients reperfusés par angioplastie primaire, l'article princeps de Van't Hof *et al.* avait clairement démontré l'impact majeur des modifications persistantes ou non du segment ST sur l'ECG enregistré 1 heure après la reperfusion obtenue par angioplastie

primaire [4]. Dans 51 % des cas, le segment ST était normalisé, dans 34 % il ne l'était que partiellement, et dans 15 % des cas il n'y avait pas de changement. A 5 ans, le risque relatif de décès était de 8,7 (IC 95 % : 3,7-201) entre ceux qui n'avaient pas de régression du tout et ceux chez qui la repolarisation s'était normalisée, 3,6 (IC 95 % : 1,6-8,3) entre normalisation partielle et normalisation complète (**fig. 6**).

En utilisant la vectocardiographie qui quantifie les modifications d'amplitude du segment ST 4 à 24 heures après une fibrinolyse réussie, les collègues suédois démontrent que des modifications d'amplitude de plus de 50µV sur une période d'au moins 2 minutes sont corrélées à un risque accru de mortalité à 5 ans (*Hazard ratio* : 1,18/épisode, IC 95 % : 1,01-1,37) (**fig. 7**) [12]. A l'opposé, l'association d'un épisode ou moins de modifications du segment ST, d'un âge < 75ans et des marqueurs de bas risque à l'admission (défini *a priori* comme absence d'agents bêtabloquants ou antidiabétiques et absence d'antécédents d'infarctus du myocarde) permettait d'identifier une population à bas risque dont la mortalité à 1 an était estimée à 1,9 %. Cette mortalité se comparait favorablement à la mortalité annuelle d'un sujet suédois de 63 ans, estimée à 1,1 % !

Le type de revascularisation influe également sur la relation entre modifications de la repolarisation et le risque de mortalité à long terme. L'étude DANAMI-2 (*Danish Trial in Myocardial Infarction-2*) avait eu pour but de comparer la fibrinolyse à l'angioplastie primaire au cours de l'infarctus aigu du myocarde (< 12 heures) [13]. Un enregistrement Holter-ECG 24 heures a été pratiqué chez 958 patients le jour de la sortie de l'hôpital, dont 474 avaient été traités par fibrinolyse et 484 par angioplastie primaire. La prévalence des modifications de la

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

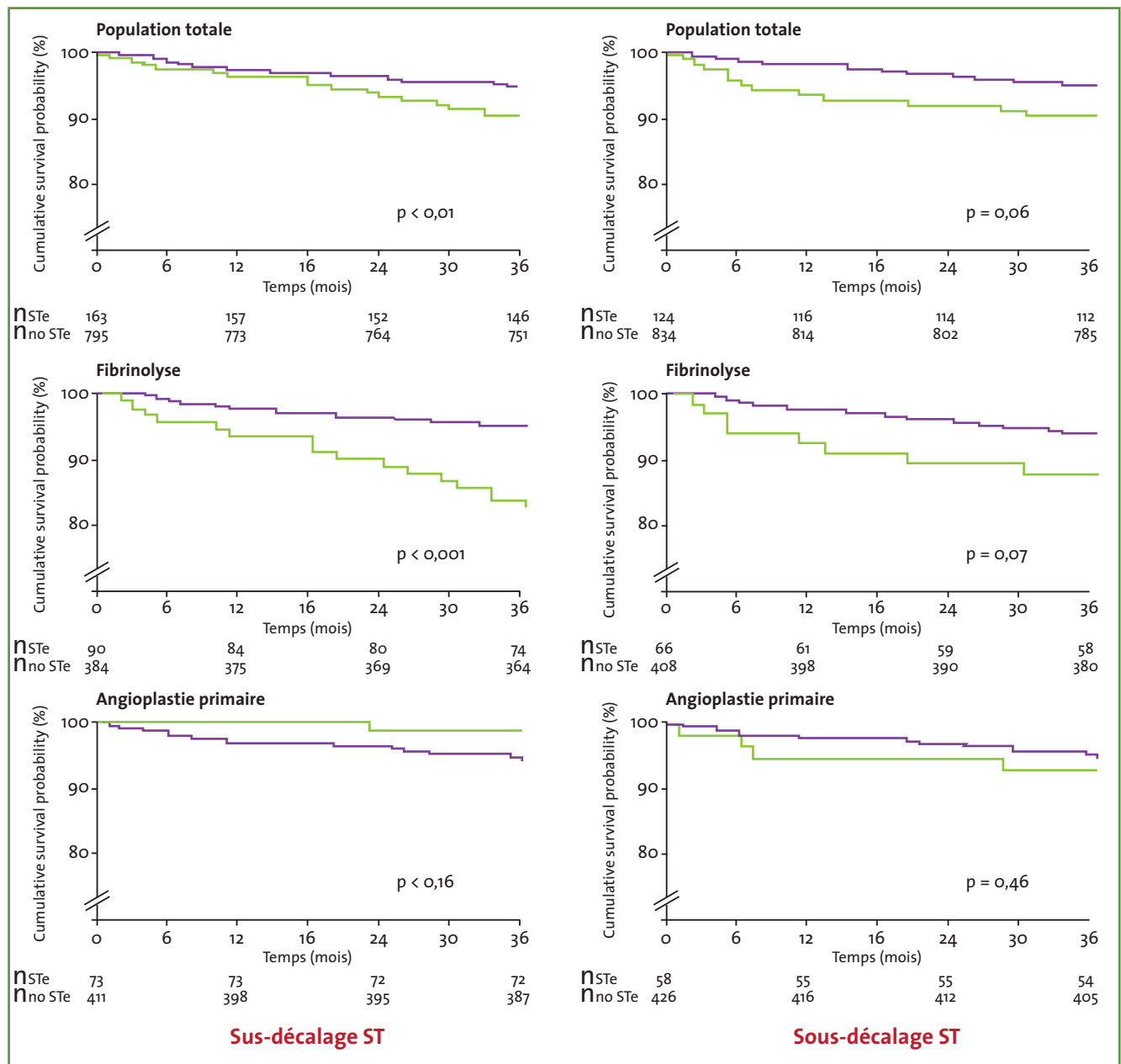


FIG. 8 : Impact sur la survie à long terme des modifications du segment ST, sus- (à gauche) ou sous-décalage (à droite) selon le type de revascularisation [13]. Aucune influence significative en cas de sous-décalage, seuls les épisodes de sus-décalage ont un impact négatif à long terme chez les patients traités par fibrinolyse ($p < 0,001$), sans effet chez les patients traités par angioplastie primaire ($p = 0,16$).

repolarisation était identique entre les deux groupes de traitement (29,7 % dans le groupe fibrinolyse, *versus* 25,2 % dans le groupe angioplastie primaire, $p = 0,12$). Néanmoins, au décours de la fibrinolyse, les modifica-

tions de la repolarisation à type de sus-décalage influent négativement la survie à 3 ans, alors qu'après angioplastie primaire il n'y pas de corrélation négative significative (**fig. 8**). Par contre, il n'y a pas d'influence négative des

épisodes de sous-décalage dans l'ensemble de la population. Une plus grande stabilisation de la plaque par l'angioplastie peut être l'un des éléments d'explication de cette influence du mode de revascularisation, tout en

sachant que les mortalités à long terme étaient comparables entre les deux groupes de traitement, fibrinolyse ou angioplastie. Le choix de la date du Holter ECG effectué à la sortie de l'hôpital peut être critiquable, mais il avait été montré que les données du Holter ECG effectué le jour de la sortie étaient comparables à 6 et 12 mois [14].

Conclusion

Le monitoring du segment ST au cours de l'infarctus du myocarde doit être continu, depuis la prise en charge à domicile, pendant le transport et au cours de toute la durée d'hospitalisation. Les modifications du segment ST orientent le diagnostic, guident la recanalisation et sont un témoin fiable de la reperfusion tissulaire distale.

Les modifications persistantes à distance de la reperfusion sont prédictifs du risque à long terme et doivent être intégrées dans la surveillance du post-infarctus. L'intérêt du monitoring du segment ST ne se limite pas au SCA ST+, mais son impact pronostique est également déterminant dans la stratification du risque au cours des 48 premières heures de la prise en charge des patients présentant un SCA ST- [15].

Bibliographie

1. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2525-38.
2. HOLMVANG L, CLEMMENSEN P, WAGNER G *et al.* Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. *Am Heart J*, 1999; 137: 24-33.
3. KLOOTWIJK P, LANGER A, MEIJ S *et al.* Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial. *Eur Heart J*, 1996; 17: 689-98.
4. VAN'T HOF AWJ, LIEM A, DE BOER MJ *et al.* for the Zwolle Myocardial Infarction Study

POINTS FORTS

- ➔ Analyse continue des modifications du segment ST au cours de l'infarctus aigu du myocarde: monitoring continu depuis le domicile jusqu'à la sortie de l'hôpital.
- ➔ Phase initiale: ECG 18 dérivations pour établir un diagnostic de certitude, ne pas hésiter à le répéter.
- ➔ En cours de reperfusion: détection des phénomènes de *no-reflow*.
- ➔ Au décours immédiat de la reperfusion: impact pronostique majeur.
- ➔ En cours d'hospitalisation: en cas de récurrence douloureuse pour dépister la réocclusion.
- ➔ Ces règles s'appliquent également au cours des SCA ST- qui sont devenus majoritaires par rapport aux SCA ST+.

- Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1997; 350: 615-9.
5. BONGARD V, PUEL J, SAVARY D *et al.* for the OPTIMAL Investigators. Predictors of infarct artery patency after prehospital thrombolysis: the multicentre, prospective, observational OPTIMAL study. *Heart*, 2009; 95: 799-806.
6. STEG PG, DELLBORG M, SIMOONS M. Transient exacerbation of ST-segment elevation upon reperfusion in acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 1993; 26 suppl: 156 (abstract).
7. SANTORO GM, VALENTI R, BUONAMICI P *et al.* Relation between ST segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 932-7.
8. LOUBEYRE C, MORICE MC, LEFEVRE T *et al.* A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 15-21.
9. VLAAR PJ, SVILAAS T, VAN DER HORST IC *et al.* Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008; 371: 1915-20.
10. BAVRY AA, KUMBHANI DJ, BHATT DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2989-3001.
11. KALTOFT A, KELBÆK H, KLØVGAARD L *et al.* Increased rate of stent thrombosis and target lesion revascularization after filter protection in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. 15-month follow-up of the DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in ST elevation myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 867-71.
12. OTTANDER P, NILSSON JB, JENSEN S *et al.* Ischemic ST-segment episodes during the initial 24 hours of ST elevation myocardial infarction predict prognosis at 1 and 5 years. *J Electrocardiol*, 2010, in press.
13. IDORN L, HØFSTEN DE, WATCHELL K *et al.* for the DANAMI-2 Investigators. Prevalence and prognostic implications of ST-segment deviations from ambulatory Holter monitoring after ST-segment elevation myocardial infarction treated with either fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention (a Danish trial in acute myocardial infarction-2 study). *Am J Cardiol*, 2007; 100: 937-43.
14. MICKLEY H, PLESS P, NIELSEN JR *et al.* Changing circadian variation of transient myocardial ischemia during the first year after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1992; 70: 1117-22.
15. YAN AT, YAN RT, TAN M *et al.* for the INTERACT Investigators. Long-term prognostic value and therapeutic implications of continuous ST-segment monitoring in acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2007; 153: 500-6.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REPÈRES PRATIQUES

Hypertension artérielle

L'HTA masquée : faut-il la traiter ?



→ **J. AMAR**
Pôle
Cardiovasculaire
et Métabolique,
CHU, Toulouse.

Les hypertendus masqués sont des patients ayant une pression artérielle en consultation inférieure à 140/90 mmHg et des pressions artérielles d'activité supérieures ou égales à 135/85 mmHg en référence à un relevé d'automesure effectuée de façon standardisée.

Incidence et prévalence

Au sein d'un groupe de patients normotendus en référence à la pression de consultation et l'automesure, **l'incidence de l'HTA masquée a été mesurée à 11 % avec un suivi de 8 ans.** La prévalence est très variable selon la population étudiée. Dans l'étude SHEAF conduite en France par Guillaume Bobrie chez des hypertendus âgés de plus de 60 ans reçus en médecine générale, 9 % des patients traités avaient une HTA masquée.

Facteur de risque cardiovasculaire

Les sujets présentant une HTA masquée ont **un profil de facteurs de risque éloigné des normotendus.** Leur pression artérielle systolique de consultation est volontiers supérieur à 130 mmHg, leur index de masse corporelle est plus

élevée, ils sont plus fréquemment fumeurs ou consommateurs d'alcool et ont plus souvent une glycémie à jeun élevée ou une dyslipidémie.

Risque cardiovasculaire attaché à l'HTA masquée

Dans la population de l'étude SHEAF, les hypertendus ayant une HTA masquée étaient plus souvent en prévention secondaire de maladie coronaire (13,4 % vs 12,7 %) ou d'AVC (6,8 % vs 3,8 %) comparés aux patients ayant une HTA contrôlée. Dans cette étude, au cours du suivi (3 ans), le taux d'événements cardiovasculaires des hypertendus masqués était supérieur à celui des hypertendus non contrôlés à la fois en consultation et au domicile et était le double de celui des hypertendus contrôlés. Des résultats très voisins ont été observés dans une population italienne suivie par mesure ambulatoire de la pression artérielle. **Après ajustement, le risque relatif d'événements était de 2,28 (IC 95 % : 1,1-4,7) chez les sujets présentant une HTA masquée en référence à des hypertendus contrôlés.**

Faut-il traiter l'HTA masquée ?

1. Faut-il traiter les normotendus ayant une HTA selon les données de la pression au domicile ?

• Les recommandations

Le champ d'application des recommandations françaises se limite aux patients hypertendus et de fait, elles ne répondent pas à cette question.

• Les niveaux de preuve

On ne dispose pas d'étude d'intervention spécifiquement dédiée pour évaluer l'intérêt d'un traitement antihypertenseur chez des patients normotendus affectés d'une HTA masquée. L'application systématique d'un traitement anti-

hypertenseur à des patients indépendamment du statut tensionnel de consultation a été souvent testée et permet d'envisager très indirectement la question.

Chez les patients coronariens, on dispose d'études conduites avec les IEC ou avec les inhibiteurs calciques. Concernant les IEC, dans les études ayant exclu les patients coronariens avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, il n'a pas été observé de bénéfice à l'administration d'un IEC comparé au placebo (cf. les études QUIET, EUROPA et CAMELOT). Il est à noter que les patients inclus dans l'étude PEACE avaient des pressions artérielles à l'inclusion voisines de 135/80 mmHg, c'est-à-dire dans l'intervalle où l'on recrute volontiers des hypertensions masquées. Concernant les inhibiteurs calciques, il n'a pas été observé de bénéfice au-delà de leur effet antiangineux à une prescription systématique indépendamment du statut tensionnel (cf. les études ACTION et CAMELOT).

Chez les patients diabétiques, l'étude ADVANCE a montré l'intérêt, en particulier sur le pronostic rénal, de l'ajout systématique d'une combinaison d'inhibiteur d'enzyme de conversion et de diurétique indépendamment du statut d'hypertendu.

En post-accident vasculaire cérébral, les données sont d'interprétation délicate. On dispose en fait de trois essais randomisés, l'étude PROGRESS qui est une étude "gigogne" avec deux sous-études autonomes et l'étude PROFESS. Ces deux études incluaient des patients en post-AVC, indépendamment de la présence d'une hypertension artérielle. Dans l'étude PROGRESS, ils étaient orientés par l'investigateur, selon des critères dont il n'avait pas à rendre compte, soit vers une monothérapie par IEC, soit vers une bithérapie associant IEC et diurétique. A partir de là, les patients étaient tirés au sort en référence au choix de l'investigateur vers l'IEC ou le placebo ou bien vers la combinaison IEC + diurétique et son placebo. Les patients choisis pour la bithérapie et tirés au sort pour recevoir le traitement actif ont expérimenté une baisse ample de la pression artérielle de l'ordre de 12 mmHg et en parallèle une réduction très significative du risque de récurrence d'AVC de 47 %. Les patients choisis pour la monothérapie et tirés au sort pour recevoir le traitement actif par IEC ont eu une réduction modeste de la pression artérielle de l'ordre de 4 mmHg et n'ont pas vu leur risque de récurrence d'AVC se réduire significativement.

Qu'est-ce qui a fait le succès de PROGRESS bithérapie? La sélection des patients par les investigateurs: comme on

pouvait s'y attendre, la pression artérielle était plus haute à l'inclusion chez les patients orientés vers la bithérapie, la combinaison IEC et diurétique ou l'amplitude de la baisse de la pression artérielle? Il est impossible de trancher. Cependant, l'étude PROFESS nous donne une piste. En effet, en accord avec les données de PROGRESS monothérapie, les patients en post-AVC placés sous sartan seul expérimentaient une baisse de pression artérielle modeste de 4 mmHg et en parallèle ne voyaient pas leur risque de récurrence diminuer de façon significative. Aussi, dans cette population en post-AVC, une baisse ample de la pression artérielle chez des patients hypertendus pourrait s'avérer nécessaire pour réduire le risque de récurrence.

Au terme de cette brève revue de la littérature, en l'absence d'étude d'intervention dédiée, il n'y a manifestement pas assez de preuves pour réclamer un dépistage systématique et un traitement de l'HTA masquée chez des normotendus même à haut risque.

2. Faut-il traiter les hypertendus masqués parmi les hypertendus contrôlés en consultation ?

Les recommandations HAS 2005 proposent de guider le traitement sur les données de l'automesure ou de la MAPA. De fait, elles orientent vers une prise en charge des hypertendus traités ayant une hypertension artérielle masquée.

Les niveaux de preuve sur lesquels s'appuient cette recommandation se limitent pour l'essentiel aux études d'obser-

Indications automesure et MAPA

Avant de débuter un traitement :

- Si PA entre 140-179/90-109 mmHg et en l'absence d'une atteinte des organes cibles, d'antécédent cardio- ou cérébro-vasculaire, de diabète ou d'insuffisance rénale.
- Chez le sujet âgé (après s'être assuré de sa faisabilité).

A tout moment de la prise en charge :

- En cas d'HTA résistante et dans l'évaluation thérapeutique.

Indications plus spécifique à la MAPA :

- Evaluer le mode de variation de la PA nocturne.
- Rechercher une variabilité inhabituelle de la PA.
- Dans le cadre où l'automesure n'est pas réalisable.

Automesure	135/85 mmHg
MAPA réveil	135/85 mmHg
MAPA sommeil	120/70 mmHg
MAPA 24 heures	130/80 mmHg

Seuils de pression artérielle
définissant les mesures hors cabinet médical (moyenne des mesures)

REPÈRES PRATIQUES

Hypertension artérielle

vation montrant de façon convaincante la valeur pronostique de ces alternatives à la pression de consultation.

Conclusion

Il faut dépister l'hypertension masquée et intensifier la prise en charge chez les hypertendus traités. Ce dépistage n'est pas à étendre aux sujets indemnes d'hypertension artérielle. Pour conforter ces positions, il nous faut des études d'intervention comparant directement l'impact sur le pronostic d'un traitement guidé sur les données de la MAPA ou de l'automesure à une prise en charge traditionnelle orientée par la pression de consultation.

Bibliographie

1. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Actualisation 2005 www.has-sante.fr/
2. BOBBIE G, CHATELLIER G, GENES N *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 2004; 291: 1342-1349.
3. MALLION JM, CLERSON P, BOBBIE G *et al.* Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens*, 2006; 24: 2365-2370.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Crestor : des preuves de morbi-mortalité reconnues

Avec l'étude JUPITER, la rosuvastatine (Crestor) acquiert des preuves de morbi-mortalité permettant de proposer ce médicament dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire), en complément de la correction des autres facteurs de risque, chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.

Cette nouvelle indication repose sur des données issues *a posteriori* de l'étude JUPITER qui ont montré sous Crestor 20 mg une réduction significative par rapport au placebo de 50 % des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé selon un score de Framingham à 10 ans > 20 % et de 43 % chez les patients avec un risque SCORE $\geq$ 5 %.

C'est la première fois que les autorités de santé européennes approuvent l'utilisation d'une statine, la rosuvastatine, pour la prévention des événements cardiovasculaires majeurs sur la base d'une évaluation du risque réalisée grâce aux échelles de Framingham ou SCORE.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires AstraZeneca.

[Accueil](#)[Dossiers](#)[Articles](#)[Revue de presse](#)[Formation](#)[Recommandations](#)[Congrès](#)[Passerelles](#)

Version Premium

Une version premium du site vous est réservée. Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.
www.realites-cardiologiques.com

Scoop !

Découvrez la webothèque de *Réalités Cardiologiques*
Nous avons le plaisir de vous présenter un film consacré à l'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique. Ce film a été réalisé dans le service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.
www.realites-cardiologiques.com

Les flux de Réalités Cardiologiques

Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur
www.realites-cardiologiques.com

Billet du mois

Le choc dans les médias : "5 000 médicaments disponibles dont la moitié est inutile"

C'est la phrase qui a été reprise en boucle, début janvier 2011, par les télévisions et les radios après l'intervention du Pr. Philippe Even sur différents médias. Une affirmation destinée à provoquer un choc, mais quel choc ?

www.realites-cardiologiques.com

Passerelles

Nous vous proposons un choix d'articles dans d'autres spécialités (rhumatologie, dermatologie, pédiatrie, gynécologie, nutrition et diabétologie) pour un regard plus large sur la médecine d'aujourd'hui.

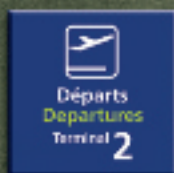
Et aussi...

- ✓ Accès à tous les articles sur votre smartphone.
- ✓ Accès à toutes les archives.
- ✓ Possibilité de télécharger tous les articles en PDF.
- ✓ Possibilité de feuilleter en ligne le magazine et tous ses suppléments.

Gagnez un des 5 lots mis en jeu

en répondant
à notre enquête
de satisfaction

NOUVEAU POUR VOS PATIENTS PRÉSENTANT UN **SCA** TRAITÉS PAR **ANGIOPLASTIE**
PRIMAIRE OU RETARDÉE EN PRÉVENTION DES ÉVÉNEMENTS ATHÉROTHROMBOTIQUES



EF09/417/AP • Date de diffusion : Janvier 2010. TBWA ADERPH

UNE NOUVELLE PROTECTION ISCHÉMIQUE

Efient
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé

Une avancée dans l'inhibition plaquettaire

EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire : lactose. **INDICATION :** Efient®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AINSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Pour plus d'informations, voir rubrique Pharmacodynamie. **POSOLOGIE/ MODE D'ADMINISTRATION * :** Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient®, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente. Un traitement allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué. **Patients ≥ 75 ans :** utilisation en général déconseillée car sensibilité accrue de survenue d'un saignement. Si après évaluation attentive du rapport bénéfice /risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Données sur la dose à 5 mg reposent seulement sur de la pharmacodynamie / pharmacocinétique, pas de données de tolérance disponibles. **Patients < 60 kg :** dose de charge de 60 mg suivie de 5 mg par jour. Dose d'entretien de 10 mg non recommandée car risque accru de saignement chez ces patients. Efficacité et sécurité de la dose à 5 mg non évaluées

de manière prospective. **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée :** pas d'ajustement posologique nécessaire mais expérience thérapeutique limitée. **Enfants et adolescents :** non recommandé en l'absence de données. CTJ : 1,87 €. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement pathologique avéré. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI * :** **Risque de saignement :** • l'utilisation chez les patients à risque accru de saignement (en particulier, patients : ≥ 75 ans, ayant tendance à saigner facilement, < 60 kg, recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement tels que anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques) ne doit être envisagée que si les bénéfices en terme de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. • Utilisation avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques modérés. • Informer les patients que tout saignement inhabituel doit être rapporté à leur médecin. **Chirurgie :** Efient® doit être arrêté 7 jours avant l'intervention si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité. **Purpura thrombocytopénique thrombotique :** pas de cas rapporté avec Efient® dans les essais mais existe des cas avec les autres thiénopyridines. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES * :** anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT * :** Efient® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Non recommandé pendant l'allaitement. **EFFETS**

INDÉSIRABLES * : **Fréquents :** anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction, contusion. **Peu fréquents :** hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. **Rare :** hématome sous-cutané. **SURDOSAGE *.** **PHARMACODYNAMIE * :** inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC22. **LISTE I** • EFIENT® 10 mg : EU/1/08/503/016 - CP 34009 398 796 9 7 – boîte de 30 cp - Prix : 56,04 €. EU/1/08/503/013 – CP 34009 574 530 2 2 - boîte de 90 x 1 cp – Exclusivement Collect. • Remb. Sec. Soc. 65 % et Agréé Collect. • **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-54, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • **LILLY FRANCE S.A.S.**, 13 rue Pagès, 92 158 Suresnes Cedex Tél. : 01.55.49.34.34. Information médicale et pharmacovigilance (Centre d'expertise européen) : Tél. 01.55.69.82.16 ou (n°vert) : 0 800 100 320. **DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.**, 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 Rueil Malmaison Cedex. Tél. : 01.55.62.14.60 • **Date de dernière révision : septembre 2009.**

* Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Lilly France – S.A.S. au capital de 358 511 701 € - R.C.S. Nanterre 609 849 153. **DAIICHI SANKYO France – S.A.S.** au capital de 7 182 320 € - R.C.S. Nanterre 382 677 144. **MLA_EFIENT®_10-mg.doc_version2_** décembre 2009. **EF/MLA/122009**

