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. Epidémiologie

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 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

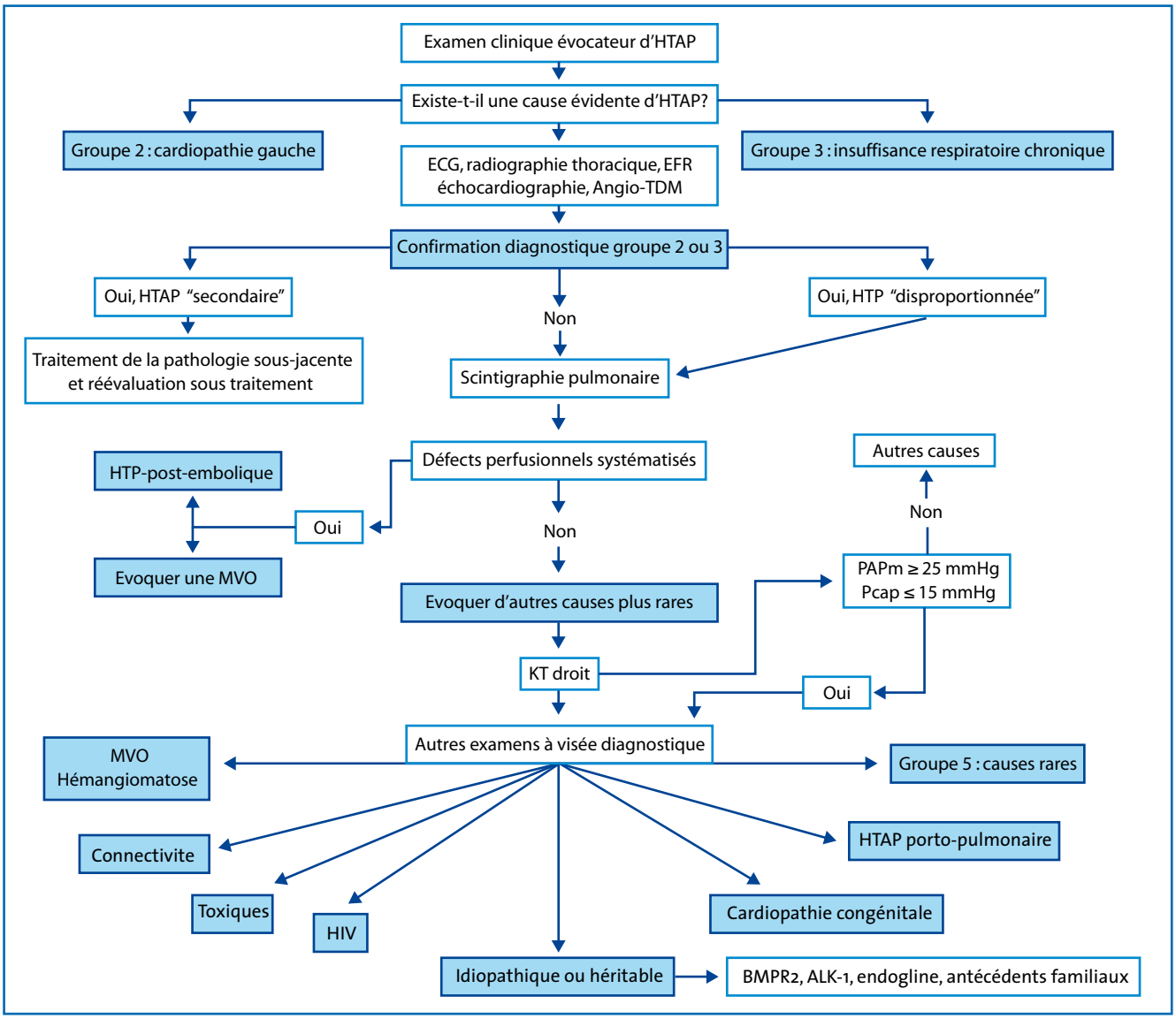

FIG. 1: Algorithme diagnostique selon les recommandations ERS [3]. MVO : maladie veino-occlusive.

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

3. Diagnostic

Le diagnostic d'HTP réactionnelle est évoqué chez les patients avec insuffisance 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 ≥ 25 mmHg, d'une Pcap > 15 mmHg avec un GTP élevé (> 12 mmHg) ; la PAPO peut être anormalement basse (≤ 15 mm Hg) 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 HTP[2].

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 phosphodiestérase 5 et prostanoïdes) n'a montré une efficacité cliniquement prouvée dans ce type d'HTP. Une étude testant l'époprosténol 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 phosphodiestérase-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, bérylliose. – 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 (vasoconstruction 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'effort), 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 phosphodiestérase 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. Epidémiologie

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. Physiopatholgie

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 défects 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 récidives.

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

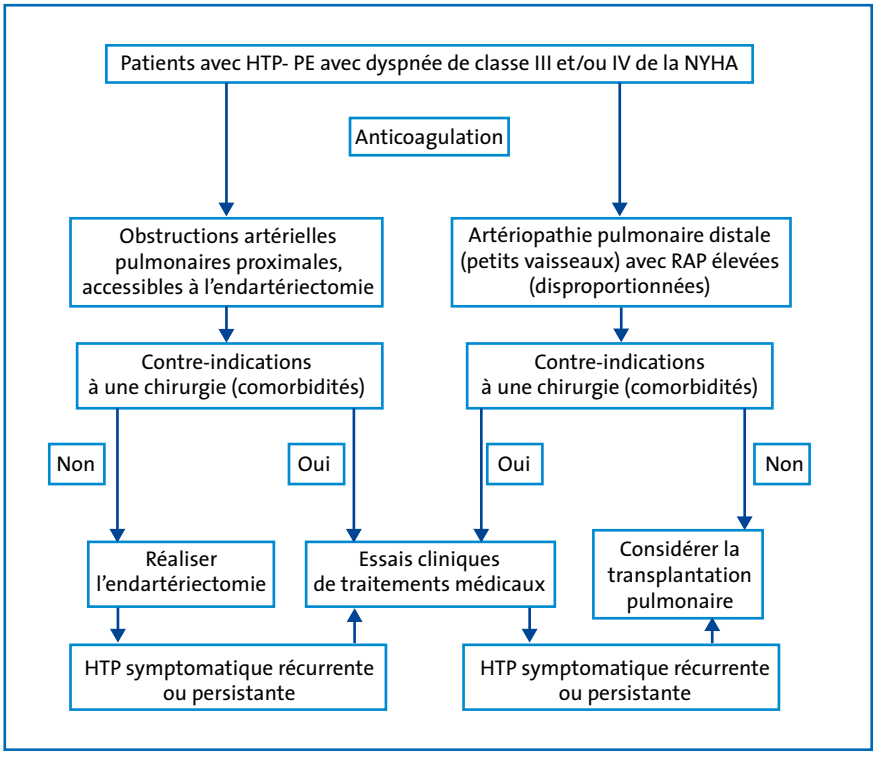

FIG. 2 : Algorithme de traitement de l'hypertension post-embolique. HTP-PE : l'hypertension post-embolique ; NYHA : New York Heart Association. D'après [2].

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 emboles fibrinocruoriques, une atteinte porto-pulmonaire 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 sytémiques 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

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 emboles 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 hypertensions 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 : 2 493-2 537.
4. MCLAUGHLIN VV, ARCHER SL, BADESCH DB *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus 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 : 2 250-2 294.
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, NAEIJE R, WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J,* 2008 ; 32 : 1 371-1 385.
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*, 2009 ; J 33 : 332-338.
11. PENGO V, LENSING AW, PRINS MH *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2 257-2 264.

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