

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

Épidémiologie actuelle des hypertensions pulmonaires

RÉSUMÉ : Les causes les plus fréquentes d'hypertension pulmonaire (HTP) sont les cardiopathies gauches et les maladies respiratoires chroniques. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme rare d'HTP dont la prévalence minimale en France est estimée à environ 15 cas par million d'habitants.

Les données récentes du registre français de l'HTP et d'autres pays occidentaux ont pu mettre en évidence un changement manifeste du phénotype des patients nouvellement diagnostiqués ces dernières années avec un vieillissement progressif de la population concernée, une modification du ratio homme/femme et l'association de plus en plus fréquente de l'HTAP à d'autres comorbidités (notamment cardiovasculaires). Parallèlement au développement de thérapeutiques ciblées de l'HTAP, on observe une amélioration de la survie des patients estimée à 70 % à 3 ans pour les HTAP idiopathiques, héritables ou associées à la prise d'anorexigènes.



→ **L. SVALE, O. SITBON**

Univ. Paris-Sud, Faculté de Médecine,
Université Paris-Saclay,
Le Kremlin-Bicêtre; AP-HP, Service de
Pneumologie, Hôpital Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE;
Inserm UMR_S999, Hôpital Marie
Lannelongue, LE PLESSIS-ROBINSON.

L'hypertension pulmonaire (HTP) est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. Les dix dernières années ont été marquées par la mise en place de registres nationaux et internationaux d'HTP et par la réalisation d'études épidémiologiques à plus grande échelle. Malgré les limites inhérentes à leur nature observationnelle et non contrôlée, les registres sont des outils indispensables ayant largement contribué à mieux appréhender l'épidémiologie de cette affection vasculaire pulmonaire ainsi que l'impact des nouvelles thérapeutiques sur la survie des patients. Une meilleure approche épidémiologique de la maladie, associée à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des HTP, a permis d'aboutir à une classification clinique plus précise, indispensable à l'amélioration de la prise en charge de cette affection (**tableau 1**).

Épidémiologie des hypertensions artérielles pulmonaires (groupe 1 de la classification)

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge [1]. La classification actuelle des HTP définit cinq groupes d'HTP [2]. Les données épidémiologiques les plus approfondies concernent l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1), qui appartient aux maladies orphelines.

Le **groupe 1** réunit les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre lié à une prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Au sein de ce groupe, on distingue les maladies vasculaires pulmonaires isolées, sans comorbidité (HTAP idio-

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
1.1 Idiopathique
1.2 Héritable : <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 mutation <i>BMPR2</i> ; 1.2.2 autres mutations.
1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques
1.4 Associée à une : <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 connectivite ; 1.4.2 infection par le VIH ; 1.4.3 hypertension portale ; 1.4.4 cardiopathie congénitale ; 1.4.5 schistosomiase.
1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)
1'.1 Idiopathique
1'.2 Héritable : <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 mutations <i>EIF2AK4</i> ; 1'.2.2 autres mutations.
1'.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
1'.4 Associée à une : <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 connectivite ; 1'.4.2 infection par le VIH.
1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. HTP des cardiopathies gauches
2.1 Dysfonction ventriculaire gauche systolique
2.2 Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
2.3 Valvulopathies
2.4 Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
2.5 Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises
3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique
3.1 Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
3.2 Pneumopathies interstitielles
3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
3.6. Exposition chronique à l'altitude
3.7. Anomalies du développement pulmonaire
4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires
4.1 HTP thromboembolique chronique
4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 angiosarcome ; 4.2.2 autres tumeurs intravasculaires ; 4.2.3 artérites ; 4.2.4 sténoses congénitales des artères pulmonaires ; 4.2.5 parasites (hydatidose).
5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains
5.1. Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose
5.3. Maladies métaboliques : glycoséses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
5.4. Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire.

TABEAU I : Classification des hypertensions pulmonaires (d'après [2]).

pathiques, HTAP héritables et HTAP associées à la prise de médicaments et toxiques, principalement les anorexigènes) et les HTAP associées à une pathologie concomitante (connectivites, cardiopathies congénitales, hypertension portale, infection par le VIH, schistosomiases). Cette distinction repose essentiellement sur le profil évolutif de ces différentes affections. Si les HTAP idiopathiques, héritables ou associées aux anorexigènes ont une présentation et une évolution similaires, il n'en est pas de même des HTAP associées à une pathologie concomitante.

1. Épidémiologie de l'HTAP idiopathique

La prévalence minimale de l'HTAP en France est de 15 cas par million d'habitants et celle de l'HTAP idiopathique de 5 cas par million avec d'importantes disparités géographiques en fonction des régions (**fig. 1**) [3]. La prédominance féminine est une donnée habituelle de l'HTAP idiopathique. La moyenne d'âge des patients du groupe 1 est de l'ordre de 50 ans, avec une proportion croissante de patients de plus de 60 ans, ce qui souligne la possibilité longtemps méconnue de développer une HTAP à n'importe quel âge (**fig. 2**). En effet, les dix dernières années ont été marquées par une modification considérable des caractéristiques phénotypiques des patients souffrant d'HTAP. L'âge au diagnostic, le sex-ratio, les comorbidités associées et la survie se sont très nettement modifiés, notamment dans les pays occidentaux [4].

La cohorte historique du NIH correspondant à un groupe de 194 patients souffrant d'HTAP, diagnostiqués entre 1981 et 1985, rapportait un âge moyen de 36,4 ans avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. La survie médiane, à cette époque où la prise en charge reposait uniquement sur l'administration de traitements symptomatiques, était de 2,8 ans. La classe fonctionnelle NYHA



Fig. 1 : Prévalence nationale et régionale de l'hypertension artérielle pulmonaire (d'après [3]).

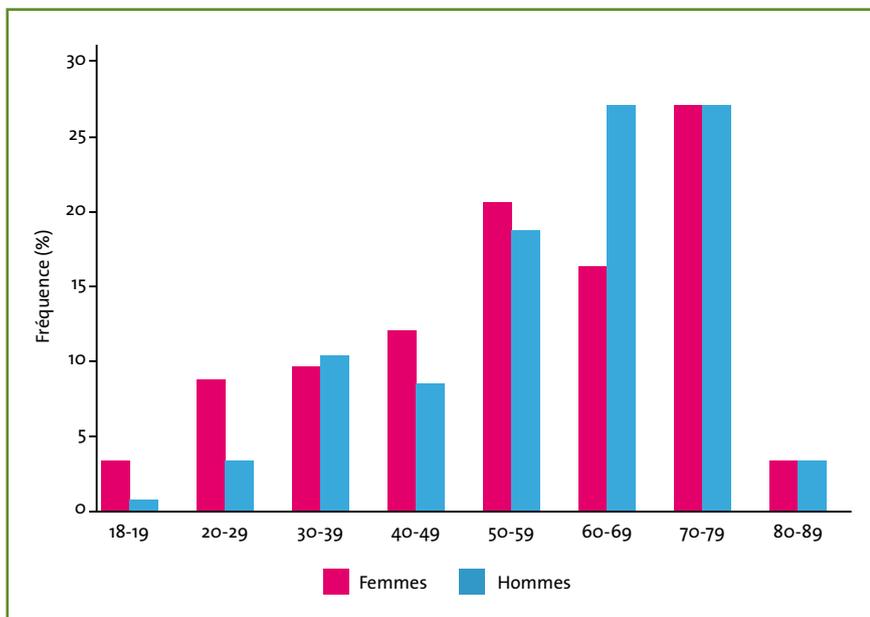


Fig. 2 : Distribution des patients souffrant d'HTAP en fonction de l'âge et du sexe (données du registre national d'HTP sévère en 2011). D'après [6].

au diagnostic était fortement corrélée à la survie des patients [5]. La plupart des registres rapportent désormais un âge moyen de l'ordre de 50 ans au moment du diagnostic, allant même jusqu'à 70 ans pour le registre allemand COMPERA. En France, les patients de plus de 70 ans représentaient 24 % des cas d'incidents enregistrés entre 2006 et 2009 alors qu'ils ne représentaient que 9 % des patients 5 ans plus tôt entre 2002 et 2003. On observe par ailleurs, au sein de la sous-population de patients âgés de plus de 70 ans, une disparition de la prédominance féminine avec une égalisation du ratio homme/femme [6].

Une des explications possibles aux modifications phénotypiques observées dans les registres des pays développés est l'augmentation croissante de l'intérêt porté à cette maladie et donc à son dépistage depuis le développement de thérapeutiques spécifiques. L'HTP est désormais de plus en plus fréquemment recherchée et explorée chez les patients âgés dans les pays occidentaux dont la population vieillit. Cependant, il convient également d'être prudent sur les erreurs de classification possibles entre les HTAP et les HTP post-capillaires, très fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, en particulier chez les patients âgés en raison des incertitudes sur la définition et les difficultés actuelles dans la mesure de la pression capillaire pulmonaire. Il est intéressant de noter que les caractéristiques des patients inscrits dans le registre chinois et autres pays en voie de développement correspondent aux caractéristiques phénotypiques observées 30 ans plus tôt au sein de la cohorte historique du NIH, suggérant que les variations phénotypiques observées sont principalement liées au système de soins et à son développement plutôt qu'à une expression clinique différente de la maladie [4].

Les données issues des registres ont également permis d'apprécier l'évolution au

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

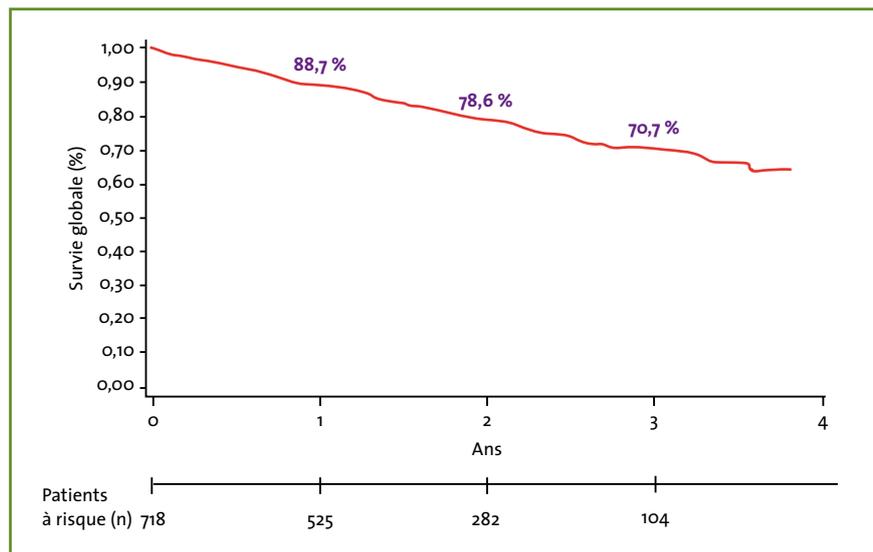


FIG. 3 : Survie globale des HTAP (données du registre national d’HTP sévère en 2011).

cours du temps de la survie des patients souffrant d’HTAP, même si l’interprétation des données de survie issues d’un registre peut en partie être biaisée. On s’aperçoit néanmoins que la survie des patients s’améliore très nettement avec le développement des thérapeutiques ciblées de l’HTAP. Le registre américain REVEAL rapporte une médiane de survie de 7 ans alors qu’elle n’était que de 2,8 ans dans la cohorte historique du NIH [7]. Dans le registre français, la survie à 3 ans de l’HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d’anorexigènes est désormais d’environ 70 % (fig. 3) [8]. Cela illustre bien l’impact du développement des thérapeutiques spécifiques de l’HTP sur la survie des patients. Il n’en demeure pas moins que l’HTAP reste une maladie évolutive et non réversible dans la très grande majorité des cas.

2. Épidémiologie des hypertensions artérielles pulmonaires associées à une pathologie concomitante

L’HTAP peut aussi être associée à différentes pathologies qui augmentent considérablement le risque de développer la maladie en comparaison à la population générale. La proportion de

ces différentes formes d’HTAP dans le registre français tend à croître progressivement aux dépens de l’HTAP idiopathique. Cela s’explique très probablement par l’attention toute particulière portée à ce type de complication grave au sein de populations ciblées qui peuvent donc faire l’objet d’un dépistage plus systématique. La prévalence estimée de l’HTAP au cours de ces différentes affections est reportée dans le **tableau II**.

>>> Connectivites

Les connectivites sont une cause fréquente d’HTAP (environ 20 % des HTAP).

La principale connectivite associée à l’HTAP est la sclérodémie systémique au cours de laquelle l’HTAP a une prévalence d’environ 10 %. Néanmoins, le diagnostic d’HTAP est parfois difficile dans cette maladie car les causes possibles d’HTP sont nombreuses : la fibrose pulmonaire (HTP groupe 3), les dysfonctions diastoliques ou l’atteinte cardiaque spécifique (HTP groupe 2). De plus, ces différents mécanismes sont souvent associés. L’HTAP et la fibrose pulmonaire sont les deux principales causes de mortalité dans la sclérodémie systémique. Les autres connectivites à risque sont le lupus érythémateux systémique, la connectivite mixte (syndrome de Sharp) et, plus rarement, le syndrome de Sjögren et les polymyosites. La polyarthrite rhumatoïde n’est pas un facteur de risque d’HTAP.

>>> Infection par le VIH

L’HTAP est une complication rare de l’infection VIH. Les données épidémiologiques évaluent sa prévalence à environ 0,5 % [9]. L’incidence et la sévérité de cette complication semblent diminuer avec la généralisation des multi-thérapies antirétrovirales actives.

>>> Hypertension portale

Toutes les hypertensions portales d’origine hépatique (cirrhoses) et extra-hépatique (thromboses portales) peuvent être à l’origine d’une HTAP ; on parle alors

Type de pathologie/facteur de risque	Estimation de la prévalence
Mutation <i>BMPR2</i> +	Femme, environ 50 % Homme, environ 15 %
Hypertension portale	0,5 à 2 %
Infection par le VIH	0,5 %
Connectivites	
● Sclérodémie	Environ 10 %
● Lupus/connectivite mixte	Environ 0,5 %
Cardiopathie congénitale	
● CIA	Environ 6 % (variable selon la taille)
● CIV	Environ 50 %
● PCA	100 %

TABLEAU II : Prévalence de l’hypertension artérielle pulmonaire en fonction de la pathologie associée.

d'hypertension portopulmonaire. Sa prévalence au cours de la cirrhose est estimée entre 0,5 et 2 %. La survenue d'une HTAP est associée à une surmortalité et peut contre-indiquer la transplantation hépatique.

>>> Cardiopathies congénitales

Certains patients présentant une cardiopathie congénitale, en particulier en cas de *shunt* gauche-droit, vont développer une HTAP. Le syndrome d'Eisenmenger correspond à l'évolution d'une cardiopathie congénitale avec initialement un *shunt* gauche-droit entraînant un hyperdébit chronique dans les artères pulmonaires. Les lésions vasculaires pulmonaires liées à cet hyperdébit sont à l'origine d'une augmentation des résistances et d'une HTAP (*shear stress*). L'augmentation des pressions dans les cavités droites a pour conséquence une inversion secondaire du *shunt* (droit-gauche) entraînant une cyanose (syndrome d'Eisenmenger).

>>> Schistosomiasis

Il s'agit d'une forme d'HTAP très rarement observée en Europe. L'HTAP survient chez 5 à 10 % des patients présentant une atteinte hépatosplénique de bilharziose (*Schistosoma mansoni*, en particulier au Brésil).

Ces différentes affections peuvent être à l'origine d'une HTAP qui présente des similitudes physiopathologiques avec la forme idiopathique. La plupart d'entre elles peuvent donc bénéficier d'une prise en charge similaire avec l'utilisation des thérapeutiques ciblées de l'HTAP. Une détection plus précoce de la maladie au sein de ces populations – et donc une prise en charge à un niveau moindre de gravité – contribue très probablement à l'amélioration de la survie des patients.

Les données des registres et les études cliniques ont néanmoins mis en exergue une très grande hétérogénéité de

réponses aux thérapeutiques ciblées de l'HTAP entre chaque groupe de patients du groupe 1. La réponse aux traitements et la survie des patients souffrant de sclérodémie est bien moindre que dans l'HTAP idiopathique, cette différence étant probablement due en partie à l'atteinte veineuse fréquente dans ce type de connectivite et à une inadaptation du ventriculaire droit à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. En revanche, on peut observer des réponses hémodynamiques parfois spectaculaires accompagnées d'une survie prolongée dans d'autres formes d'HTAP dites "inflammatoires" comme le VIH, le lupus, le syndrome de Sharp ou encore l'hypertension portale.

Épidémiologie des hypertensions pulmonaires (groupes 2 à 5 de la classification)

1. Hypertension pulmonaire du groupe 2

Les cardiopathies gauches représentent la première cause d'HTP (groupe 2). Les dysfonctions diastoliques sont plus fréquemment associées à une HTP mais peuvent parfois être difficiles à mettre en évidence en échographie cardiaque. L'hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche peut avoir un impact déterminant sur le pronostic fonctionnel et vital des patients. La prévalence réelle de l'HTP du groupe 2 reste mal évaluée pour différentes raisons :

- les données actuelles sont issues de populations très hétérogènes ;
- la définition de l'HTP dans la plupart de ces études est essentiellement basée sur des données échographiques avec un large éventail de valeurs seuils utilisés. Par conséquent, la prévalence de l'HTP chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque gauche varie de 25 à 100 % des patients étudiés. La prise en charge consiste en l'optimisation du traitement cardiologique. En dehors d'essais

cliniques, il n'y a aucune place pour les thérapeutiques ciblées de l'HTAP dans ces formes d'HTP [10].

2. Hypertension pulmonaire du groupe 3

De même, l'HTP du groupe 3 est beaucoup plus fréquente que l'HTAP. Il s'agit des HTP secondaires à une hypoxie alvéolaire liée le plus souvent à une insuffisance respiratoire chronique ou, plus rarement, à la vie en haute altitude. Toutes les causes d'insuffisance respiratoire peuvent se compliquer d'HTP ; la BPCO et les pathologies interstitielles sont les plus fréquemment responsables d'HTP. L'HTP est précapillaire (vasoconstriction artérielle pulmonaire hypoxique) et habituellement modérée (PAPm < 35 mmHg et débit cardiaque élevé). Il existe cependant des formes sévères, anciennement appelées "disproportionnées", avec une PAPm > 35 mmHg et/ou un débit cardiaque diminué. Le traitement des HTP des maladies respiratoires comprend la prise en charge spécifique de la maladie respiratoire et l'oxygénothérapie de longue durée. Comme pour les HTP du groupe 2, il n'y a aucune place pour les thérapeutiques ciblées de l'HTAP en dehors d'essais cliniques.

Les récentes recommandations européennes proposent un algorithme diagnostique à suivre face à un patient chez lequel on suspecte une HTP. Afin de ne pas adresser tous ces patients suspects d'HTP échographique à un centre expert pour la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, il est proposé de rechercher au préalable une maladie respiratoire chronique ou une atteinte cardiaque gauche par la réalisation d'examen visant à éliminer ces deux étiologies les plus fréquentes.

3. Hypertension pulmonaire du groupe 4

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est la

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

POINTS FORTS

- ➔ Les registres nationaux et internationaux d'HTP sont des outils indispensables à l'étude épidémiologique de la maladie.
- ➔ Les causes les plus fréquentes d'hypertension pulmonaire sont la cardiopathie gauche (groupe 2) et les maladies respiratoires (groupe 3).
- ➔ L'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1) est une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 15 cas par million d'habitants et par an.
- ➔ On observe en France et dans les autres pays occidentaux un vieillissement progressif de la population au diagnostic d'HTAP.
- ➔ Le développement des thérapeutiques ciblées de l'HTAP a permis d'aboutir à une amélioration significative de la survie des patients.

conséquence d'une obstruction chronique des artères pulmonaires par du matériel d'origine thromboembolique. La prévalence estimée d'HTP-TEC après une embolie pulmonaire aiguë est de 0,1 à 4,8 %. La physiopathologie, la prise en charge et l'évolution de l'HTP-TEC est en tout point différente de l'HTAP idiopathique, ce qui a motivé la mise en place de registres internationaux spécifiques à l'HTP-TEC [11].

Le traitement de référence de cette forme d'HTP est chirurgical par endartériectomie pulmonaire. Les données du registre européen attestent que le pronostic des patients ayant pu bénéficier de cette technique chirurgicale est bon, avec une survie à 3 ans de 89 %. On estime qu'environ 2/3 des patients sont opérables à la prise en charge, ce qui représente environ 150 interventions par an actuellement en France. L'autre tiers des patients non opérables en raison de lésions trop distales et/ou d'une hémodynamique trop sévère, et/ou de comorbidités associées, a un pronostic plus réservé avec une survie à 3 ans de 70 %. Néanmoins, le développement en cours d'un programme d'angioplastie pulmonaire et le développement de traitements médicaux tels que le riociguat (stimulateur de guanylate cyclase soluble) vont probablement contribuer, dans les années à

venir, à améliorer le pronostic de ces patients non opérables.

4. Hypertension pulmonaire du groupe 5

Le groupe 5 des HTP correspond à un ensemble de pathologies favorisant le développement d'une hypertension pulmonaire dont le mécanisme est multifactoriel ou mal compris. L'épidémiologie de ces formes d'HTP est mal étudiée.

Conclusion

La mise en place de registres nationaux et internationaux d'HTP a très largement contribué à une meilleure compréhension de la maladie, à l'identification de groupes à risque de développer une HTAP et à une meilleure appréciation des modifications phénotypiques de la population concernée. En France et dans les autres pays occidentaux, on assiste à un vieillissement croissant des patients souffrant d'HTAP. Néanmoins, les progrès considérables réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans le développement de thérapeutiques innovantes ont permis d'améliorer de manière significative l'espérance et la qualité de vie des malades souffrant d'HTAP.

Bibliographie

1. SIMONNEAU G, GATZOUKIS MA, ADATIA I *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. GALIE N, HUMBERT M, VACHIER Y *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2015;46:903-975.
3. 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;173:1023-1030.
4. MCGOON MD, BENZA RL, ESCRIBANO-SUBIAS P *et al.* Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D51-59.
5. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991;115:343-349.
6. SITBON O, YAÏCI A, ROTTAT L *et al.* The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in France. *Eur Respir J*, 2011;38(Suppl 55): abstract.
7. BENZA RL, MILLER DP, BARST RJ *et al.* An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, 2012;142:448-456.
8. HUMBERT M, SITBON O, CHAOUAT A *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 2010;122:156-163.
9. SITBON O, LASCoux-COMBE C, DELFRAISSY JF *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;177:108-113.
10. VACHIER Y, ADIR Y, BARBERA JA *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D100-108.
11. DELCROIX M, LANG I, PEPKE-ZABA J *et al.* Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 2016;133:859-871.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.