

## LE DOSSIER

## Hypertensions (artérielles) pulmonaires

## Editorial

**N**aguère 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 (sclérodémie 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 hémangiomasose 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 précisé 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 : glycoséoses, 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<sup>e</sup> 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'époprostérol 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 (époprostérol 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 Bécère, 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-endarterectomie), 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** Cardiologiques

**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