

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'hémangiomasose 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 Béclère, 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 idiopathiques et héritables, 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 BMPR 2
 - 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 sclérodémie)
 - 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 hémangiomasose capillaire pulmonaire (HCP)

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

TABLEAU I : Groupes 1 et 1' de la classification internationale des hypertensions 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 sclérodémie systémique domine largement cette catégorie, avec une prévalence de l'HTAP comprise entre

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

TABLEAU 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.

TABLEAU 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 veineuse 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 tomодensitométrie : 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)	Epanchement 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

TABLEAU IV : Éléments du pronostic.

LE DOSSIER

Hypertensions (artérielles) pulmonaires

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

>>> La classe fonctionnelle NYHA reste un facteur pronostic 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: 1023-1030.

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: 1219-1263.
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: 1313-1321.

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.