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 Béclère, 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 phosphodiestérase 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]. A 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 antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses (CML) que les dérivés de la PGI_2 sont utilisés dans le traitement de l'HTAP.

- ***Epoprosténol***

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'administration 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'augmentation des doses et conduisent 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 phosphodiestérase 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 débuter (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

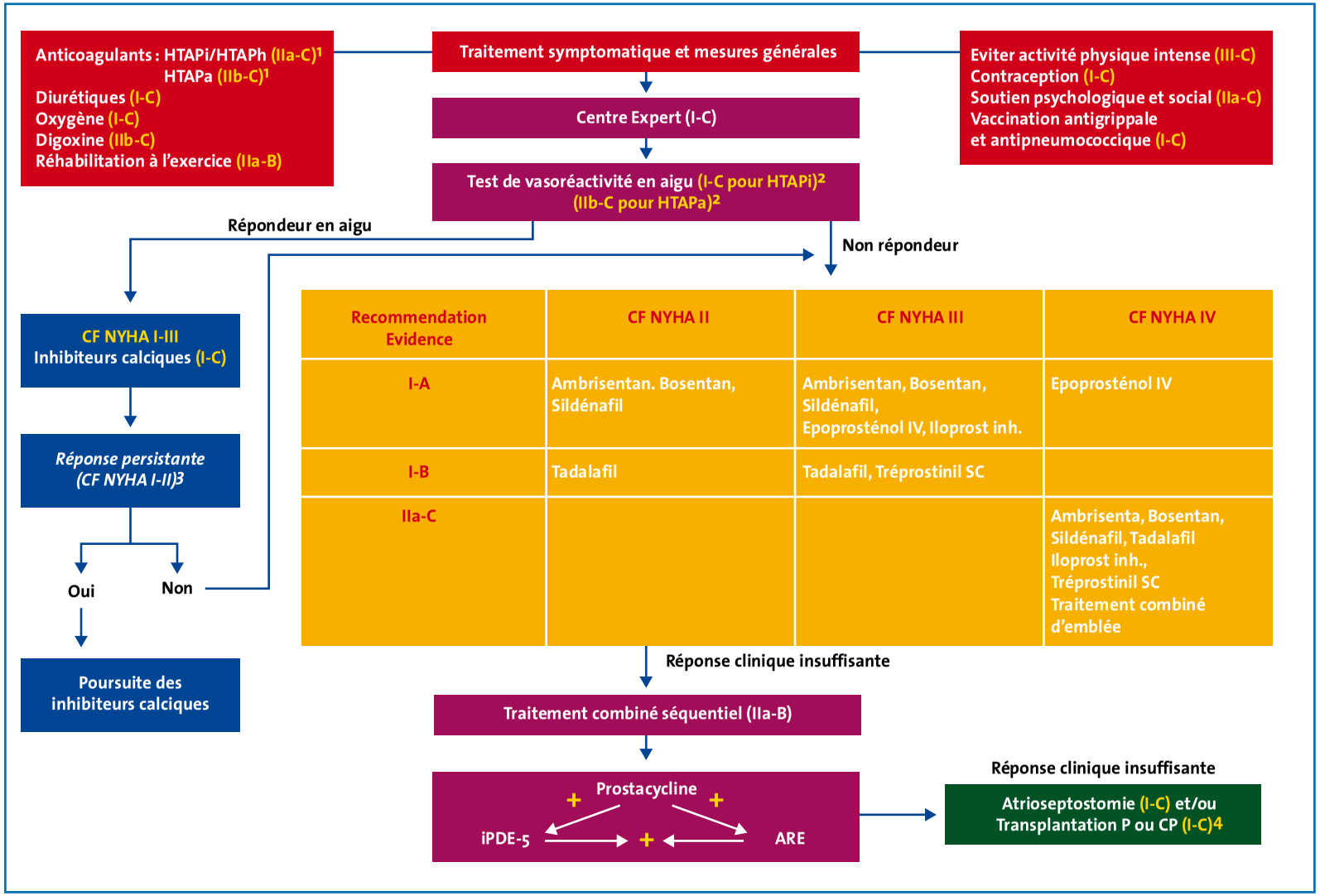

Fig. 1: Algorithme de traitement de l'HTAP (adapté à la France d'après les recommandations européennes de cardiologie et de pneumologie [2, 3]).
IPDE5 = inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, ARE = antagoniste des récepteurs de l'endothéline.
1. Les différents traitements ayant été évalués essentiellement dans l'HTAP idiopathique (HTAPi), l'HTAP héritable (HTAPh) 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 phosphodiestérase de type 5 (I PDE5) peut également être proposé. Pour les malades en classe fonctionnelle III de la NYHA, l'attitude consiste à débuter 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/m²	Hémodynamique	POD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/mn/m²

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.

TABLEAU 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.

TABLEAU 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

1. HUMBERT M *et al.* Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med,* 2004 ; 351 : 1425-1436.
2. 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.
3. 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.
4. SITBON O *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005 ; 111 : 3105-3111.
5. BARST RJ *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med,* 1996 ; 334 : 296-302.
6. MCLAUGHLIN VV *et al.* Survival in primary pulmonary hypertension : the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002 ; 106 : 1477-1482.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. LANG I *et al.* Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*, 2006 ; 129 : 1636-1643.
11. BARST RJ *et al.* Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J,* 2006 ; 28 : 1195-1203.
12. OLSCHEWSKI H *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 322-329.
13. 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.
14. 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.
15. RUBIN LJ *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med,* 2002 ; 346 : 896-903.
16. HUMBERT M *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension : BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004 ; 24 : 353-359.
17. GALIE N *et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome : a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 48-54.
18. 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.
19. MC LAUGHLIN VV *et al.* Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2005 ; 25 : 244-249.
20. GALIE N *et al.* Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol,* 2005 ; 46 : 529-535.
21. 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.
22. GALIE N *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 2148-2157.
23. GALIE N *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009 ; 119 : 2894-2903.
24. MC LAUGHLIN 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.
25. 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.
26. 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. Jaïs 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).