



**HAL**  
open science

# Étude sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire au sein du CHU de Rouen relativement aux dernières recommandations conjointes des Sociétés Européennes de Cardiologie et Pneumologie

Florence Chemin

## ► To cite this version:

Florence Chemin. Étude sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire au sein du CHU de Rouen relativement aux dernières recommandations conjointes des Sociétés Européennes de Cardiologie et Pneumologie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01232385

**HAL Id: dumas-01232385**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232385>**

Submitted on 23 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE**  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

**CHEMIN Florence**

Né(e) le 17 octobre 1988 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2015

**Etude sur la prise en charge des patients atteints**  
**d'hypertension pulmonaire au sein du CHU de Rouen**  
**relativement aux dernières recommandations**  
**conjointes des Sociétés Européennes de**  
**Cardiologie et Pneumologie**

Président du jury : *Monsieur le Professeur Rémi Varin*

Membres du jury : *Monsieur le Professeur Fabrice Bauer*

*Monsieur le Professeur Gilles Gargala*

*Monsieur le Docteur Pascal Rivette*



Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HC	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HC	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HC	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HC	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HC	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric <b>DURAND</b>	HC	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HC	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HC	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HC	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HC	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HC	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HC	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HC	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HC	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HC	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HC	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HC	Médecine d'urgence

Mr Pascal <b>JOLY</b>	HC	Dermato – Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HC	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HC	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HC	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HC	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HC	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HC	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HC	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HC	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HC	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HC	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HC	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie – Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b>	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie

Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMP	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique

Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-</b> <b>MASSON</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
--------------------------	-----------------------------

Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la santé Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Législation pharmaceutique et économie Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie **MARTINET** Immunologie

Mme Sandrine **DAHYOT** Bactériologie

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE** Parasitologie

Mr François **HALLOUARD** Galénique

Mme Caroline **LAUGEL** Chimie organique

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE** Biochimie

Mme Maïté **NIEPCERON** Microbiologie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET** Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie
de la santé Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine  
générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR  
Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale  
Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale  
Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale  
Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale  
Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

*Au Professeur Varin,*

Pour avoir accepté de présider ce jury,  
Pour avoir pris le temps de me recevoir,  
Veuillez accepter, Monsieur, mes sincères remerciements.

*Au Professeur Bauer,*

Pour avoir accepté de diriger ce projet et m'avoir accompagné jusqu'à la fin de celui-ci,  
Pour m'avoir ouvert les portes de votre service et fait partager vos connaissances,  
Soyez certifié, Monsieur, de toute mon estime et de mes profonds remerciements.

*Au Professeur Gargala,*

Pour avoir accepté sans hésitation de faire partie de ce jury,  
Pour votre présence aujourd'hui,  
Acceptez mes remerciements.

*Au Docteur Rivette,*

Pour avoir accepté de se joindre au jury et pour tes encouragements,  
Pour ton savoir transmis au quotidien tant à l'officine qu'en dehors,  
Pour ta patience,  
Sois assuré de mes profonds remerciements.

*A ma famille,*

Tout d'abord, Maman, merci de m'avoir permis d'être là aujourd'hui et m'avoir encouragée à faire ces belles études. Merci de ta présence et de ton soutien indéfectible au quotidien.

Je remercie également mon grand frère, mes oncles et tantes pour tous ces beaux moments partagés en famille.

*A mes amis,*

Ceux rencontrés sur les bancs de la faculté, et ceux de toujours, merci pour tous ces bons moments passés et à venir.

1	Introduction.....	17
2	Présentation de l'HTP et des dernières recommandations conjointes ERS/ESC.....	19
2.1	Physiopathologie .....	19
2.2	Etiologie/Présentation DanaPoint .....	22
2.2.1	Groupe 1 .....	23
2.2.2	Groupe 1' .....	30
2.2.3	Groupe 2 .....	31
2.2.4	Groupe 3 .....	32
2.2.5	Groupe 4 .....	33
2.2.6	Groupe 5 .....	34
2.3	Diagnostic .....	36
2.3.1	Examen clinique .....	38
2.3.2	Electrocardiogramme .....	38
2.3.3	Radiographie du thorax .....	39
2.3.4	EFR et gaz du sang .....	39
2.3.5	Echocardiographie .....	40
2.3.6	Imagerie à résonance magnétique .....	42
2.3.7	Scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion .....	43
2.3.8	Tomodensitométrie .....	43
2.3.9	Echographie abdominale .....	44
2.3.10	Tests sanguins et immunologiques .....	44
2.3.11	Cathétérisme cardiaque droit .....	44
2.3.12	Algorithme diagnostique .....	45
2.4	Evaluation de la sévérité .....	47
2.4.1	Paramètres cliniques, échographiques et hémodynamiques .....	48
2.4.2	Capacité à l'exercice .....	49
2.4.3	Marqueurs biochimiques .....	50
2.5	Suivi du patient .....	51
2.6	Prise en charge thérapeutique .....	52
2.6.1	Mesures générales .....	53
2.6.2	Traitements médicamenteux non spécifiques .....	56
2.6.3	Traitements médicamenteux spécifiques .....	58
2.6.3.1	Inhibiteurs des canaux calciques .....	58
2.6.3.2	Antagonistes des récepteurs à l'endothéline .....	59
2.6.3.3	Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 .....	62
2.6.3.4	Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble .....	63
2.6.3.5	Prostacyclines et analogues .....	64
2.6.3.6	Traitement combiné .....	66

2.6.3.7 Atrioseptomie .....	68
2.6.3.8 Transplantation .....	68
2.6.4 Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse dans l'hypertension pulmonaire, émises par les sociétés européennes de Cardiologie et de Pneumologie .....	69
2.6.4.1 Objectifs thérapeutiques .....	69
2.6.4.2 Mise en place de la thérapeutique .....	70
2.6.4.3 Suivi du patient .....	71
3 Etude de la prise en charge thérapeutique des patients inclus dans le registre du centre de compétences de Rouen par rapport aux dernières recommandations des Sociétés de Cardiologie et de Pneumologie .....	73
3.1 Introduction .....	73
3.2 Population .....	76
3.2.1 Registre .....	76
3.2.1.1 Présentation .....	77
3.2.1.2 Recueil de données .....	77
3.3 Résultats .....	79
3.3.1 Ensemble du registre .....	79
3.3.1.1 Age .....	79
3.3.1.2 Sexe .....	79
3.3.1.3 Classe DanaPoint .....	80
3.3.1.4 Classe NYHA .....	81
3.3.1.5 Traitement spécifique selon NYHA .....	82
3.3.2 Classe DanaPoint I .....	84
3.3.2.1 Classe fonctionnelle NYHA .....	84
3.3.2.2 Sexe .....	84
3.3.2.3 Pathologies associées .....	84
3.3.2.4 Thérapeutique mise en place .....	85
3.4 Discussion .....	104
3.4.1 Ensemble du registre .....	104
3.4.2 Classe DanaPoint I .....	107
4 Conclusion .....	116
5 Annexes .....	117
6 Bibliographie .....	120

## Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare au pronostic sombre. Elle est définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers une insuffisance cardiaque droite. La prévalence de cette pathologie est de 1 personne sur 67 000 en Europe. Celle-ci est probablement sous-estimée du fait de la faible spécificité des signes cliniques dominés par une dyspnée d'effort.

De ce fait, l'hypertension artérielle pulmonaire entre dans le plan national maladies rares. Le plan national maladies rares a pour but de mieux connaître des pathologies touchant moins de 30 000 personnes sur le territoire français et ce, afin d'améliorer l'accès au diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Ces objectifs passent d'abord par une amélioration du suivi épidémiologique des pathologies, et donc, pour ce qui nous intéresse de l'hypertension artérielle pulmonaire.

C'est dans ce contexte qu'un registre national des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire a été mis en place. Ce registre national est alimenté par des centres de compétences répartis sur l'ensemble du territoire français et, notamment par le CHU de Rouen qui tient un registre de patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en Haute-Normandie. Ce registre est tenu au sein du CHU de Rouen depuis le mois de septembre 2008. La tenue de ce registre permet une observation de la prise en charge des patients au sein du CHU de Rouen.

Par ailleurs, les sociétés européennes de Cardiologie et de Pneumologie ont publié conjointement des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces recommandations résument les progrès importants réalisés dans la compréhension de la physiopathologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette maladie. Un algorithme diagnostique ainsi qu'un algorithme résumant la prise en charge thérapeutique des hypertensions pulmonaires ont

été proposés. L'utilisation pratique de ces recommandations vise à améliorer la prise en charge des patients souffrant d'hypertension pulmonaire.

Dans ce contexte, nous allons nous intéresser à l'observation de la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire au sein du CHU de Rouen de sa création jusqu'en novembre 2011 et mettre en rapport cette prise en charge avec les dernières recommandations des sociétés européennes de Cardiologie et de Pneumologie émises en 2009.

# **1. Présentation de l'hypertension pulmonaire et des dernières recommandations des Sociétés Européennes de Cardiologie et de Pneumologie**

## **1.1 Physiopathologie**

L'hypertension pulmonaire (HTP) est caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires liées à la prolifération des cellulaires de la paroi des petites artérioles pulmonaires. La dysfonction endothéliale est accompagnée d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices/prolifératives (tels le monoxyde d'azote et la prostacycline) au profit d'une augmentation de la production de substances vasoconstrictrices/prolifératives (tels l'endothéline, le thromboxane A2). L'HTP serait donc liée en grande partie à un déséquilibre conduisant à un échappement vers une situation pathologique.

Il semble que l'inflammation est un rôle important dans la physiopathologie de cette pathologie. En effet, les lésions vasculaires pulmonaires sont le siège d'une grande production de chimiokines associée à un recrutement important de cellules inflammatoires. Par ailleurs, l'auto-immunité serait un autre axe expliquant la physiopathologie.

Chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi), pathologie dans laquelle il n'existe pas de maladie inflammatoire préexistante, il a été retrouvé des taux sériques élevés de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines marquant l'inflammation dans l'HTAP. Ces molécules inflammatoires précèdent le remodelage vasculaire et l'hypertension artérielle<sup>1</sup>. Par ailleurs dans des modèles animaux, des stimuli inflammatoires entraînent une prolifération des cellules musculaires lisses (CML) vasculaires ainsi qu'un remodelage vasculaire<sup>2</sup>.

Cela dit, l'inflammation de l'arbre vasculaire pulmonaire n'aboutit pas forcément à une HTP, par exemple dans l'asthme allergique, on retrouve un épaissement des artères pulmonaires sans HTP<sup>3</sup>. Il existe donc un ou des facteurs qui font que le remodelage

vasculaire transitoire et asymptomatique passe vers une forme symptomatique et fixée. Des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans ce passage à l'irréversibilité ; et, notamment la mutation du gène BMPR-2 (gène impliqué dans les HTP familiales)<sup>4</sup>. En effet, chez les animaux avec une altération du gène BMPR-2, on retrouve une défaillance du contrôle de l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires et une vulnérabilité marquée face aux stimuli inflammatoires.

De plus, des études sont faites pour voir si l'on peut corréler les taux circulants de marqueurs de l'inflammation (tel le la C-Réactiv-Protein) avec le diagnostic de l'HTP et la gravité de la pathologie.

L'inflammation est donc responsable d'une partie de la physiopathologie lorsque c'est une inflammation chronique et surtout lorsque le patient possède un terrain particulier qui entraîne une perte de tolérance<sup>5</sup>.

Dans des modèles expérimentaux, les traitements immunosuppresseurs ont permis de prévenir le développement de l'HTP voire induire une réversibilité totale ou partielle de la pathologie. Au niveau de l'arbre vasculaire pulmonaire, il existe une auto-immunité locale, ce sont des mécanismes immuns forts et ciblés favorisés par un terrain inflammatoire diffus qui sont responsables de l'immunité adaptative. Les lymphocytes T et B sont « éduqués » pour ne pas reconnaître le soi et ne s'activer qu'en présence d'éléments pathogènes extérieurs et/ou différents du soi. Quand l'immunité adaptative s'attaque au soi, il y a une rupture de tolérance du soi qui déclenche le développement d'une réponse auto-immune. Cette tolérance est régulée par une population de lymphocytes particuliers, les cellules T régulatrices (Treg). Des études ont montré une augmentation de ces cellules dans le sang périphérique des patients atteints d'HTAP<sup>6,7</sup>. Par ailleurs, le gène BMPR-2 joue un rôle dans le développement des lymphocytes, et certainement aussi dans le développement de cette population particulière que sont les cellules Treg<sup>8</sup>.

La question de la pathogénicité de l'auto-immunité reste débattue dans l'HTAP car il est difficile de savoir si elle est une cause de l'HTP ou une conséquence. C'est pourquoi d'autres voies de recherche sont ouvertes avec notamment des recherches sur la présence d'auto-

anticorps de type immunoglobulines G dirigés contre différents composants de la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses fibroblastes).

En résumé, l'arbre vasculaire répond à des stimuli inflammatoires (sclérodermie, virus de l'immunodéficience humaine - VIH, ..) par un remodelage vasculaire qui, physiologiquement régresse après l'agression. A ce moment, des facteurs individuels (facteurs génétiques, auto-immunité) peuvent induire un déséquilibre qui fait que le remodelage va être définitif et symptomatique, ce qui mène à l'HTA.

## 1.2 Etiologie/Présentation Dana Point

Tableau 1: Classification des hypertensions pulmonaires d'après les recommandations conjointes ERS/ESC émises en 2009<sup>10</sup>

### 1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Héritable
  - 1.2.1. Mutations BMPR2
  - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline (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
  - 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 et hémangiomatose capillaire pulmonaire

### 2. Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

### 3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

- 3.1. Bronchopneumopathies obstructives chroniques
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnée du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

### 4. Hypertension pulmonaire post-embolique chronique

### 5. Hypertension pulmonaire de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularites
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- 5.4. Autres : Obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique en dialyse

L'hypertension pulmonaire est définie par une élévation persistante de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mm Hg mesurée par cathétérisme cardiaque droit. Cette pression est estimée physiologiquement à  $14 \pm 3$  mm Hg<sup>9</sup>. La classification inclut la mesure de la pression capillaire pulmonaire (PCP). Dans les HTP précapillaire et postcapillaire, la PAPm est augmentée, ce qui différencie les deux groupes est la mesure de la PCP. Dans l'HTP précapillaire la PCP est inférieure ou égale à 15 mm Hg alors que dans l'HTP postcapillaire, la PCP est supérieure à 15 mm Hg<sup>10</sup>.

L'HTP post-capillaire correspond au groupe 2 de la classification de Dana Point, HTP due aux cardiopathies congénitales gauches. En effet, l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire est secondaire à une augmentation de pression veineuse pulmonaire, elle-même secondaire à une insuffisance cardiaque gauche. Tous les autres groupes sont classés dans les HTP pré-capillaires.

L'HTAP est une situation clinique caractérisée par la présence d'une HTP pré-capillaire en l'absence d'autres pathologies donnant une augmentation de la pression pulmonaire précapillaire. L'HTAP correspond au groupe 1 de la classification de Dana Point.

### **1.2.1 Groupe 1 : Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)**

Les lésions affectent l'artère pulmonaire distale (< 500 microns de diamètre). Comme nous l'avons vu précédemment, les différents mécanismes qui conduisent à l'HTAP ne sont pas encore très bien définis. Des effets sur l'artère pulmonaire ont été constatés tels la vasoconstriction, la prolifération et le remodelage de la paroi vasculaire, l'apparition de thrombose et l'inflammation étant des mécanismes sous-jacents à l'ensemble de ces phénomènes. Un déséquilibre est présent avec une anomalie de production de molécules vasodilatatrices comme le monoxyde d'azote et la prostacycline et une augmentation de substances vasoconstrictrices et prolifératives comme l'endothéline-1 et le thromboxane A2. L'ensemble des anomalies réunies favorise le remaniement de la paroi avec notamment une augmentation de la matrice extracellulaire incluant du collagène, rendant l'artère moins souple. Les plaquettes (par la voie de la sérotonine) ainsi que des thrombus sont présents au

niveau des artères pulmonaires distales augmentant la pression à ce niveau et de ce fait, l'HTAP de manière générale.

Groupe 1.1 HTAP idiopathique : Cette forme de maladie correspond à la forme sporadique de la maladie, c'est-à-dire sans facteur de risque particulier ni même d'histoire familiale.

Groupe 1.2 HTAP héritable : Lorsque l'HTAP survient dans un contexte familial, elle est dite héritable. Elle est due à une mutation au niveau de différents gènes ; notamment une mutation au niveau du gène *bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR-2)* qui est retrouvée dans 70% des cas<sup>11</sup>. Plus rarement, il est trouvé un autre gène muté dans l'HTAP appelé *activin receptor like kinase type 1 (ACVRL-1 ou ALK-1)*<sup>12</sup>. Des études récentes ont montré que les patients porteurs de cette mutation et déclarant une HTAP ont un pronostic plus sombre que les non-porteurs et sont plus rarement répondeurs au test de vasodilatation en aigu. Cela dit, on retrouve chez un faible pourcentage de malades ayant une HTAP sans contexte familial, une mutation du gène BMPR-2 indiquant une forme potentiellement transmissible de la maladie<sup>13</sup>. C'est pourquoi dans la nouvelle classification, le sous-groupe se nomme HTAP héritable et dans ce sous-groupe, on classe les HTAP avec mutation du gène BMPR-2 ou d'un autre gène qu'il y ait un contexte familial ou non au moment de la découverte de la pathologie. Pour les patients intégrant ce groupe, il est intéressant de proposer un dépistage génétique et un conseil génétique<sup>14</sup>.

Groupe 1.3 HTAP induite par des médicaments ou des toxiques : Dans les dernières recommandations, on trouve une liste de médicaments et toxines plus ou moins susceptibles d'être responsables de la survenue d'une HTAP. Ces molécules ont été répertoriées en différentes classes en fonction des résultats publiés dans différentes études :

- Risque confirmé : aminorex (anorexigène non commercialisé en France), les dérivés de la fenfluramine (anorexigènes retirés du marché – Médiator®, Isomeride®), l'huile de colza frelatée<sup>15</sup>
- Risque très probable : amphétamines, metamphetamines, L-tryptophane.

- Risque possible : cocaïne, phénylpropanolamine, *Hypericum perforatum*, certaines chimiothérapies, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRSS), pergolide<sup>16</sup>.
- Risque peu plausible : contraception orale, œstrogènes, tabac

Groupe 1.4 HTAP associée à : les hypertensions pulmonaires associées à certaines maladies systémiques sont classées dans le même groupe que les HTAP idiopathique et familiale car elles sont caractérisées par une dysfonction endothéliale pulmonaire commune, une même clinique et une même prise en charge thérapeutique. Dans le registre national français, les hypertensions artérielles pulmonaires « associées » représentent environ 50% des cas d'hypertension pulmonaire.

Groupe 1.4.1 HTAP associée aux connectivites : Le terme connectivite regroupe un ensemble de maladies ayant comme point commun une atteinte diffuse des fibres de collagène du tissu conjonctif. Parmi ces pathologies, on peut citer : le lupus érythémateux disséminé aigu, la connectivite mixte, la sclérodermie systémique, la polyarthrite rhumatoïde, etc. L'HTAP est surtout retrouvée dans la sclérodermie systémique à un pourcentage de 7 à 12%<sup>17</sup> et notamment dans le syndrome de CREST (cf. annexe 1); plus rarement dans le lupus ou dans les connectivites mixtes. L'HTAP est souvent une complication tardive des connectivites, avec un diagnostic posé après 7 ou 9 ans d'évolution de la pathologie. Les mécanismes physiopathologiques sont similaires à ceux de l'HTAP idiopathique (HTAPi) mais les composantes inflammatoires et immunologiques sembleraient toutefois plus présentes que dans l'HTAPi. Des lésions veinulaires seraient aussi associées aux connectivites et notamment à la sclérodermie.

Lorsque l'HTAP est détectée, la dyspnée est classée au stade III ou IV mais les mesures hémodynamiques sont souvent plus basses et ce, grâce à un dépistage plus précoce de la maladie compte tenu du risque de développer une HTAP dans cette population de patients. Cela dit, il y a une moindre réponse au test de vasodilatation en aigu, les lésions vasculaires sont souvent irréversibles et se mettent en place plus rapidement. La médiane de survie est de 12 mois à la pose du diagnostic, certainement car s'ajoute à la pathologie l'atteinte

myocardique concomitante due à la sclérodermie (dysfonction diastolique du ventricule gauche) mais aussi à la fibrose pulmonaire. Le traitement de l'HTAP associé à des connectivites est le même que dans l'HTAPi. Dans le lupus et les connectivites mixtes, s'ajoute aux traitements spécifiques de l'HTAPi des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Ce n'est pas le cas dans la sclérodermie systémique.

Groupe 1.4.2 HTAP associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : L'HTAP est une complication rare du VIH avec une prévalence de 0,5% environ des personnes infectées par le VIH et ce, malgré les multithérapies antirétrovirales. Les patients infectés par le VIH ont une présentation clinique, hémodynamique et histologique similaire à ceux qui présentent une HTAPi. L'apparition d'une HTAP marque un tournant dans la maladie car la survie est nettement diminuée. On retrouve l'HTAP dans toutes les « formes » de VIH mais elle est tout de même plus fréquemment retrouvée chez des personnes toxicomanes par voie I.V. (50% des malades de ce groupe). Il n'y a à priori pas de corrélation entre la charge virale, l'immunodépression et l'apparition de l'HTAP mais elle peut être révélatrice de l'infection par le VIH, d'où l'importance du dépistage VIH systématique dans le bilan initial de l'HTP. Le mécanisme physiopathologique est mal connu. Il y a plusieurs hypothèses : la prise concomitante chez le toxicomane de produits toxiques (cocaïne, amphétamines, embolie de talc due à l'injection I.V. de comprimé écrasé)<sup>18</sup>. Le VIH pourrait aussi avoir pour conséquences la libération par les lymphocytes ou les macrophages de médiateurs responsables de vasoconstriction et la prolifération de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses<sup>19</sup>. Le traitement de l'HTAP associé au VIH reste les traitements spécifiques de l'HTAP ainsi que les plurithérapies antirétrovirales, en s'intéressant aux interactions pouvant exister entre ces différentes classes thérapeutiques. Il est intéressant de souligner que ce traitement permet de normaliser l'hémodynamique ce qui est rarement le cas dans les autres formes d'HTAP.

Groupe 1.4.3 HTAP associée à l'hypertension portale : L'hypertension porto-pulmonaire (HTPP) est définie par la survenue d'une HTAP associée à une augmentation de la pression dans la circulation portale<sup>20</sup>. Environ 2 à 6% des patients avec une hypertension portale ont une HTAP<sup>21,22</sup>. Le diagnostic d'HTPP est posé après la réalisation d'un

cathétérisme cardiaque droit car de nombreux mécanismes peuvent être à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire en présence d'une pathologie hépatique sévère. L'élévation des PAPm peut être le résultat d'un « syndrome hypercinétique » associé à un débit cardiaque élevé, à une surcharge volémique, ou à une dysfonction gauche diastolique. Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) sont habituellement normales dans ces situations. Le pronostic à long terme des patients atteints d'HTPP semble lié aux critères hémodynamiques (débit cardiaque) mais aussi à la sévérité de la pathologie sous-jacente (sévérité de la cirrhose)<sup>23</sup>.

Groupe 1.4.4 HTAP associée aux cardiopathies congénitales : Le plus souvent, l'HTAP est retrouvée dans des pathologies responsables d'une augmentation du débit pulmonaire comme un large shunt gauche-droit par exemple. Il existe d'autres cardiopathies responsables d'une HTAP post-capillaire par obstruction du flux veineux pulmonaire provoquant alors une HTAP post-capillaire. Au sujet des shunts gauche-droit, les dernières recommandations ERS/ESC ont posé une classification clinique des cardiopathies congénitales en fonction du stade clinique (cf. tableau 2). L'HTAP dans ces maladies survient à des moments différents de la pathologie. Lorsque l'on est en présence d'une communication interauriculaire (CIA), un syndrome d'Eisenmenger survient après 20 à 30 ans s'il n'y a pas eu de fermeture du shunt durant l'enfance. Lors d'une communication interventriculaire (CIV), l'HTAP survient lors de la première année de la vie s'il n'y a pas eu correction du trouble. Normalement la correction d'une CIV est faite dans les six premiers mois de la vie. On retrouve deux temps dans la mise en place de l'HTAP ; le premier temps est l'installation progressive mais réversible de lésions endothéliales avec prolifération des cellules musculaires lisses et d'une vasoconstriction des artérioles pulmonaires ; puis dans un deuxième temps si le shunt persiste, des lésions intimes conduisent à l'obstruction complète des artérioles pulmonaires. L'évolution de la maladie varie en fonction de l'importance et de la localisation du shunt. A un stade très avancé, les pressions sont telles que le shunt s'inverse et devient droite gauche provoquant une cyanose, une polyglobulie et une atteinte viscérale<sup>24</sup>.

**Tableau 2 :**

**Classification clinique des cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit associées à une HTAP d'après les recommandations conjointes ERS/ESC émises en 2009<sup>10</sup>**

**A) Syndrome d'Eisenmenger**

Ce groupe inclut tous les shunts gauche-droit associés à une large communication et conduisant à une augmentation importante des résistances vasculaires (RVP) et à un shunt droit-gauche ou bidirectionnel. A ce stade, il existe une cyanose, une polyglobulie et une atteinte viscérale.

**B) HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droite**

Ce groupe inclut des cardiopathies congénitales avec une communication de taille modérée ou large. Les RVP sont légèrement ou modérément augmentées, le shunt gauche-droit reste prédominant, et il n'existe pas de cyanose au repos.

**C) HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec petites communications**

Il s'agit de petites communications, le plus souvent une communication interventriculaire de diamètre < 1 cm ou auriculaire < 2 cm. La présentation clinique est proche de celle de l'HTAP idiopathique.

**D) HTAP survenant après chirurgie cardiaque correctrice**

Dans cette situation, la cardiopathie congénitale a été corrigée mais une HTAP est survenue immédiatement ou à distance (après des mois ou des années) après la chirurgie alors que toutes les lésions anatomiques ont été corrigées.

Groupe 1.4.5 HTAP associée aux schistosomias : la schistosomiase aussi appelée bilharziose est l'une des parasitoses les plus fréquentes au monde. Elle est due à 5 espèces pathogènes pour l'homme du genre *Schistosoma*. Avant les dernières recommandations, l'HTAP associée à la bilharziose était classée parmi le groupe des hypertensions pulmonaires dites « obstructives », pensant que l'HTAP résultait de l'obstruction des vaisseaux par les œufs de schistosomiase<sup>25</sup>. Il a été prouvé, bien que le mécanisme reste encore mal connu, que l'HTAP résulte plutôt de l'HTPP, fréquente dans cette pathologie et de l'inflammation vasculaire qui donne des lésions histologiques communes à celles retrouvées dans l'HTAP<sup>26</sup>. Les données épidémiologiques révèlent que chez les patients développant une atteinte splénique après infection par la parasitose, 4,6% des patients développent une HTAP. Cette pathologie est une cause fréquente d'HTAP dans les pays dans lesquels l'infection est endémique.

Groupe 1.4.6 HTAP associée aux anémies hémolytiques chroniques : ce groupe réunit les anémies hémolytiques chroniques acquises (causes traumatique, toxique,..) et celles qui sont héréditaires (drépanocytose, thalassémie, ...). Les anémies hémolytiques chroniques représentent une nouvelle catégorie dans la classe 1. Cette classification est due à des lésions histologiques proches de celles retrouvées dans l'HTAPi malgré que les mécanismes d'action soient encore mal connus<sup>27</sup>. Une des pistes expose que l'anémie hémolytique chronique entraîne une consommation excessive de monoxyde d'azote (NO). Cette surconsommation est à l'origine d'un état de résistance au NO occasionnant une diminution du guanosine monophosphate cyclique (GMPc), produit formé après transformation du guanosine triphosphate (GTP) par l'enzyme de la guanylate cyclase dont le cofacteur est le NO. Le GMPc étant un puissant vasodilatateur et antiprolifératif, sa privation entraîne des remaniements et des lésions du même type que l'HTAPi<sup>28</sup>.

Groupe 1.5 HTAP persistante du nouveau-né : Lors du passage de la vie foetale à la vie extra-utérine, l'oxygénation du nouveau-né est bouleversée. En effet, durant la vie foetale, l'oxygène est apporté par la mère via le cordon ombilical, les artérioles pulmonaires du foetus présentent alors des résistances pulmonaires élevées afin que le sang oxygéné soit au mieux distribué vers les autres organes. Lors du passage à la respiration spontanée, les pressions capillaires pulmonaires diminuent permettant au sang d'atteindre les poumons et d'oxygéner l'ensemble des organes. Parallèlement, le shunt droit/gauche se ferme. C'est là que peut apparaître l'anomalie, les pressions restant élevées, elles vont maintenir le shunt droit/gauche et empêcher l'oxygénation correcte du corps entraînant une hypoxie ainsi qu'une cyanose. Le diagnostic se fait par une échographie cardiaque afin d'authentifier l'HTAP, d'évaluer la fonction cardiaque et le shunt. Le traitement de référence est le NO inhalé. En résumé, on peut définir l'HTAP par une non-dilatation des artérioles pulmonaires à la naissance. Cela peut arriver chez les nouveaux nés à terme mais aussi chez les prématurés.

### **1.2.2 Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire**

La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) est une forme rare d'hypertension pulmonaire<sup>29</sup>. Cette affection se caractérise par l'obstruction des veines et des veinules pulmonaires par une fibrose intimale et une thrombose. L'étiologie de cette pathologie n'est pas encore connue. Le traitement de cette maladie se révèle limité en raison des risques d'œdème pulmonaire existant après initiation de traitements spécifiques (risque observé avec toutes les classes thérapeutiques). Le seul traitement connu est donc la transplantation. Ce groupe correspond à une maladie dont les caractéristiques cliniques et hémodynamiques sont relativement proches du groupe 1 mais les caractéristiques histologiques, le diagnostic, la prise en charge ainsi que le pronostic sont différents. En effet, dans ce groupe l'atteinte se situe au niveau des veines et des capillaires pulmonaires, et non au niveau des artères. De plus, les mêmes facteurs de risque (connectivites, infection par le VIH, prise d'anorexigènes) ainsi que des formes familiales avec mutation du gène BMPR2 sont retrouvés dans ces 2 pathologies comme au sein de l'HTAPi. Le diagnostic se fait sur l'anatomo-pathologie mais elle n'est que très rarement faite en raison des risques<sup>30</sup>.

### **1.2.3 Groupe 2 : Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches**

L'HTP des cardiopathies gauches voit une augmentation de la PAPm supérieure à 25 mm Hg, ce qui définit l'HTP, mais il y a aussi une augmentation de la PCP moyenne supérieure à 15 mm Hg, ce qui définit l'hypertension pulmonaire post-capillaire. Dans ce groupe, sont regroupées toutes les pathologies cardiaques entraînant une HTP hormis l'HTAP causée par les cardiopathies congénitales avec shunt. L'HTP peut être due à différentes maladies responsables de dysfonctions systoliques, de dysfonctions diastoliques et de pathologies valvulaires. Dans tous les cas, une élévation de la pression intraventriculaire gauche et/ou de l'oreillette gauche est retrouvée, ce qui implique une augmentation passive progressive des pressions artérielles pulmonaires et une modification de la paroi artériolaire pulmonaire (certainement due aux forces de cisaillement qui s'appliquent sur l'endothélium). Ce remodelage peut s'accompagner d'une vasoconstriction réactionnelle artérielle pulmonaire. Va ensuite se développer une HTP précapillaire pour limiter le risque de survenue d'œdème pulmonaire, évoluant ensuite vers une insuffisance ventriculaire droite.

Dans ce groupe, le traitement de l'HTP est d'abord le traitement de l'étiologie, donc de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, diurétiques de l'anse). Les traitements spécifiques ne sont pas utilisés de manière systématique mais peuvent être discutés lorsque l'HTP précapillaire est permanente<sup>10</sup>.

### **1.2.4 Groupe 3 : Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques**

L'HTP dans ce groupe est avant tout liée à une mauvaise oxygénation du sang, c'est-à-dire que la pathologie repose sur l'hypoxie alvéolaire. On classe donc dans ce groupe les maladies respiratoires chroniques hypoxémiantes menant à l'HTP. Parmi ces maladies, on peut citer la bronchopneumopathie chronique obstructive, les pneumopathies interstitielles, le syndrome d'apnée du sommeil ou encore le séjour prolongé en altitude.

Le plus souvent, il existe une HTP car la PAPm est supérieure à 25 mm Hg mais elle reste modérée, soit inférieure à 35 mm Hg sauf dans certaines situations comme l'effort, l'exacerbation de la BPCO, une désaturation en oxygène ou lorsque l'on retrouve des HTP disproportionnées<sup>31</sup>. Deux causes principales sont à l'origine de la maladie, l'hypoxie alvéolaire chronique et la modification du lit vasculaire. En effet, l'hypoxie alvéolaire « aiguë » entraîne une vasoconstriction et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Si l'hypoxie alvéolaire passe à la chronicité, cela entraîne un remodelage vasculaire pulmonaire qui a les mêmes conséquences qu'en aigu mais les lésions sont alors irréversibles.

Comme il n'est pas rare de trouver une corrélation entre cardiopathies gauches et maladie respiratoire chronique, il faut toujours rechercher l'autre quand on est en présence de l'une. Dans ces deux groupes, la pathologie entraîne la survenue d'une insuffisance ventriculaire droite avec une dyspnée et des œdèmes des membres inférieurs, d'où la mise en place d'un traitement par diurétiques. La prise en charge thérapeutique dans ce groupe repose sur la correction de l'hypoxémie par la mise en place d'un traitement par oxygène. Les traitements spécifiques ne sont mis en place que lorsqu'il y a une forme disproportionnée d'HTP.

### **1.2.5 Groupe 4 : Hypertension pulmonaire post-embolique chronique**

Ce type d'HTP survient à la suite de la formation de caillots de sang dans les artères pulmonaires, ces caillots se développent et obstruent alors les vaisseaux. En effet, à la suite d'une embolie pulmonaire, un phénomène physiologique survient entraînant une fibrinolyse naturelle. Quand il y a un défaut de résorption des caillots, un obstacle définitif et irréversible du lit artériel pulmonaire produit un obstacle à l'éjection du ventricule droit. Cela s'associe à un remodelage progressif de la microcirculation artérielle pulmonaire qui se développe dans un territoire non occlus dans lequel est redistribuée la perfusion pulmonaire. Ce mécanisme débouche sur une augmentation des résistances vasculaires qui conduisent à une défaillance cardiaque droite.

Le plus souvent, l'HTP est classée dans le groupe 4 à la suite du bilan étiologique d'HTP ; il est plus rarement fait lors du suivi d'une embolie pulmonaire.

C'est la seule forme d'HTP curable, et ce, par un traitement chirurgical appelé endartériectomie pulmonaire. Cette opération permet de restaurer les fonctions cardiorespiratoires à la quasi-normalité et ne nécessite comme suivi qu'une anticoagulation curative par antivitamines K (AVK) au long cours, l'INR cible se situant entre 1,5 et 2,5. L'endartériectomie pulmonaire consiste à extraire de chaque artère pulmonaire et de ses branches lobaires, le matériel fibreux organisé à partir de caillots d'une ou plusieurs embolies pulmonaires qui n'ont pas évolué vers la lyse physiologique habituelle. De très bons résultats sont observés lorsque la gravité hémodynamique est corrélée à l'obstruction anatomique, c'est-à-dire que le patient a une obstruction majeure avec des caractères hémodynamiques encore bas, c'est dans ce cas que les résultats obtenus sont les meilleurs. Lorsque le traitement chirurgical ne peut être réalisé (gravité hémodynamique, comorbidités, localisation des amas fibreux), la mise sous traitement spécifique de l'HTAP peut être envisagée bien qu'il n'y ait aucune recommandation allant dans ce sens actuellement<sup>32, 33</sup>.

## **2.2.6 Groupe 5 : Hypertension pulmonaire de mécanismes multifactoriels ou incertains**

Dans ce groupe, le ou les mécanismes menant de la maladie première à l'HTP ne sont que peu voire pas connus. Il existe des hypothèses mais aucune n'est encore vérifiée.

**Groupe 5.1 : Maladies hématologiques :** Plusieurs maladies hématologiques peuvent être à l'origine d'hypertension pulmonaire. Par exemple, la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle ou la leucémie myéloïde chronique peuvent se compliquer d'HTP. Les mécanismes évoluant vers l'HTP ne sont pas encore très clairs mais diverses hypothèses sont avancées comme l'insuffisance cardiaque gauche, l'asplénie, l'augmentation du débit cardiaque, la survenue d'un cœur pulmonaire chronique post-embolique<sup>34</sup>.

**Groupe 5.2 : Maladies systémiques :** Plusieurs maladies systémiques responsables d'HTP ont été classées dans ce groupe. En particulier, la sarcoïdose, l'histiocytose X et la lymphangioléiomyomatose qui sont trois maladies systémiques différentes mais qui peuvent induire une HTP par des mécanismes menant à l'hypoxémie chronique et à la destruction du lit capillaire. Dans les trois maladies, des cas d'HTP disproportionnés ont été retrouvés ce qui révèle l'implication d'autres mécanismes physiopathologiques.

**Groupe 5.3 : Maladies biochimiques :** Certaines maladies métaboliques responsables d'HTP sont classées dans ce sous-groupe. La première est la glycogénose de type Ia qui est une pathologie touchant le métabolisme des glucides due à un déficit en glucose-6-phosphatase. Cette maladie est responsable d'une accumulation de glucose dans le foie et dans les reins. Le mécanisme menant à l'HTP est mal connu bien que l'existence de shunts porto-cave et de communications inter-auriculaires pourraient être une piste<sup>35</sup>. La maladie

de Gaucher est une maladie génétique caractérisée par une surcharge lysosomale. Une étude a révélé que la prévalence d'HTP chez les patients ayant bénéficié d'une échographie cardiaque est de 7%<sup>36</sup>. Les mécanismes potentiellement impliqués sont l'atteinte pulmonaire spécifique, l'hypoxémie chronique<sup>36</sup>. Certaines pathologies thyroïdiennes prédisposeraient aussi à l'HTP. Une prévalence de maladie auto-immune de la thyroïde (hypo ou hyperthyroïdisme) a été retrouvée chez certains des patients atteints d'HTP ce qui suggèrent un lien entre ces deux pathologies<sup>37</sup>.

Groupe 5.4 : Hypertension pulmonaire de mécanisme multifactoriel ou incertain : Ce dernier sous-groupe regroupe les HTP d'étiologie multifactorielle ou incertaine. On y retrouve notamment les hypertensions pulmonaires obstructives d'origine tumorale<sup>38</sup>. Cette obstruction peut être due à une tumeur logée dans l'artère pulmonaire qui de façon mécanique va comprimer l'artère ou peut être due à des embolies tumorales qui sont relarguées dans la microcirculation pulmonaire créant des obstructions. Les principales tumeurs à l'origine de ces embolies sont les adénocarcinomes du sein, du poumon et de l'estomac. Une médiastinite fibreuse peut entraîner des HTP par obstruction des artères ou des veines pulmonaires<sup>39</sup>. La médiastinite fibreuse correspond au développement d'une fibrose collagène au niveau du tissu conjonctif médiastinal aboutissant à la compression des organes et vaisseaux contenus dans le médiastin. Les causes principales de médiastinite fibreuse sont la tuberculose, la sarcoïdose et l'histioplasmosse. L'insuffisance rénale chronique a été identifiée comme facteur prédisposant à l'HTP. Cela a été mis en évidence par surveillance échocardiographique, en effet la prévalence serait d'environ 40%<sup>40</sup>. Plusieurs mécanismes sont suspectés tels l'élévation du débit cardiaque, la surcharge volémique et les dysfonctions cardiaques gauches systoliques et diastoliques.

## 2.3 Diagnostic de l'HTP

L'HTP se définit par une élévation persistante de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos, mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit<sup>10</sup>. Toutefois la suspicion d'HTP se fait souvent en premier lieu sur les données de l'interrogatoire, l'examen clinique. Ensuite, les explorations complémentaires sont réalisées. Deux examens sont indispensables devant toute suspicion d'HTP : l'échocardiographie qui est l'examen de choix pour le dépistage et le cathétérisme cardiaque droit qui est l'examen de référence pour le diagnostic et qui permet de définir le type d'HTP et de tester la vasoréactivité en aigu.

Différentes étapes se déroulent devant une suspicion d'HTP. Tout d'abord, il convient de confirmer le diagnostic grâce au cathétérisme cardiaque droit, ensuite il faut définir le type d'HTP (pré ou post-capillaire). Il faut poser le diagnostic étiologique, pour cela, un algorithme décisionnel a été présenté dans les dernières recommandations ESC/ERS 2009 (cf. figure 1). Il faut ensuite apprécier la gravité en définissant la classe NYHA, mettre en place le traitement éventuel et évaluer ce dernier à distance.

Dans certaines pathologies, un dépistage systématique a été mis en place, notamment chez les patients atteints de sclérodémie systémique, d'hypertension portale et infecté par le VIH. De même, tout patient atteint d'HTP doit être évalué dans un centre de référence ou compétence pour l'HTP.

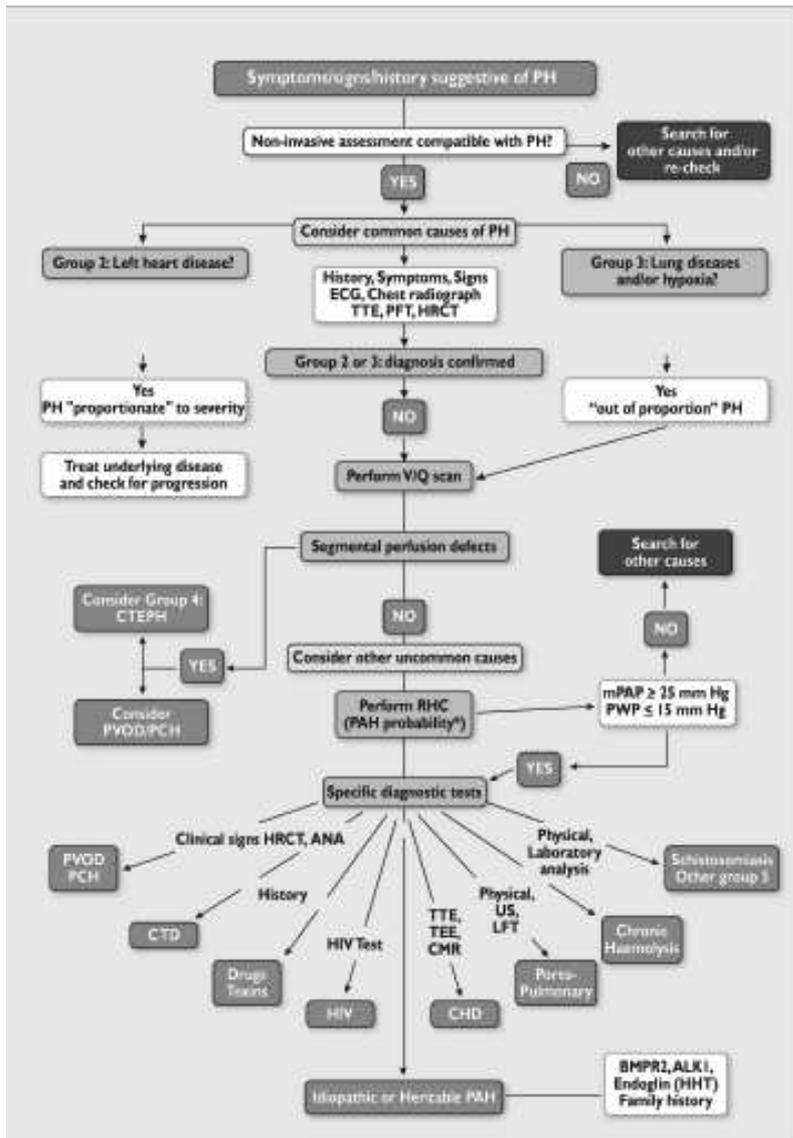


Figure 1 : Algorithme diagnostique d'après les recommandations conjointes ERC/ERS

### **2.3.1 Examen clinique**

A l'examen clinique, des symptômes non spécifiques peuvent être retrouvés comme dyspnée, fatigue, faiblesse, angor, syncopes, distension abdominale, syndrome de Raynaud. Les symptômes les plus courants sont la dyspnée et l'intolérance à l'effort.

A l'examen cardiovasculaire, on trouve un éclat du B2 (2<sup>ème</sup> bruit du cœur) au niveau du foyer pulmonaire ; un souffle systolique d'insuffisance tricuspide, un souffle diastolique au foyer pulmonaire, un dédoublement du B2 (galop droit) qui est signe d'insuffisance cardiaque droite. D'autres signes d'insuffisance cardiaque droite peuvent être retrouvés comme une turgescence jugulaire, une hépatomégalie avec ou sans hépatalgie, des œdèmes des membres inférieurs (OMI), une ascite. Ces signes sont des signes de gravité<sup>41</sup>.

L'examen pulmonaire est normal.

L'examen clinique peut aussi apporter des indices sur l'étiologie de l'HTP. Les télangectasies, les ulcérations digitales, les sclérodactylies sont en faveur d'une sclérodermie tandis que des crépitants à l'inspiration font rechercher une maladie pulmonaire. Les angiomes stellaires, l'hypogonadisme, l'érythème palmaire sont en faveur d'une atteinte hépatique.

### **2.3.2 Electrocardiogramme (ECG)**

L'ECG peut révéler une hypertrophie ventriculaire droite et une dilatation de l'oreillette droite. En effet, l'hypertrophie ventriculaire droite à l'ECG est retrouvée dans 87% des cas et dans 79% des cas, une déviation axiale droite est retrouvée chez les patients atteints d'HTAP<sup>42</sup>. Des troubles du rythme peuvent être retrouvés assez rarement, mais souvent c'est à un stade avancé de la maladie.

L'absence de signes à l'ECG n'exclut pas la présence d'une HTP. Cet examen n'est donc pas assez spécifique ni assez sensible pour être un outil de détection d'HTP.

### **2.3.3 Radiographie du thorax**

La radiographie du thorax révèle des signes non spécifiques comme une cardiomégalie, une dilatation des artères pulmonaires et permet une analyse du parenchyme pulmonaire. Dans 90% des cas, la radiographie est anormale au moment du diagnostic de l'HTAP. On ne peut pas corrélérer la sévérité de l'atteinte de l'HTP avec les résultats des radiographies du thorax<sup>10</sup>.

Que ce soit à la radiographie de thorax ou à l'ECG, les anomalies ne sont retrouvées que dans des formes avancées d'HTP donc un examen normal n'élimine pas un diagnostic d'HTP.

### **2.3.4 Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) et gaz du sang**

Les gaz du sang sont un examen de laboratoire qui permet de mesurer les gaz dissous dans le sang artériel. Lorsqu'une anomalie est retrouvée, le diagnostic s'oriente vers une HTP du groupe 3.

Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) permettent de mesurer les échanges entre le parenchyme pulmonaire et l'extérieur et donc d'évaluer la capacité respiratoire. Cet examen permet d'analyser les débits bronchiques, les volumes pulmonaires et les échanges gazeux. Il permet aussi de déterminer une éventuelle atteinte du parenchyme pulmonaire. Les patients atteints d'HTP ont une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone et une diminution des volumes pulmonaires. On peut aussi détecter une éventuelle obstruction des voies aériennes périphériques. Chez les patients atteints d'HTP, le taux d'O<sub>2</sub> artériel est normal ou légèrement diminué au repos et le taux de CO<sub>2</sub> artériel diminue à cause de l'hyperventilation alvéolaire<sup>10</sup>.

Si une apnée du sommeil est cliniquement soupçonnée, une oxymétrie de pouls et une polysomnographie peuvent être réalisées afin de la détecter<sup>43</sup>.

### 2.3.5 Echocardiographie

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est corrélée avec le cathétérisme cardiaque droit sur les paramètres hémodynamiques, incluant la pression artérielle pulmonaire. Cet examen doit être systématiquement effectué en cas de suspicion d'hypertension pulmonaire car c'est un examen non invasif<sup>10</sup>. L'ETT est indiqué en cas de suspicion d'HTP mais aussi dans le cadre du dépistage des patients asymptomatiques à haut risque (individu avec une mutation BMPR2 connue, parents au premier degré d'un patient atteint d'HTAP familiale, sclérodermie, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, hypertension portale)

L'estimation de la PAP systolique est basée sur la vitesse de régurgitation de la valve tricuspide par l'équation simplifiée de Bernouilli. Soit grâce à la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (VIT), on applique la formule suivante :

$$\text{PAPs} = 4\text{VITmax}^2 + \text{pression dans l'oreillette droite (POD)}^{10}.$$

Quand la vitesse de régurgitation de la valve tricuspide est difficile à estimer alors l'utilisation de produits de contraste (à base de solution saline) augmente significativement le signal. Cependant, l'ETT n'est pas l'examen de référence de diagnostic de l'HTP car dans les résultats, après comparaison avec le cathétérisme cardiaque droit, certaines HTP sont surestimées et d'autres ne sont pas détectées.

Il existe une autre approche qui consiste à comparer les valeurs de la vitesse de régurgitation tricuspidiennes trouvées chez le patient à des valeurs mesurées chez des patients « sains ». Idéalement, il faut tenir compte pour la comparaison de ces valeurs de la corpulence, de l'âge, du sexe<sup>44</sup>.

D'autres facteurs font suspecter la présence d'une HTP, en dehors de la vitesse de régurgitation tricuspidiennes. Ces paramètres échographiques indirects évocateurs doivent être systématiquement recherchés. Parmi eux, sont recherchés l'augmentation de la vitesse de la régurgitation pulmonaire, le raccourcissement du temps d'accélération du flux pulmonaire systolique, les anomalies morphologiques du cœur droit telles une augmentation du volume du ventricule droit, la dilatation de l'oreillette droite, l'inversion de la courbure septale, la dilatation des artères pulmonaires. Ces différents critères

échographiques reliés à leur niveau de cohérence sont regroupés dans le tableau ci-après. Les recommandations proposent de ne pas conclure sur un chiffre de PAPs mais sur une probabilité d’HTP en fonction de la vitesse de la fuite tricuspide et des signes indirects d’HTP. C’est sur ces bases qu’ont été définis les trois niveaux de probabilité présentés dans le tableau suivant.

**Tableau 3 :** Critères échographiques utilisés pour suspecter une hypertension pulmonaire basés sur la vitesse de la fuite tricuspide et les autres critères échographiques indirects d’après les recommandations ERS/ESC<sup>10</sup>.

	Classe de recommandation	Niveau d’évidence
HTP peu probable	<b>I</b>	<b>B</b>
VIT ≤ 2,8 m/s, PAPs ≤ 36 mmHg et absence d’autres arguments échographiques indirects d’HTP		
HTP possible	<b>Ila</b>	<b>C</b>
VIT ≤ 2,8 m/s, PAPs ≤ 36 mmHg mais présence d’autres arguments échographiques indirects d’HTP		
VIT comprise entre 2,9 – 3,4 m/s, PAPs comprise entre 37-50 mmHg et absence arguments échographiques indirects d’HTP	<b>Ila</b>	<b>C</b>
HTP très probable	<b>I</b>	<b>C</b>
VIT ≥ 3,4 m/s, PAPs ≥ 50 mmHg avec ou sans autres arguments échographiques indirects d’HTP		
L’échographie d’effort n’est pas recommandée dans le dépistage de l’HTP	<b>I</b>	<b>C</b>

HTP : hypertension pulmonaire  
VIT : vélocité maximale de la fuite tricuspide  
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

L'ETT peut aussi servir de base pour la recherche étiologique de l'HTP, après que celle-ci ait été diagnostiquée par cathétérisme cardiaque droit ou voir dès le dépistage. Il est ainsi intéressant de rechercher une cardiopathie congénitale systématique et/ou une éventuelle HTP d'origine cardiaque gauche.

Cet examen est limité par la difficulté à estimer la PAPs, surtout quand il y a une fuite tricuspide qui entraîne une difficulté d'appréciation du gradient VD-OD. On peut aussi augmenter la sensibilité de l'échographie en injectant des produits de contraste spécifiques ou simplement un sérum salé agité, cela permet de renforcer le signal doppler.

### **2.3.6 Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)**

L'imagerie par résonance magnétique est un examen qui permet une évaluation non invasive, morphologique et fonctionnelle du ventricule droit (VD). La place de l'IRM cardiaque dans la l'HTAP est grandissante. En effet, cette technique prometteuse et non invasive permet une bonne reproductibilité inter et intra-observateur. Elle permet un bon contraste et une bonne évaluation morphologique et fonctionnelle du cœur droit. Elle peut devenir la méthode de référence pour l'évaluation du cœur droit car la position rétrosternale du ventricule droit et sa morphologie sont parfois difficiles à explorer par les techniques classiques comme l'échographie.

Des études ont été réalisées pour définir des critères de normalité à l'IRM cardiaque. Ces critères sont définis comme les valeurs normales des paramètres ventriculaires droits, en fonction de la surface corporelle, de l'âge et du sexe<sup>45</sup>.

A l'IRM cardiaque, sont évalués la fonction ventriculaire droite, le volume ainsi que la morphologie du septum interventriculaire et le volume du ventricule gauche. La surcharge de pression et de volume du ventricule droit sont responsables d'un bombement du septum interventriculaire au dépend du ventricule gauche. On observe donc un septum plat dans les HTAP modérées et un septum bombé dans les formes les plus sévères. La masse ventriculaire droite est aussi appréciée car l'HTAP s'accompagne d'une hypertrophie

compensatrice de la paroi ventriculaire droite. Un épanchement péricardique peut aussi être observé, ce qui est de mauvais pronostic<sup>10</sup>.

L'IRM cardiaque permet aussi d'étudier la morphologie cardiaque, donc de détecter d'éventuelles HTAP liées aux maladies congénitales cardiaques.

### **2.3.7 Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion**

Cet examen est réalisé chez des patients susceptibles de présenter une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. C'est un examen de référence dans cette indication en raison de sa plus grande sensibilité que le scanner. Les emboles ne sont pas visualisés directement dans cette méthode. En effet, cet examen est réalisé en deux temps. Une scintigraphie pulmonaire de ventilation se fait par inhalation d'un produit de contraste radiomarqué. Une scintigraphie pulmonaire de perfusion est réalisée par injection d'un produit de contraste radiomarqué. La présence d'emboles est recherchée par comparaison entre l'examen de perfusion et l'examen de ventilation. Une zone non perfusée mais ventilée normalement correspond à une embolie pulmonaire.

### **2.3.8 Tomodensitométrie (TDM)**

Le scanner permet de visualiser en détail le parenchyme pulmonaire donc de détecter une maladie interstitielle pulmonaire ou un emphysème. Il permet aussi de détecter une maladie veino-occlusive pulmonaire ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire.

Un angioscanner peut aussi être utile pour déterminer l'accessibilité chirurgicale des emboles responsables d'une hypertension pulmonaire thrombo-embolique en vue de la réalisation d'une endartériectomie pulmonaire. Il peut aussi permettre de déterminer si l'obstruction des artères et artérioles pulmonaires est partielle ou complète. Un scanner peut aussi permettre de détecter des vascularites et des malformations artério-veineuses pulmonaires.

### **2.3.9 Echographie abdominale**

L'échographie abdominale est utile dans la détection d'une cirrhose hépatique associée ou non à une hypertension portale. Elle permet de rechercher une hypertension porto-pulmonaire.

### **2.3.10 Tests sanguins et immunologiques**

Des examens sanguins de routine biochimique et hématologique sont systématiquement réalisés. Un bilan thyroïdien, une sérologie VIH ainsi qu'un bilan hépatique sont indispensables à la recherche étiologique de l'hypertension pulmonaire.

### **2.3.11 Cathétérisme cardiaque droit**

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence dans le diagnostic de l'hypertension pulmonaire. Il est réalisé systématiquement en cas de suspicion d'HTP, pour confirmer un diagnostic, pour évaluer la sévérité, pour tester la vasoréactivité et décider de la prise en charge thérapeutique.

Le cathétérisme est une mesure invasive avec un faible pourcentage de morbi-mortalité lorsqu'il est effectué par une équipe expérimentée<sup>46</sup>. Différentes mesures sont effectuées comme les pressions artérielles pulmonaires (systolique, diastolique et moyenne), la pression auriculaire droite, la pression ventriculaire droite (diastole et systole) et la pression moyenne d'occlusion de l'artère pulmonaire (PAPO) qui reflète la pression de l'oreillette gauche. Quand la PAPO est supérieure à 15 mm Hg, c'est en faveur d'une HTP d'origine cardiaque gauche. Systématiquement les pressions au niveau des veines sus-hépatiques seront mesurées afin de démasquer un bloc porto-cave. Le cathétérisme cardiaque droit confirme le diagnostic d'HTP si la PAP est supérieure ou égale à 25 mm Hg au repos de manière persistante, sachant que la PAP moyenne est de 14 +/- 3 mm Hg<sup>10</sup>. On peut ainsi définir le type d'HTP (pré ou post-capillaire), évaluer le débit cardiaque et les résistances pulmonaires.

Le test de vasoréactivité en aïgu est réalisé afin d'identifier les patients qui pourront être placés sous inhibiteurs calciques à haute dose sur le long terme<sup>47</sup>. Pour tester la vasoréactivité, des réactifs sont utilisés localement en se focalisant sur l'absence d'effets systémiques. Le plus souvent, c'est le monoxyde d'azote (NO) qui est utilisé en raison de sa sélectivité pulmonaire et de sa rapidité d'action<sup>47</sup>. Plus rarement, l'époprosténol i.v. ou l'adénosine sont utilisés mais avec un risque accru de réaction systémique vasodilatatrice. Les inhibiteurs calciques ne sont jamais utilisés car leur durée d'action est prolongée et il y a un fort risque d'hypotension artérielle systémique. Une réponse positive à ce test est définie comme une diminution de la PAP de plus de 10 mm Hg ce qui permet à la PAP d'atteindre une valeur inférieure à 40 mm Hg avec un débit cardiaque conservé<sup>47</sup>. Souvent, les patients répondeurs sont des patients atteints d'HTAP idiopathique, et seulement la moitié des primo-répondeurs sont répondeurs sur le long terme d'où la nécessité de suivre les positifs pour répéter le cathétérisme afin d'évaluer la réponse au long cours<sup>47</sup>.

### **2.3.12 Algorithme diagnostique**

Une HTP devra être suspecté en cas de signes cliniques évocateurs retrouvés à l'examen clinique, à l'interrogatoire. Mais elle devra être suspectée lors de tableau clinique retrouvé dans un contexte familial d'HTAP, mais aussi lors d'une infection par le VIH, une cirrhose, une connectivite, une prise de toxiques ou de médicaments favorisants, des antécédents d'embolie pulmonaire, une atteinte cardiaque gauche.

Dans un premier temps, les recherches se porteront sur les causes les plus communes d'HTP, soit sur la recherche d'une HTP de groupe 2, due à une cardiopathie gauche ou d'une HTP du groupe 3, induite par hypoxie ou des causes respiratoires<sup>10</sup>. Cette recherche est basée sur la réalisation de tests non invasifs tels l'échocardiographie, les EFR, le TDM, la polysomnographie (cf. figure 1). Parfois des HTP dites « disproportionnées » sont observées lorsque les valeurs retrouvées à l'échocardiographie semblent trop élevées par rapport à la pathologie sous-jacente. Si tout est normal à cette étape ou si l'HTP paraît disproportionnée, une HTP du groupe 4 (pathologie chronique embolique) est recherchée car c'est la seule forme d'HTP curable. Pour rechercher cette cause, il faut effectuer une scintigraphie

pulmonaire ventilation/perfusion couplée à une tomодensitométrie. Les résultats de ces examens peuvent orienter sur une HTP post-embolique chronique mais aussi sur une HTP du groupe 1' (Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire). Pour confirmer ce diagnostic, il est nécessaire de réaliser une angiographie pulmonaire ainsi qu'un cathétérisme cardiaque droit. Si le diagnostic d'HTP du groupe 4 est confirmé, les examens suivants visent à déterminer la faisabilité et le risque peropératoire d'une thromboendartériectomie pulmonaire. Si les précédents examens n'aboutissent pas, des causes plus rares sont alors recherchées telles les HTP appartenant au groupe 1 ou encore plus rare au groupe 5. Pour déterminer l'étiologie, tous les examens précédemment cités vont être utilisés. Les examens biologiques orienteront vers certaines étiologies telles une connectivite, une infection par le VIH, une atteinte hépatique ou une anémie hémolytique. L'IRM cardiaque recherchera des anomalies congénitales cardiaques. La négativité de toutes ces recherches étiologiques orientera vers une HTAP d'origine idiopathique. Dans certains cas des analyses génétiques sont prescrites pour éliminer une HTAP héréditaire.

Il existe une seconde démarche diagnostique. En effet, lorsqu'un patient présente une pathologie connue comme pouvant évoluer vers une HTAP, un dépistage de l'HTAP peut être réalisé. C'est ainsi qu'un algorithme diagnostique a été défini dans les populations à risque, notamment chez les personnes porteuses du VIH, atteints de sclérodermie ou de drépanocytose<sup>10</sup>. Globalement ces algorithmes de dépistage proposent des échocardiographies régulières chez des malades symptomatiques ou non. Selon ces premiers résultats, un cathétérisme cardiaque droit est réalisé pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'HTAP.

Des algorithmes diagnostiques sont proposés dans l'HTP dans le seul but de poser un diagnostic plus précoce de la pathologie et donc de proposer une prise en charge anticipée. Dans ces algorithmes, le cathétérisme droit reste indispensable. Dans tous les cas, à la suite du diagnostic, la sévérité de l'HTP est évaluée régulièrement afin d'adapter au mieux la prise en charge des patients.

## 2.4 Evaluation de la sévérité

L'HTP est une pathologie au pronostic sombre qui sans traitement évolue vers l'insuffisance cardiaque droite puis vers le décès du patient. Elle prend place entre le diagnostic de la maladie et la mise en place du traitement. Cette évaluation est aussi nécessaire pour évaluer la réponse au traitement initial (après 3 ou 4 mois de traitement) et dans la décision de le majorer. Cela se fait par l'association de différents critères. La plupart des études à l'origine du classement en facteur de bon et de mauvais pronostic (cf. Tableau 4) ont été faites sur des patients atteints d'HTAPi.

**Tableau 4**

Principaux paramètres utilisés pour l'évaluation de la sévérité, de la stabilité et du pronostic de l'HTAP<sup>10</sup> (d'après les recommandations conjointes de l'ESC et de l'ERS)

Bon pronostic	Facteurs mesurés	Mauvais pronostic
Non	Signes cliniques d'ICD	Oui
Lent	Progression des symptômes	Rapide
Non	Syncope	Oui
I,II	Classification NYHA	III,IV
Long >500 m	Test de marche à 6 minutes	Court <300 m
Pic de consommation en O <sub>2</sub> >15mL/min/kg	Consommation d'oxygène à l'effort	Pic de consommation en O <sub>2</sub> <12mL/min/kg
Normal ou proche de la normale	Taux plasmatiques BNP et NT-proBNP	Taux élevé et en hausse
Pas d'épanchement péricardique TAPSE >2,0 cm	Paramètres échographiques	Epanchement péricardique TAPSE <1,5 cm
PAD <sup>1</sup> >8mmHg Et IC <sup>2</sup> ≥ 2,5 L/min/m <sup>2</sup>	Paramètres hémodynamiques	PAD > 15 mmHg Ou IC ≤ 2,0 L/min/m <sup>2</sup>

<sup>1</sup>PAD : pression auriculaire droite

<sup>2</sup>IC : Index Cardiaque

### **2.4.1 Paramètres cliniques, échographiques, hémodynamiques**

Les paramètres cliniques et hémodynamiques donnent tous deux des informations complémentaires sur l'évolution de la maladie.

Malgré la variabilité inter-observateur, la classification New York Heart Association (NYHA) adaptée à l'HTP par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Evian, 1998) permet une évaluation simple et reproductible de la dyspnée au cours du suivi des patients (cf. tableau 5). Les patients en classe fonctionnelle I et II de la NYHA ont un meilleur pronostic que ceux en classe fonctionnelle III ou IV<sup>48</sup>. En effet, les médianes de survie changent en fonction de la classe NYHA, elle est de 6 mois en classe IV de la NYHA, de 30 mois en classe III de la NYHA et de 72 mois pour les patients en classe I et II de la NYHA<sup>49</sup>.

**Tableau 5**

**Classification fonctionnelle des patients atteints d'hypertension pulmonaire (OMS, Evian 1998 \_  
version modifiée de la classification NYHA)**

#### **Classe I**

Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.

#### **Classe II**

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.

#### **Classe III**

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.

#### **Classe IV**

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir des symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut être présente même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

D'autres signes cliniques sont recherchés pour évaluer la sévérité de l'affection tels la présence de syncopes ou de malaises lipothymiques, les signes d'insuffisance ventriculaire droite (les plus fréquents sont l'œdème des membres inférieurs, la turgescence jugulaire, le reflux hépato-jugulaire et les hépatalgies). La présence de ces signes est de mauvais pronostic.

A l'échographie, le remodelage cardiaque droit est systématiquement recherché, c'est-à-dire que l'on recherche l'hypertrophie et la dilatation du ventricule et de l'oreillette droite. L'index cardiaque (IC) mesure la quantité de sang expulsé par chacun des ventricules par minute et par mètre carré de surface corporelle. D'autres index plus spécifiques sont recherchés comme un épanchement péricardique, la surface de l'oreillette droite indexée, l'index d'excentricité du ventricule gauche, l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE est un paramètre de fonction ventriculaire droite). Tous ces critères permettent in fine d'évaluer la fonction ventriculaire droite<sup>50,51</sup>.

Au niveau hémodynamique, différents critères sont recherchés pour évaluer la gravité : la pression auriculaire droite, le débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires, la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. La réponse positive au test de vasodilatation en aigu est un élément de bon pronostic (cf. tableau 4)<sup>52</sup>.

#### **2.4.2 Capacité à l'exercice**

La capacité à l'exercice est mesurée par le test de marche à 6 minutes. Ce test consiste à mesurer la distance réelle parcourue en 6 minutes à allure normale. C'est un test simple et facilement reproductible<sup>53</sup>. Toutefois, il est important de s'assurer au préalable de l'absence de troubles locomoteurs. La saturation en oxygène et la fréquence cardiaque sont très souvent mesurées de manière simultanée. Lorsque la saturation en oxygène diminue de 10% pendant ce test, c'est de mauvais pronostic<sup>54</sup>. Ce test a l'avantage d'être corrélé à la vie quotidienne donc il est facile de le mettre en rapport avec la classification NYHA. De plus, il n'expose pas les patients aux risques de syncope ou de malaise lipothymique.

Il est toutefois influencé par le poids, l'âge et la compliance du patient. En règle générale, un adulte en bonne santé parcourt 600m en 6 minutes. Lorsqu'un patient effectue une marche longue, c'est-à-dire plus de 500 mètres en 6 minutes, c'est de bon pronostic, à l'inverse c'est de mauvais pronostic lorsque la distance parcourue est inférieure à 300 mètres<sup>55</sup>.

### **2.4.3 Marqueurs biochimiques**

Deux marqueurs principaux sont recherchés chez les patients atteints d'HTP.

Tout d'abord, l'uricémie, lorsque son taux est élevé, c'est de mauvais pronostic<sup>56</sup>. Ensuite, sont recherchés les taux circulants des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP). Leur élévation est de mauvais pronostic. Le Brain Natriuretic Peptide (BNP) est un peptide libéré par le tissu cardiaque de manière relativement proportionnelle à la dysfonction ventriculaire droite. C'est pourquoi la persistance d'un taux plasmatique supérieure à 200 pg/ml sous traitement est un facteur de mauvais pronostic<sup>57</sup>. Le taux circulant d'autres substances est aussi corrélé à la sévérité de la maladie comme la troponine<sup>58</sup>, la natrémie<sup>59</sup> et l'endothéline-1<sup>60</sup>.

Il est recommandé de surveiller l'évolution dans un centre de référence ou de compétences.

Suite à l'évaluation de la sévérité, trois catégories de patients sont retrouvées<sup>10</sup>:

- Patients stables sans facteur de mauvais pronostic
- Patients stables avec facteurs de mauvais pronostic
- Patients instables ou dont l'état se détériore malgré le traitement

Cette réévaluation dans un centre de compétences est fondamentale pour décider d'une adaptation thérapeutique, les patients appartenant à une des 2 dernières catégories justifiant un renforcement ou une modification du traitement.

## 2.5 Suivi du patient

Le patient, une fois diagnostiqué, fait l'objet d'un suivi au niveau du centre de référence ou d'un centre de compétences. Ce suivi a pour objectif :

- de surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements prescrits si tel est le cas
- de détecter une aggravation
- de poursuivre l'éducation thérapeutique du patient.

Un premier bilan est réalisé systématiquement après 3 ou 6 mois de traitement. Ensuite un bilan détaillé est réalisé au moins une fois par an, avec des visites supplémentaires si nécessaire selon la sévérité de la maladie, si événement particulier ou complication. Ces bilans sont réalisés en consultation, hospitalisation de jour ou hospitalisation programmée de courte durée.

A chaque visite, l'interrogatoire et l'examen clinique évaluent l'état général du patient, la tolérance à l'effort avec la réalisation d'un test de marche à 6 minutes pour déterminer la classe fonctionnelle NYHA, l'état cardiorespiratoire.

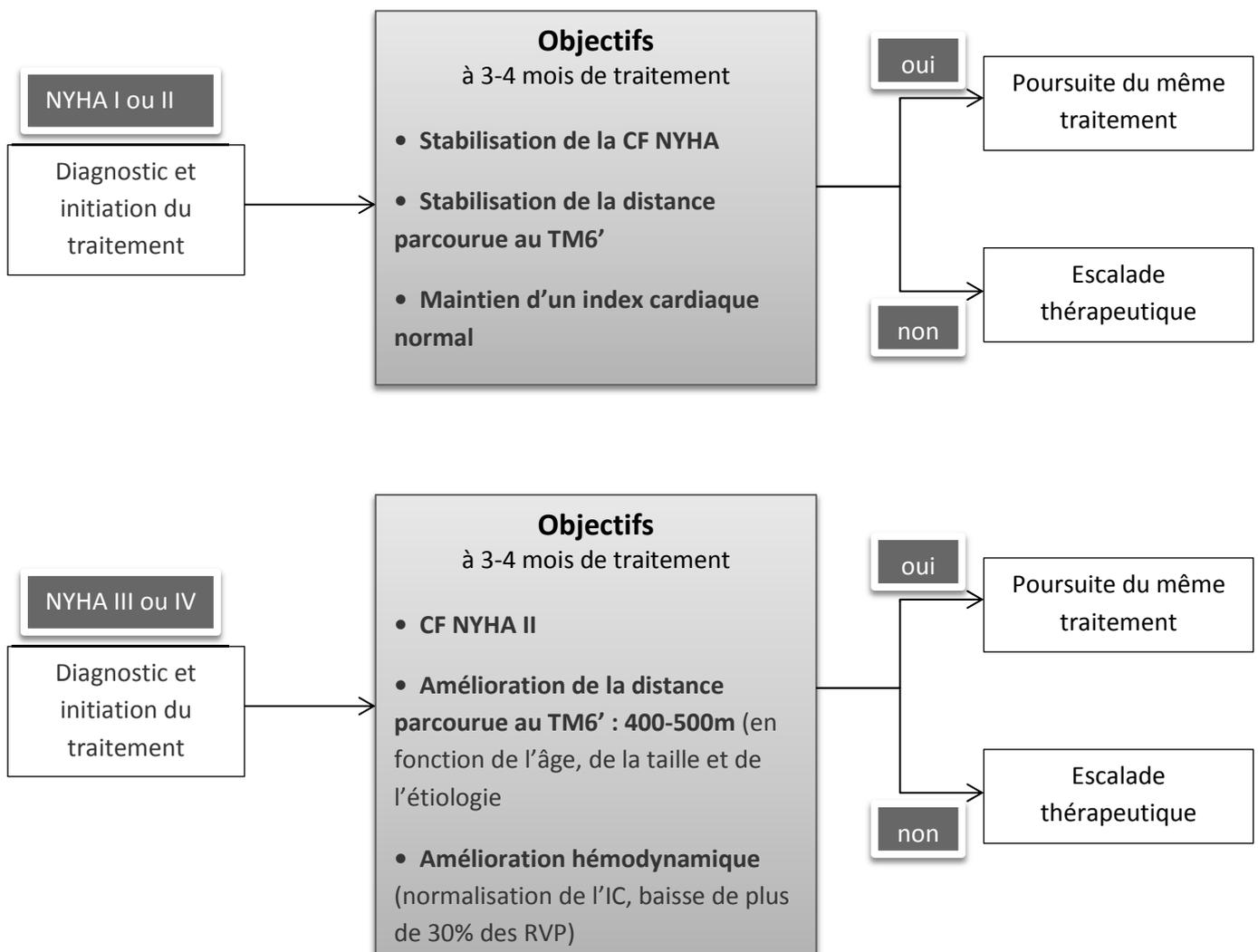
Au moins une fois par an, un cathétérisme cardiaque droit et/ou une échographie cardiaque sont réalisés pour suivre l'évolution précise de la pathologie. Par ailleurs, il est recommandé d'effectuer un cathétérisme cardiaque droit 3 à 6 mois après l'introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP et/ou avant une modification thérapeutique.

## 2.6 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique recouvre plusieurs aspects pour répondre à plusieurs objectifs généraux (cf figure 2). Tout d'abord au cœur de cette thérapeutique, l'amélioration de la qualité de vie du patient en limitant voire en atténuant ses symptômes, en augmentant son hémodynamique et sa survie. Pour pouvoir mettre en place un traitement dans l'HTAP, il est important d'éduquer le patient pour qu'il ait les moyens de comprendre et de s'impliquer dans son traitement afin d'en améliorer la compliance.

Figure 2

Objectifs thérapeutiques en fonction de la classe fonctionnelle NYHA : recommandations du Centre de Référence National de l'hypertension pulmonaire sévère.



CF : Classe fonctionnelle

### **2.6.1 Mesures générales**

Tout d'abord, il faut encourager le patient porteur d'une HTP ainsi que sa famille à se rapprocher des associations de patients telle HTAP France.

- **Hygiène de vie**

La limitation des efforts est la première mesure à expliquer au patient atteint d'HTP. En effet, tout exercice physique peut entraîner un essoufflement donc aggraver ou entraîner des symptômes type dyspnée, douleur thoracique, syncope. Il faut toutefois lutter contre la sédentarité qui entraîne une fonte musculaire et donc une perte de capacité pour le patient<sup>61</sup>. Il est donc recommandé au patient d'adapter son activité physique à ses symptômes, c'est-à-dire que le patient doit pratiquer une activité physique en évitant les efforts potentiellement dangereux.

- **Séjour en altitude**

A cause de la raréfaction de l'oxygène en altitude, il est déconseillé au patient de voyager à des altitudes supérieures à 1500–2000 m. En effet la raréfaction de l'oxygène majore l'hypoxie et donc la dyspnée, et par extension l'hypertension artérielle pulmonaire. Les voyages aériens en cabine non pressurisée sont aussi déconseillés<sup>61</sup>. Une supplémentation en oxygène peut être mise en place si le patient est en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA ou si la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 60mm Hg. Toutefois, il est recommandé de prévenir les structures médicales à proximité du lieu de villégiature.

- **Grossesse, contraception et traitement hormonal substitutif**

La grossesse est formellement contre-indiquée chez les patientes atteintes d'une HTP à cause des modifications hémodynamiques et hormonales qu'elle entraîne. Elle peut être fatale pour la mère et l'enfant après aggravation de la maladie, entraînant une majoration

de la dyspnée et surtout une décompensation cardiaque droite<sup>62</sup>. En effet près d'une femme sur 4 meurt, dans la majorité après le mois suivant l'accouchement. De plus, certains traitements mis en place dans le cadre d'une HTAP sont tératogènes (anti-vitamines K, antagonistes des récepteurs de l'endothéline), il est alors recommandé à la patiente de réaliser un test de grossesse mensuel.

La contraception est discutée au cas par cas avec la patiente, l'équipe qui prend en charge l'HTP et le service gynécologique. Une méthode de contraception est proposée aux patientes voire l'association de deux d'entre elles. Il faut à la fois trouver une méthode de contraception fiable ce qui pose le problème de l'observance, en rapport avec l'activité sexuelle de la patiente, et qui soit en adéquation avec le traitement mis en place.

La contraception œstro-progestatives peut être proposée en considérant ses effets thromboemboliques, partiellement compensés par la mise en place du traitement anticoagulant. S'il y a une contre-indication à l'utilisation de l'anticoagulant, il peut être proposé l'utilisation de progestatifs purs. Il existe une diminution de l'efficacité de la contraception hormonale par les antagonistes des récepteurs à l'endothéline comme le bosentan par induction des cytochromes hépatiques et diminution du taux circulant des œstrogènes et des progestatifs quelque soit la voie d'administration (implant, patch, pilule, anneau)<sup>63</sup>. Il faut donc conseiller une contraception mécanique lorsqu'une méthode hormonale est utilisée (implant, anneau, patch, pilule). Cela dit, l'ambrisentan ne semble pas diminuer l'efficacité de la contraception car il n'y a pas d'induction au niveau des cytochromes<sup>64</sup>.

Le dispositif intra utérin à la progestérone (Minerva®) permet de contourner les problèmes d'observance (mis en place pour 5 ans), et d'interactions car il n'y a que peu de passages dans la circulation générale, son effet étant local<sup>65</sup>.

La stérilisation chirurgicale peut être proposée. De manière systématique en cas de grossesse, une interruption (IMG ou IVG) sera préconisée.

Il n'existe pas d'étude sur les traitements hormonaux substitutifs et l'HTAP. Si les symptômes de la ménopause sont insupportables, il est possible d'associer un THS et une anticoagulation orale.

- Prévention des infections

Les patients souffrant d'HTP sont susceptibles de développer des affections respiratoires qui peuvent entraîner une aggravation de la clinique. Il est donc recommandé aux patients de se faire vacciner contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque (Pneumo 23®)<sup>10</sup>.

- Chirurgie et anesthésie

Les anesthésies et les chirurgies sont des gestes à haut risque. Chacune d'entre elles est donc discutées au sein des équipes pluridisciplinaires.

En ce qui concerne l'anesthésie, une anesthésie locorégionale type péridurale sera privilégiée à une anesthésie générale si cela est possible<sup>66</sup>.

- Suivi psychologique

Il est important qu'une équipe pluridisciplinaire apporte des informations claires au patient sur sa maladie. L'annonce de la sévérité de la maladie et la détérioration de la qualité de vie peuvent entraîner une anxiété ou une dépression. Le patient peut alors être dirigé vers un psychiatre ou un psychologue selon la sévérité de ses symptômes.

Les associations de patients ont aussi un rôle à jouer au niveau psychologique et accompagnement.

## **2.6.2 Traitements médicamenteux non spécifiques**

### **- Oxygénothérapie**

Une hypoxie provoque une augmentation de la vasoconstriction de manière réflexe, ce qui aggrave l'hypertension artérielle pulmonaire. Cela dit, la mise en place de l'oxygénothérapie est souvent liée à la symptomatologie. Elle améliore le confort de vie des patients très dyspnéiques et améliore aussi la capacité à l'effort. Aucune étude contrôlée n'a évalué l'intérêt de l'oxygénothérapie dans l'HTP<sup>61</sup>.

L'oxygénothérapie est mise en place devant une PaO<sub>2</sub> inférieure à 60 mmHg ce qui correspond à une hypoxémie sévère. La mise sous oxygène doit alors permettre au patient d'avoir une PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg au moins 15 heures par jour<sup>67</sup>. L'oxygénothérapie de déambulation (ou oxygénothérapie à l'effort) est mise en place lorsqu'il y a une désaturation supérieure à 10% ou lorsque la saturation est inférieure à 90%.

L'oxygénothérapie nocturne est possible après recherche d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil par oxymétrie nocturne et enregistrement polysomnographique. L'oxymétrie nocturne n'a pas été évaluée lorsqu'il n'y a pas d'apnée du sommeil associé<sup>43</sup>.

### **- Traitement anticoagulant**

Les arguments motivant l'introduction d'un traitement anticoagulant sont multiples. Chez les patients souffrant d'HTAP, il a été observé des anomalies de la coagulation et des pathologies thrombotiques plus fréquentes que chez le reste de la population<sup>68</sup>. A cela s'ajoute des facteurs de risques non spécifiques comme la sédentarité entraînant un débit cardiaque diminué. Des études ont suggéré qu'un traitement anticoagulant permet de diminuer la mortalité des patients, et ce, à l'époque où aucun traitement spécifique n'existait<sup>68</sup>.

Le traitement oral par anti vitaminique K à dose curative est donc proposé systématiquement aux patients lorsqu'il n'existe pas de contre-indications. L'Index normalized ratio (INR) est fixé entre 1,5 et 2,5. Il est nécessaire d'effectuer un contrôle régulier des INR, l'insuffisance ventriculaire pouvant majorer l'anticoagulation.

- Traitement diurétique

Le traitement diurétique (furosémide, spironolactone) associé à un régime hyposodé permet d'améliorer la symptomatologie de la surcharge ventriculaire droite et de diminuer la volémie. Le choix et la posologie des diurétiques sont adaptés selon la clinique<sup>61</sup>. Il est important de surveiller après l'instauration du traitement le bilan électrolytique afin de prévenir l'hypokaliémie (délétère pour le cœur) et la natrémie, et de surveiller la fonction rénale (créatininémie) afin de prévenir les insuffisances rénales aiguës dues à l'hypovolémie.

- Traitement par digitaliques

Un traitement par digitaliques peut être envisagé chez des patients développant une fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique mais leur utilisation doit être prudente en raison de l'hypoxémie retrouvée dans les formes sévères d'HTAP ainsi que l'insuffisance rénale induite par les digitaliques<sup>69</sup>. Sans oublier que les digitaliques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, il est donc difficile de les manipuler avec les traitements spécifiques.

### **2.6.3 Traitements médicamenteux « spécifiques » de l'HTAP**

Il existe des médicaments spécifiques de l'HTAP (groupe 1 de Dana Point). En effet, dans les autres groupes de la classification de Dana Point, le but est avant tout de traiter la pathologie sous-jacente qui est responsable de l'HTP.

#### **2.6.3.1 Inhibiteurs des canaux calciques**

L'utilisation dans l'HTAP pulmonaire d'inhibiteurs des canaux calciques repose sur la physiopathologie de cette maladie. Un vasodilatateur permet en effet d'augmenter le diamètre de la lumière de l'artère pulmonaire et donc de lutter contre l'hypertrophie des cellules musculaires lisses, l'hyperplasie et la vasoconstriction. Les inhibiteurs calciques à forte dose ont représenté un espoir thérapeutique au début des années 1990<sup>70</sup>. Les résultats d'une étude rétrospective démontre que ce traitement est bénéfique uniquement chez les patients répondeurs lors du test de vasodilatation en aigu, test réalisé lors du cathétérisme cardiaque droit. Chez les patients non répondeurs, il s'avère que ce traitement n'apporte rien et tendrait au contraire à aggraver la pathologie. Les principales molécules utilisées sont la nifédipine, le diltiazem et l'amlodipine avec une préférence pour les deux premières molécules. Le choix parmi ces molécules se fait en fonction du rythme cardiaque du patient avant le traitement. Lorsque le patient est en tachycardie, il faut préférer le diltiazem. Au contraire, lorsque le patient présente une bradycardie, il faut plutôt utiliser la nifédipine et l'amlodipine. Les doses moyennes utilisées sont de 120 à 240 mg pour la nifédipine, 20 mg pour l'amlodipine et de 240 à 720 mg pour le diltiazem. L'arrêt de l'augmentation des doses est souvent dû à des hypotensions et l'apparition d'œdèmes périphériques. L'efficacité du traitement est à vérifier au bout de 3 à 4 mois de thérapie et ce par un bilan incluant un cathétérisme cardiaque droit<sup>10</sup>. Lors de ces examens, si une amélioration des pressions hémodynamiques est retrouvée, le traitement peut être continué sinon il y a arrêt du traitement et mise en place d'une thérapie spécifique de l'HTAP.

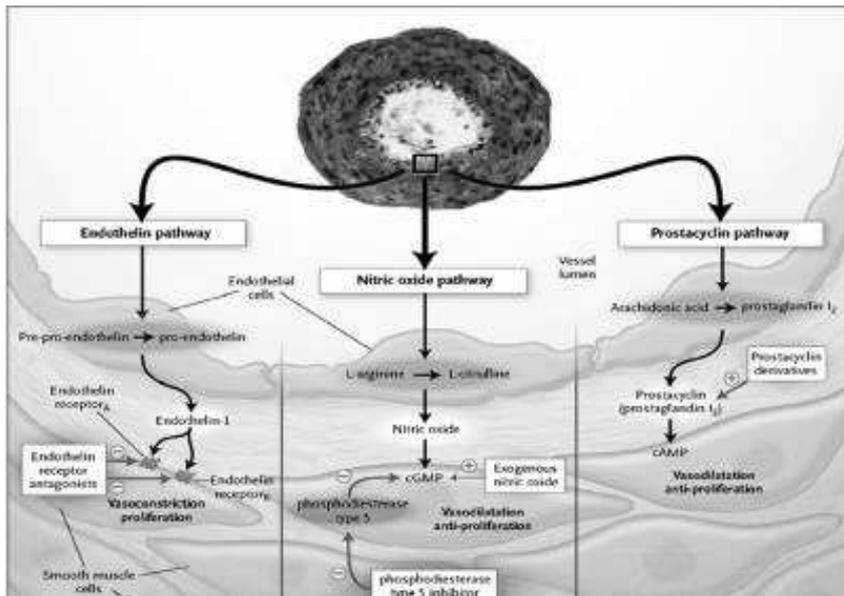


Figure 3 : Principales voies thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire

### 2.6.3.2 Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide produit par les cellules endothéliales. Il est un puissant vasoconstricteur et un facteur favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses. Cette molécule est aussi considérée comme pro-inflammatoire. L'ET-1, au vu de ses propriétés, est considérée comme majeure dans la physiopathologie de l'HTAP, tout comme, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ARE) sont devenus un axe essentiel de thérapeutique. On retrouve des taux importants d'ET-1 chez des patients souffrant d'HTAP, et ce taux est inversement proportionnel au pronostic<sup>71</sup>. Par ailleurs, les taux d'ET-1 sont aussi retrouvés en quantité élevée au niveau des artères pulmonaires. L'ET-1 est, en effet, essentiellement synthétisée par les cellules endothéliales pulmonaires sous l'effet de l'hypoxie. L'ET-1 exerce son action via deux types de récepteurs A et B, appelés ETA et ETB. Les récepteurs ETA et ETB appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G, responsable de l'activation de la phospholipase C, de l'augmentation du calcium intracellulaire (ce qui induit une vasoconstriction) et de l'activation de la protéine kinase C ce qui favorise la prolifération cellulaire des cellules musculaires lisses et des fibroblastes notamment. L'activation simultanée d'ETA et ETB au niveau des cellules musculaires lisses entraîne une action vasoconstrictrice et proliférative. Par contre, l'activation du récepteur ETB qui se situe au niveau de l'endothélium vasculaire entraîne une vasodilatation via la

libération de substances telles que l'oxyde nitrique et les prostacyclines. Les ETB participeraient aussi à la régulation apoptotique endothéliale en la limitant et à l'augmentation de la clairance de l'ET-1. Cette différenciation entre les fonctions de ces deux récepteurs est importante pour comprendre l'intérêt des antagonistes sélectifs des récepteurs à l'endothéline A. Il existe deux grands types d'ARE : le bosentan qui est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, et, l'ambrisentan et sitaxentan (ce dernier a été retiré du marché en 2011) qui sont des antagonistes dits sélectifs, ayant une action ETA prédominante in vitro. Quelque que soit la molécule utilisée, il est important de souligner l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique avec l'ensemble des médicaments de cette classe thérapeutique.

*BOSENTAN* ou *Tracleer*® C'est le premier des ARE à avoir été commercialisé, c'est un antagoniste mixte des récepteurs de l'ET-1, qui bloque à la fois l'ETA et l'ETB. L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans plusieurs essais randomisés contre placebo dans l'HTAPi, associé à une connectivite ou un à syndrome d'Eisenmenger<sup>72,73</sup>. Les principaux critères de l'étude étaient améliorés sous bosentan comme le test de marche à 6 minutes ( TM6'), la classe NYHA, les paramètres hémodynamiques et échocardiographiques et le délai de survenue d'une dégradation clinique (décès, transplantation ou modification du traitement) chez des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA. Depuis des études réalisées sur des patients en classe II de la NYHA ont démontrées une amélioration hémodynamique et un allongement du délai de survenue d'une dégradation clinique<sup>74</sup>. L'évaluation à long terme est en faveur d'une amélioration de la survie sous bosentan par rapport à la survie théorique<sup>75</sup>. Ce médicament est administré par voie orale à raison de deux comprimés par jour répartis en deux prises. La posologie initiale est de 62,5 mg deux fois par jour le premier mois, doublés par la suite. Dans certaines conditions, le traitement peut éventuellement être doublée à 250mg deux fois par jour. Ce médicament peut entraîner une cytolysé hépatique réversible à l'arrêt du traitement ou après une diminution du traitement d'où une surveillance régulière des enzymes hépatiques<sup>76</sup>. Le bosentan est métabolisé par le cytochrome P450, il convient donc de faire attention à tout médicament à marge thérapeutique étroite fréquemment retrouvé dans le traitement de l'HTAP comme les

anticoagulants oraux, les oestro-progestatifs. De plus, il a été retrouvé des effets tératogènes chez l'animal traité par bosentan.

*AMBRISENTAN* ou *Volibris*<sup>®</sup> En France, l'ambrisentan est disponible depuis février 2009 dans la prise en charge de l'HTAP de classe fonctionnelle II et III de la NYHA. L'ambrisentan est un antagoniste sélectif de l'ET-1 avec une affinité pour le récepteur à l'ETA environ 4000 fois plus élevée que pour l'ERB. Ceci permet de bloquer les effets délétères que l'activation des ETA entraîne tout en conservant l'effet bénéfique de l'activation des ETB. L'efficacité de l'ambrisentan dans l'HTAP a été évaluée dans plusieurs essais cliniques avec comme principal critère d'évaluation la distance parcourue au TM6 (distance parcourue au test de marche à 6 minutes)<sup>77 78</sup>. Ont été relevés comme autres critères : une amélioration de la classe fonctionnelle, de la PAPm, ainsi qu'une diminution de l'aggravation clinique (tels la survenue d'un décès, d'une hospitalisation, l'augmentation du traitement diurétique ou le recours à un autre médicament spécifique de l'HTAP). L'ambrisentan est disponible en deux dosages 5 et 10mg et s'administre à raison d'une prise quotidienne car la demi-vie d'élimination de cette molécule chez les patients atteints d'HTAP est d'environ 15 heures. Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux. La fréquence des cytolyses hépatiques est moins élevée qu'avec les autres médicaments de cette classe thérapeutique<sup>79</sup>. Cela dit, des œdèmes périphériques par rétention hydrosodée ont été observés avec une fréquence plus élevée qu'avec les autres antagonistes des récepteurs à l'endothéline.

*SITAXENTAN* ou *Thélin*<sup>®</sup> Cette molécule est la plus sélective vis-à-vis du récepteur A de l'ET-1 avec une affinité 6 500 fois supérieure que pour le récepteur B de l'ET-1. Mise sur le marché en 2007 en France, avec une contre-indication en cas d'atteinte hépatique légère à sévère (classification de Child-Pugh A-C, cf annexe 2), elle a été retirée du marché en décembre 2010 en raison d'atteinte hépatique sévère et irréversible, fatale à 3 personnes dans le monde.

*MACICENTAN* ou *Opsumit* Cette molécule est antagoniste des récepteurs ETA et ETB avec une affinité 100 fois supérieure pour le récepteur ETA. Elle n'a pas été testée chez les patients insuffisants hépatiques. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique

sévère et n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée. La posologie est de 10mg en une prise quotidienne. Cette molécule n'est commercialisée que depuis fin 2014, elle ne fait donc pas partie de l'arsenal thérapeutique de septembre 2008 à novembre 2011

### **2.6.3.3 Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5**

Au niveau des cellules contractiles des artères pulmonaires, trois types de phosphodiésterases sont retrouvés : des phosphodiésterases de type 3, 4 et 5. La phosphodiésterase de type 5 (PDE-5) est une enzyme importante de la voie du monoxyde d'azote qui permet de régir les phénomènes de vasoconstriction/vasodilatation au niveau des vaisseaux pulmonaires. En effet, cette enzyme est responsable de la dégradation de la GMPc. En situation normale, le NO stimule la dilatation artérielle tandis que la PDE-5 la freine. L'inhibition de la PDE-5 va donc entraîner une vasodilatation de l'artère pulmonaire et ce, en augmentant la concentration intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette augmentation de GMPc intracellulaire permet aussi une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses<sup>80</sup>. Il existe deux molécules dans cette classe thérapeutique le sildenafil et le tadalafil. Elles sont toutes deux administrées par voie orale et n'ont pas d'effets secondaires hépatiques contrairement aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Les effets secondaires de cette classe thérapeutique sont surtout dus à la vasodilatation (épistaxis, flush, migraine). Ils sont assez similaires pour les deux molécules de la classe thérapeutique.

*SILDENAFIL* ou *Revatio*<sup>®</sup>                      Revatio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle II et III de la NYHA selon la classification de l'OMS afin d'améliorer la capacité à l'effort. Le sildenafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la PDE-5. Le sildenafil accroît donc la GMPc présente au sein des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse vasculaire. L'efficacité du sildenafil a été prouvée après 12 semaines de traitement sur notamment le périmètre de marche à 6 minutes prouvant donc une

amélioration de la capacité à l'effort<sup>81</sup>. Le sildénafil est administré par voie orale à raison de 20 mg 3 fois par jour car la demi vie d'élimination du sildénafil dans l'organisme est de 4-5 heures. Il existe maintenant une forme injectable qui peut être utilisée dans des situations cliniques où la voie orale est impossible telle que des troubles gastro-intestinaux aigus, une malabsorption liée aux complications d'une connectivite, ou encore un contexte opératoire. Au niveau des interactions, il faut souligner qu'il existe une interaction médicamenteuse entre le sildénafil et les antiprotéases utilisées fréquemment dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Interaction importante notamment dans les HTAP couplées aux VIH (classification 1.4.2 de Dana Point), elle est due au fait que le sildénafil est le substrat du cytochrome 3A4. Si c'est deux classes thérapeutiques sont associées, une augmentation de la concentration de sildénafil est retrouvée nécessitant un ajustement de la dose de sildénafil. Le sildénafil est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classification de Child-Pugh C) et ce, à cause de l'absence de données sur sa sécurité d'emploi dans cette situation.

TADALAFIL ou Adcirca® L'efficacité du traitement a été prouvée après 16 semaines de traitement. Il a été retrouvé une amélioration du test de marche à 6 minutes ainsi qu'un effet bénéfique sur le délai avant aggravation clinique et la qualité de vie des patients<sup>82</sup>. En revanche, il n'a pas été montré une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA sous traitement. On retrouve le même type d'effets secondaires que pour le sildénafil mais pas d'interactions entre le tadalafil et les antiprotéases.

#### **2.6.3.4 Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble**

D'autres moyens de réguler la voie de signalisation du NO sont apparus sur le marché en novembre 2014 dans le traitement de l'HTAP notamment le Riociguat (ADEMPAS®) représentant une nouvelle classe thérapeutique<sup>83</sup>. Cette molécule entraîne une augmentation de la synthèse de GMPc par la stimulation directe de la guanylate cyclase (GCs), enzyme présente au niveau du système cardiovasculaire. Une étude ouverte

multicentrique a démontré un effet bénéfique sur les symptômes, la classe fonctionnelle NYHA, le TM6 et les données hémodynamiques chez des patients atteints d'HTAP ou d'hypertension pulmonaire post-embolique. Une étude de phase III est actuellement en cours dans l'HTAP idiopathique. Elle est indiquée dans l'HTAPi et dans l'HTP thromboembolique chronique. La posologie est de 3 comprimés par jour.

### **2.6.3.5 Prostacycline et analogues**

La prostacycline ( $PGI_2$ ) est le principal dérivé de l'acide arachidonique, elle est produite par les cellules endothéliales au niveau de l'endothélium vasculaire. Cette  $PGI_2$  entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire et une inhibition de l'agrégation plaquettaire car elle augmente la concentration intracellulaire d'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC). En plus, les dérivés de la  $PGI_2$  ont une propriété très importante dans le traitement de l'HTAP, un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses ce qui permet d'augmenter la lumière au niveau de l'artère pulmonaire.

*EPOPROSTENOL* ou *Flolan*® La  $PGI_2$  intraveineuse ou epoprostenol est utilisée depuis les années 1980 dans le traitement de l'HTAP. La  $PGI_2$  possède une très courte demi-vie de l'ordre de 3 minutes d'où la nécessité d'une administration par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe reliée à un cathéter sous clavier tunellisé. Le traitement par epoprostenol est indiqué pour améliorer la symptomatologie des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA (augmentation du TM6', données hémodynamiques), c'est aussi le seul traitement qui a prouvé sa capacité à augmenter la survie chez des patients atteints d'HTAP<sup>84</sup>. Ce traitement a aussi prouvé son efficacité à long terme<sup>85</sup>. Le bénéfice apporté est immense mais cette thérapeutique est complexe, inconfortable et coûteuse. Il existe des effets secondaires en lien avec la molécule type douleurs des mâchoires, céphalées, diarrhées, ... mais les complications les plus sévères sont liées à son mode d'administration (thromboses et infection)<sup>84 85</sup>. De plus, le dysfonctionnement ou l'arrêt définitif de la pompe peuvent aggraver très rapidement l'HTAP et se révéler mortelle. Le traitement est mis en place au niveau hospitalier tant pour ajuster la dose active que pour

éduquer la patient à la pompe, aux règles d'asepsie et au changement de cassette. La dose active se trouve le plus généralement entre 20 et 40ng/kg/min<sup>86</sup>. La cassette se change toutes les 12 heures, le produit n'étant pas stable plus de 8 heures à température ambiante. Le site HTAP France répertorie les règles de base à respecter sous traitement par epoprostenol. Ce traitement est toutefois contre-indiqué chez les patients souffrant de maladie veino-occlusive ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire. Ce médicament reste le traitement de référence dans les formes les plus sévères de la maladie, et ce, même en attente de transplantation<sup>10</sup>.

#### *ANALOGUES STABLES DE PROSTACYCLINES*

Les contraintes liées à la mise en place d'un cathéter veineux central ont justifié le développement d'analogues de prostacyclines développés sous d'autres formes :

- *TREPROSTINIL* ou *Remodulin*<sup>®</sup> Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline dont la demi-vie est plus longue (2 à 4 heures) ce qui permet une administration en continu par voie sous cutanée à l'aide d'une mini pompe semblable à celle utilisée dans l'administration de l'insuline. Le plus souvent la dose active se situe entre 20 et 80 ng/kg/min<sup>87</sup> Le principal effet délétère de ce traitement est l'apparition de rougeurs et de douleurs au site d'injection qui parfois sont un facteur limitant à l'augmentation des doses et conduisent à l'arrêt du traitement. L'impact sur la capacité à l'effort et même sur la survie reste néanmoins encourageant<sup>87</sup>.
  
- *ILOPROST* ou *Ventavis*<sup>®</sup> l'iloprost est un analogue stable de prostacyclines qui peut être administré par voie inhalée. La voie inhalée paraît intéressante dans l'HTAP car théoriquement, elle permet une thérapie plus ciblée au niveau pulmonaire, diminuant potentiellement les effets systémiques. Cette thérapeutique est administrée à l'aide d'un système produisant des particules d'un diamètre de 0,5 à 3  $\mu\text{m}$ <sup>88</sup>. La courte durée d'action nécessite son principal inconvénient car il nécessite 6 à 9 administrations par jour . La toux et les effets secondaires liés à la vasodilatation

sont les principaux effets secondaires retrouvés. L'iloprost est indiqué dans le traitement des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA<sup>10</sup>.

La recherche au niveau de la voie de signalisation de la prostacycline se tourne maintenant vers une prostacycline administrable par voie orale, ou, plus récemment, vers la recherche d'une molécule qui serait capable de stimuler directement les récepteurs à l'aide d'un agoniste le NS-304 (sélexipag).

### **2.6.3.6 Traitement combiné**

Les traitements combinés consistent à associer plusieurs molécules ayant des mécanismes d'action différents (IPDE-5, ERA, prostacyclines) ce qui permet en théorie, une synergie d'action et ce, sans augmentation des effets secondaires. Jusqu'alors, il n'existe que peu d'études sur la balance bénéfique/risque de ce type d'association. Les premières disponibles sont rassurantes à l'égard de ces associations<sup>89,90,91</sup>. Elles apportent une augmentation de la qualité de vie des patients et notamment du périmètre de marche et aussi une augmentation du temps avant dégradation clinique. Ces études ont permis de montrer une interaction médicamenteuse entre le sildénafil et de le bosentan, tous deux substrats du cytochrome 3A4. Il y a une augmentation de la concentration plasmatique du bosentan et une diminution de celle du sildénafil. Cette interaction n'a pas été constatée entre le sildénafil et les autres ARE.

L'association de deux thérapies spécifiques de l'HTAP est souvent nécessaire en cas de non réponse de patients sous monothérapie<sup>10</sup>. Elle nécessite toutefois d'être instaurée dans un centre spécialisé. Il reste néanmoins des questions en suspens, notamment le choix de la combinaison thérapeutique et le moment optimal à laquelle la débiter.

Un algorithme présentant la prise en charge thérapeutique actuelle des HTAP est disponible sur la figure suivante (figure 4).

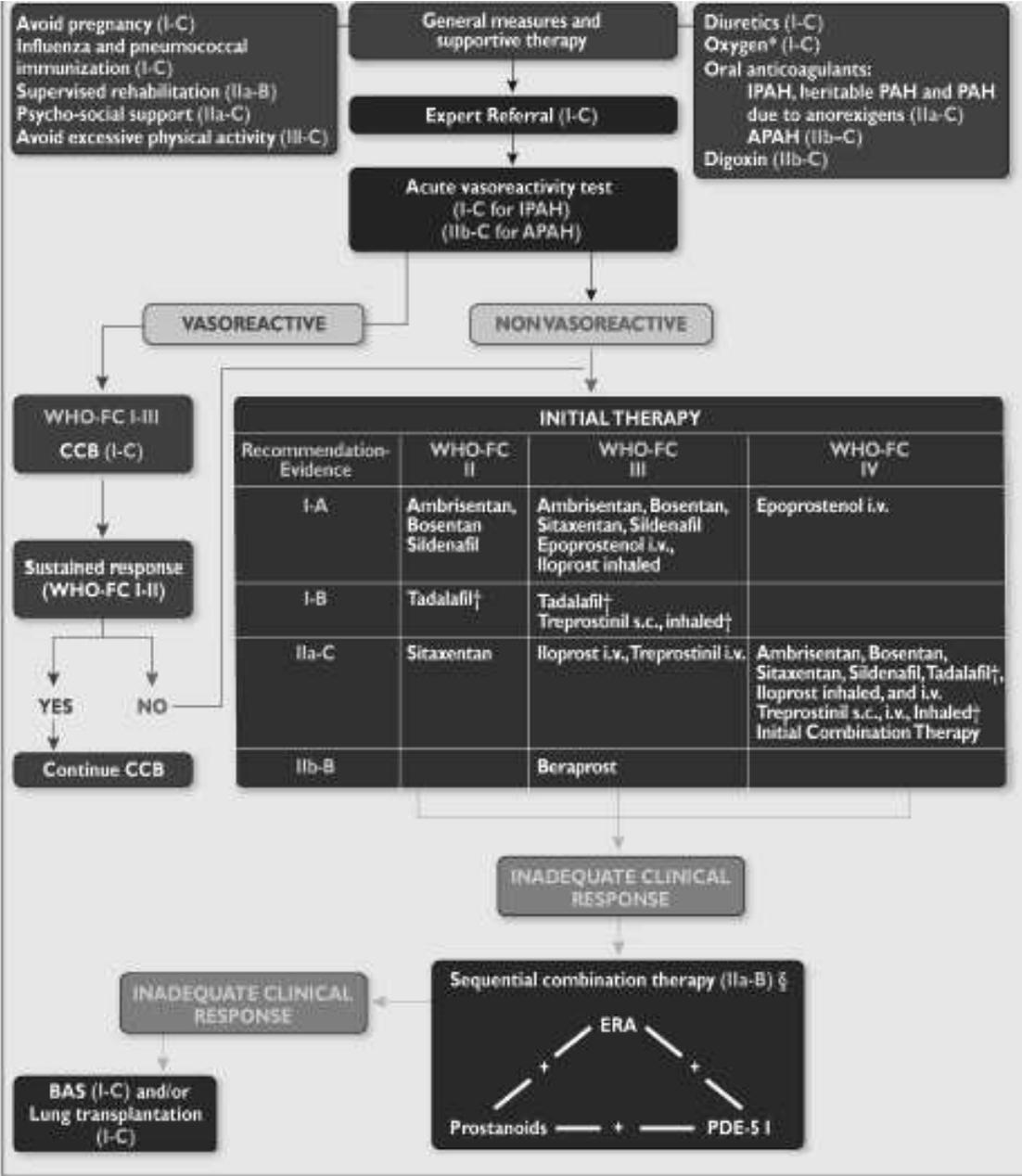


Figure 4 : Algorithme de traitement de l’HTAP d’après les recommandations conjointes ERS/ESC<sup>10</sup>

### **2.6.3.7 Atrioseptotomie**

Un meilleur pronostic a été remarqué chez des patients présentant un shunt droit-gauche<sup>92</sup> (secondaire à une malformation congénitale ou à la persistance d'un foramen ovale) et, ce, par une diminution de la pression auriculaire droite, une augmentation du débit systémique et à plus long terme une diminution de l'hypertrophie ventriculaire droite. L'atrioseptomie consiste donc à créer une communication intracardiaque au niveau auriculaire afin de diminuer le volume du cœur droit, ce volume étant en lien direct avec les symptômes et le pronostic. Malgré la désaturation artérielle en oxygène induite par le shunt, le transport de l'oxygène est amélioré<sup>93</sup>. Cette technique n'a jamais fait l'objet d'étude mais sur un plan pratique, il existe une mortalité péri-opératoire de l'ordre de 14%. Cette technique est contre-indiquée chez des personnes dont la saturation est inférieure à 80% avant l'opération. Cette opération est réalisée uniquement dans des centres possédant une grande expérience. Cette intervention est réalisée chez des personnes en attente de transplantation qui continuent à se dégrader sur le plan clinique malgré un traitement médical maximal<sup>94</sup>.

### **2.6.3.8 Transplantation**

La transplantation constitue l'ultime recours chez des patients de moins de 60 ans insuffisamment amélioré malgré un traitement médical maximal<sup>10</sup>. Actuellement, sont réalisées des transplantations bipulmonaire ou cardio-pulmonaire. La survie à 5 ans après une transplantation est de 45 à 50%<sup>95</sup>. Le manque de donneur fait qu'un grand nombre de patients atteints d'HTAP meurt après leur inscription sur la liste de greffes, d'où l'importance de déterminer le moment optimal d'inscription sur la liste.

## **2.6.4 Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse dans l'HTP, émises par les sociétés européennes de Cardiologie et de Pneumologie**

La première approche à la découverte d'une HTAP est la mise en place des mesures générales, plus ou moins un traitement adjuvant spécifique de l'HTAP au niveau des centres de compétence ou de références.

### **2.6.4.1 Objectifs thérapeutiques**

Idéalement, les objectifs thérapeutiques devraient correspondre à l'obtention sous traitement spécifique d'un état clinique stable et satisfaisant répondant à la plupart des critères fonctionnels et hémodynamiques de bon pronostic.

Les objectifs thérapeutiques sont néanmoins différents selon la classification fonctionnelle NYHA retrouvée à l'initiation du traitement (cf. figure 2). Lorsque les patients se trouvent en classe I ou II de la NYHA, les objectifs à 3-4 mois de traitement vont être la stabilisation de la classe fonctionnelle NYHA, la stabilisation de la distance parcourue au TM6' et le maintien d'un index cardiaque normal. Lorsque les patients se trouvent en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, les objectifs à 3-4 mois de traitement vont être d'atteindre une classe II de NYHA (donc une amélioration de la dyspnée), l'amélioration de la distance au TM6' : 400-500m (en fonction de l'âge, de la taille et de l'étiologie) et l'amélioration hémodynamique : normalisation de l'index cardiaque, baisse de plus de 30% des résistances vasculaires pulmonaires.

Si les objectifs thérapeutiques sont atteints, la poursuite du traitement est conseillée sinon un renforcement du traitement spécifique de l'HTAP doit être discuté.

#### 2.6.4.2 Mise en place de la thérapeutique

La première approche à la découverte d'une HTAP est la mise en place des mesures générales, plus ou moins un traitement adjuvant spécifique de l'HTAP au niveau des centres de compétence ou de références<sup>10</sup>.

L'algorithme de traitement de l'HTAP présenté dans les dernières recommandations ESC/ERS 2009 (cf. figure 4), présente des traitements ayant été évalués principalement dans l'HTAP idiopathique, l'HTAP héritable et dans les HTAP associées aux connectivites ou aux anorexigènes. Une extrapolation de ces traitements aux autres types d'HTAP est donc possible au cas par cas avec prudence.

Les patients répondeurs au test de vasodilatation en aigu ont une baisse de la PAPm d'au moins 10 mm Hg et aboutissant à un niveau inférieur à 40 mm Hg<sup>71</sup>, associé à un débit cardiaque conservé. Les substances utilisées sont des agents de courte demi-vie comme l'époprosténol IV, l'adénosine IV et le NO inhalé. Les patients susceptibles d'être répondeurs sont plus souvent des patients qui présentent une HTAP idiopathique, HTAP héritable ou une HTAP associée à la prise d'anorexigènes<sup>10</sup>.

Donc chez les patients répondeurs, le traitement par vasodilatateur est mis en place comme précédemment décrit et il est évalué au bout de 3-4 mois de traitement. Si la réponse au traitement est satisfaisante, la poursuite du traitement est indiquée. Si ce n'est pas le cas et que le patient est en stade II, un ARE ou un IPDE-5 est mis en place.

Chez les patients non répondeurs au test de vasodilatation en aigu, en classe fonctionnelle II de la NYHA, un traitement par ARE ou IPDE-5 est mis en place.

Chez les patients non répondeurs, en classe fonctionnelle III, il y a mise en place d'un traitement par ARE, IPDE-5 ou prostacyclines et analogues.

Dans ces deux cas de figures, il n'y a pas de recommandations sur la première molécule à prescrire. Ce qui guide ce choix est le patient, la voie d'administration, le profil d'effets secondaires ainsi que l'expérience du praticien. Certains centres de prise en charge proposent la mise en place de l'époprosténol IV en classe fonctionnelle III de la NYHA à cause de l'impact positif sur la survie.

Chez les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA, l'administration intraveineuse continue d'époprosténol est recommandée car il a un impact positif sur la survie des patients. Les analogues de la prostacycline sont indiqués dans ce même cas dans d'autres pays tels les USA et l'Australie mais pas en Europe pour l'instant. Aux États-Unis, le bosentan et le sildénafil sont un traitement de seconde ligne chez des patients à un stade avancé de la maladie. On peut aussi considérer l'association de traitement dans cette même indication.

En cas de réponse insuffisante, quelle que soit la classe fonctionnelle NYHA, il faut considérer une association de traitement :

- soit un IPDE-5 associé à un ARE,
- soit un IPDE-5 associé à une prostacycline ou analogues,
- soit ARE et prostacyclines ou analogues.

Il peut aussi être mis en place une trithérapie associant un IPDE-5, un ARE et un analogue de la prostacycline, et ce, au sein d'un centre de compétences.

L'atrioseptotomie et la transplantation sont envisagées lorsque malgré un traitement médical optimal, les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

### **2.6.4.3 Suivi du patient**

Le suivi des patients n'a jamais fait l'objet d'un consensus. Toutefois, les dernières recommandations proposent un suivi tous les trois à six mois<sup>10</sup>. Ce suivi comporte a minima : une évaluation clinique, un ECG, un test de marche à 6 minutes (plus ou moins une épreuve d'effort cardio-respiratoire), une échographie cardiaque et un cathétérisme cardiaque droit. Cela dit, un cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé à l'instauration du traitement, trois à quatre mois après chaque modification de traitement et en cas d'aggravation clinique<sup>10</sup>. Il existe toutefois deux stratégies, une qui s'appuie sur l'évolution clinique du patient notamment en évaluant la classe NYHA et les signes d'insuffisance ventriculaire droite; l'autre consiste à évaluer les patients sur des objectifs thérapeutiques à atteindre décrits ci-dessus (cf. figure 4). Pour se faire, les examens réalisés ainsi que leur fréquence sont prévus

dans le suivi des patients. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, un renforcement thérapeutique est envisagé.

La réalisation du cathétérisme droit se fait de manière différente d'un centre à un autre, s'il y a une aggravation clinique, à la suite d'un changement de traitement ou encore de manière systématique (une fois par an).

Au niveau national, le centre de références préconise un cathétérisme cardiaque droit<sup>10</sup> :

- avant la mise en route d'un traitement ou avant toute modification thérapeutique,
- trois à quatre mois après toute modification thérapeutique,
- en cas d'aggravation clinique,
- une fois par an de façon systématique si l'état du patient le permet.

### **3 Etude de la prise en charge thérapeutique des patients inclus dans le registre du centre de compétences de Rouen par rapport aux dernières recommandations des Sociétés de Cardiologie et de Pneumologie**

#### **3.1 Introduction**

L'HTAP est une maladie rare qui entre dans le Plan National Maladies Rares (PNMR). Une maladie est dite rare quand elle touche moins de 30 000 personnes sur le territoire français. Le PNMR a pour but d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge d'une maladie rare. Les maladies rares sont des pathologies qui, ne touchant qu'une faible partie de la population, ne sont que peu suivies d'un point de vue épidémiologique et restent donc mal connues du grand public mais aussi des professionnels de santé. C'est pour cela qu'un centre de référence ainsi qu'un réseau de centre de compétences ont été désignés. Dans le cas de l'HTAP, le centre de référence se trouve à l'hôpital Bicêtre (Kremlin-Bicêtre), avec comme coordinateur le Pr Gérard Simonneau.

Le centre de référence a pour mission à travers toute la France, d'améliorer l'accès au diagnostic, d'élaborer un guide sur le traitement de l'HTAP mais a aussi comme mission d'identifier des correspondants ville-hôpital pour permettre le suivi au-delà du centre de compétences. Les 22 centres de compétences assurent un maillage territorial avec des structures adaptées à la prise en charge des pathologies avec des professionnels de santé experts dans l'HTAP. Ces derniers ont pour vocation d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile et de participer à l'ensemble des missions des centres de référence. Le centre de compétences a pour rôle de :

- réaliser le diagnostic initial,
- de réaliser la prescription initiale de traitements spécifiques de l'HTAP,
- assurer le suivi des patients à 3 ou 4 mois après l'instauration du traitement et ensuite au minimum 1 fois par an,
- être l'interlocuteur des médecins traitants hospitaliers ou libéraux et l'association de malade.

C'est à ce titre que le centre de compétences alimente un registre propre qui est le reflet de la pathologie au niveau régional, en terme d'épidémiologie, de prise en charge

thérapeutique et de suivi du patient. Ce registre permet ensuite d'alimenter le registre national de l'HTAP qui recense tous les cas d'HTAP détectés sur le territoire français.

Les disciplines concernées par la prise en charge de l'HTAP au niveau du centre de compétences du CHU Hôpitaux de Rouen sont la cardiologie (Pr Fabrice Bauer), la pneumologie (Dr Catherine Viacroze, Dr Stéphane Dominique, Dr Bouchra Lamia, Dr Jean François Muir), la médecine interne et la pédiatrie (Dr Isabelle Durand, Dr Elise Barre). Ces praticiens ont été formés par le centre de référence ou ont acquis une expérience reconnue dans ce domaine. Pour être reconnu centre de compétences, le CHU Hôpitaux de Rouen doit :

- avoir un recrutement minimum de 10 patients par an,
- disposer du matériel nécessaire au diagnostic et au suivi des patients HTAP, c'est-à-dire, une salle de cathétérisme, un laboratoire d'échographie cardiaque (au repos et à l'effort), un laboratoire d'explorations fonctionnelles et tests d'effort, une imagerie de la vascularisation pulmonaire avec scintigraphie, un angioscanner (multibarrette),
- un accès à une unité de soins intensifs ou de réanimation pneumologique<sup>96</sup>.

C'est donc dans ce contexte que nous allons étudier le registre des patients atteints d'HTP au sein du CHU de Rouen au mois de novembre 2011 et plus précisément la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Le centre de référence de Rouen a donc pour première mission de poser le diagnostic de l'HTAP. Une fois ce diagnostic posé, le patient est pris en charge selon les recommandations actuelles qui sont les recommandations conjointes de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS) publiées en 2009<sup>10</sup>. Tout d'abord les mesures générales sont mises en place pour tous les patients diagnostiqués, comme décrit dans la première partie. Ces recommandations stipulent en outre que lors du cathétérisme cardiaque, un test de vasoréactivité en aigu doit être pratiqué. S'il est positif, le patient est

placé sous traitement par inhibiteur calcique aux doses maximales tolérées. Dans le cas où le test s'avère négatif, le choix du traitement initial dépend de l'expérience de l'équipe médicale prenant en charge le patient, de l'état clinique du patient ainsi que de ses préférences, en l'absence de données comparant les différents traitements en première intention. Toutefois, la plupart des experts préconisent l'époprosténol en injection intraveineuse continue pour les HTAP les plus sévères de classe fonctionnelle IV de la NYHA. La mise en place de l'époprosténol peut se faire seule ou en association d'emblée avec un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE-5) et/ou un antagoniste des récepteurs à l'endothéline (ARE). Pour les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA, les recommandations sont de débiter la mise en place du traitement par une monothérapie par un IPDE-5, un ARE ou une prostacycline. Ensuite, pour les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA, les experts préconisent la mise en place d'une monothérapie par un IPDE-5 ou un ARE. Quel que soit la classe fonctionnelle, une évaluation du traitement doit être faite à 3 ou 4 mois de la mise en place du traitement initial et un traitement combiné doit être proposé si le traitement initial s'avère insuffisant (cf. figure 4)

## 3.2 Population

### 3.2.1 Registre

Les données présentées ci-après correspondent aux données recueillies au sein du centre de compétences de l'HTAP de Rouen. Les services concernés par le registre de l'HTAP au niveau du CHU de Rouen sont les services de cardiologie, de pneumologie, de médecine interne et de pédiatrie, 4 services dans lesquels des patients d'HTAP sont susceptibles d'être dirigés ou dans lesquels un diagnostic d'HTAP peut être posé. Les patients inclus dans ce registre l'ont été à la suite d'un diagnostic d'HTAP et sur demande des médecins référents au niveau du centre de compétence de Rouen, soit Pr Bauer, cardiologue, et Dr Catherine Viacroze, Dr Stéphane Dominique, Dr Bouchra Lamia, Dr Jean François Muir, pneumologues et Dr Isabelle Durand et Dr Elise Barre, cardio-pédiatres. Les patients ont alors été inscrits au niveau du registre national de l'HTAP et au niveau du registre de Rouen et, ce, par Mme Charlotte Vallet. Les données présentées font état du registre tel qu'il était au mois de novembre 2011.

Le recrutement des patients s'effectue devant une dyspnée d'effort inexplicée au terme d'un bilan standard, associée ou non à des lipothymies et/ou à des signes d'insuffisance cardiaque droite ou survenant dans une population connue pour être à risque de développer une HTAP (sclérodémie, prise d'anorexigènes, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, cas familial d'HTAP). Le diagnostic est suspecté par l'échographie cardiaque et confirmé par le cathétérisme cardiaque droit. La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit pour que l'HTP soit confirmée doit être supérieure ou égale à 25 mmHg. La PAPm d'un sujet non atteint d'HTP est en moyenne de 14 +/- 3 mmHg avec une limite supérieure fixée à 20 mmHg. L'étiologie de la pathologie est recherchée (cf. figure 1) et la sévérité est ensuite évaluée sur l'analyse de données cliniques (classe fonctionnelle NYHA, test de marche à 6 minutes) et hémodynamiques. C'est avec l'ensemble de ces données que la prise en charge thérapeutique va être mise en place.

### **3.2.1.1 Présentation**

Les patients sont tout d'abord classés en 5 classes selon le classement Dana Point, c'est-à-dire, selon l'étiologie de leur pathologie. Ces 5 classes sont ensuite subdivisées en sous classes selon la gravité de la pathologie. Pour se faire, le classement NYHA a servi de référence. En ce qui concerne les données démographiques, on trouve dans ce tableau, le sexe des personnes, les dates auxquelles elles ont été incluses dans le registre, ce qui correspond à la date à laquelle a été découverte leur pathologie. Leur âge à la date du registre (en novembre 2011) a aussi été mentionné. Les autres données essentielles retrouvées dans le registre sont la mise en place d'un traitement, si c'est une monothérapie, bithérapie, trithérapie et la ou les molécule(s) utilisée(s). En ce qui concerne les traitements généraux (c'est-à-dire non spécifiques), aucune information n'est présentée dans ce tableau car ces traitements sont systématiquement discutés et mis en place dès la découverte de la pathologie et, ce, pour chaque patient. Il n'y a donc pas lieu de les présenter ici.

### **3.2.1.2 Recueil de données**

C'est à partir de certaines de ces données que l'on va pouvoir étudier la prise en charge des patients atteints d'HTP au sein du CHU de Rouen.

Les données recueillies au sein du registre sont :

- l'identité du patient,
- la date de naissance,
- la date du bilan initial qui correspond à la date d'inclusion dans le registre,
- la classification DanaPoint,
- la classe NYHA lors du bilan initial,
- les pathologies associées et les antécédents,
- la présence d'une fibrillation auriculaire et d'un rythme sinusal,
- la fréquence cardiaque,

- la présence d'un bloc de conduction : bloc de branche droit ou bloc de branche gauche,
- les dates de suivi ainsi que la date de réalisation des cathétérismes ,
- la dernière date de cathétérisme,
- les traitements mis en place (molécules et posologie) avec la date de leur introduction et les changements de traitement avec un commentaire sur la cause du changement de classe thérapeutique,
- la date de décès.

### 3.3 Résultats

#### 3.3.1 Ensemble du registre

##### 3.3.1.1 âge

En novembre 2011, 139 patients ont été inclus dans le registre au sein du centre de compétences du CHU Hôpitaux de Rouen. Les données démographiques du registre nous montrent qu'au sein du registre HTAP, l'âge moyen des personnes est de 63,9 ans avec un écart-type de 17,1. Le patient inclus le plus jeune a 3 ans et le plus âgé a 90 ans. Pour ce qui est de l'âge auquel a été diagnostiqué l'HTAP, il est variable avec un pic entre 61 et 70 ans (cf. figure 5). La moyenne d'âge à laquelle est posée le diagnostic est 60,1 ans avec une distribution des valeurs très disparates. (écart-type 18,9).

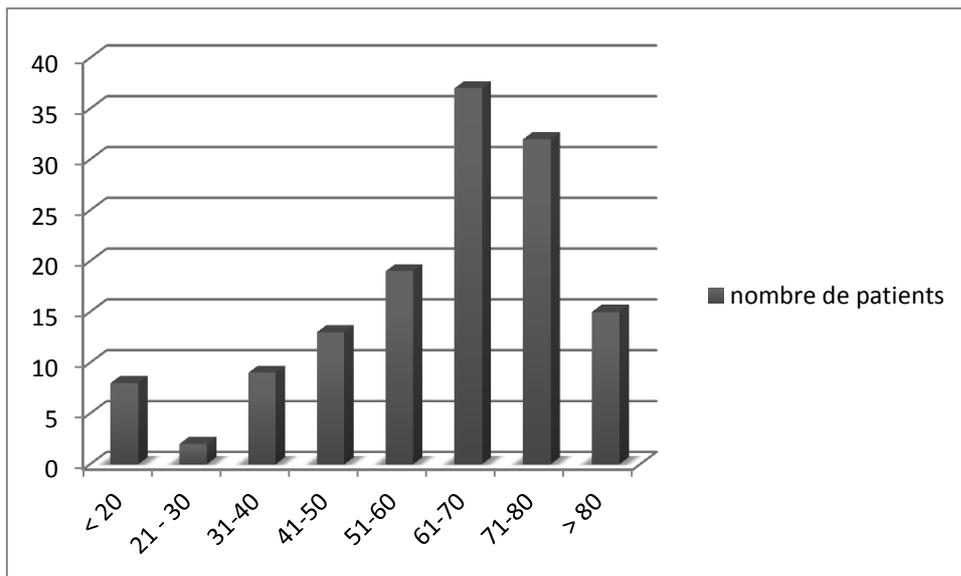


Figure 5 : Distribution des patients atteints d'HTAP en fonction de l'âge au sein du registre en novembre 2011

##### 3.3.1.2 sexe

Sur les 139 patients, 79 patients sont des femmes et 60 patients des hommes, soit 57% de femmes avec un sexe ratio de 1,3 femme pour un homme.

### 3.3.1.3 DanaPoint

La répartition entre les différentes classes Dana Point se fait comme suit (cf. tableau 6). La majorité des patients inclus au niveau du CHU de Rouen présente une HTAP associée à la classe I de Dana Point, il représente quasiment la moitié des patients inclus dans le registre (46,04% des patients). Ensuite les patients classe II de Dana Point sont 19,42%, ceux en classe IV, 14,39% et en classe III, 12,95%. Les classes Dana Point les moins représentées sont la classe V avec 2,88% puis la classe I' avec 1,44% (cf. tableau 6). Il y a 2,88% des patients pour lesquels la classe DanaPoint n'est pas déterminée.

	Nombre de patients	Pourcentage (en %)
I	64	46.04
I'	2	1.44
II	27	19.42
III	18	12.95
IV	20	14.39
V	4	2.88
ND*	4	2.88

\*ND : non déterminé. Ce sont des patients pour qui l'étiologie de l'HTAP n'a pas été définie de manière sûre.

Tableau 6 : Répartition des 139 patients au sein du registre du CHU de Rouen selon le classement DanaPoint 2008 en novembre 2011.

### 3.3.1.4 NYHA

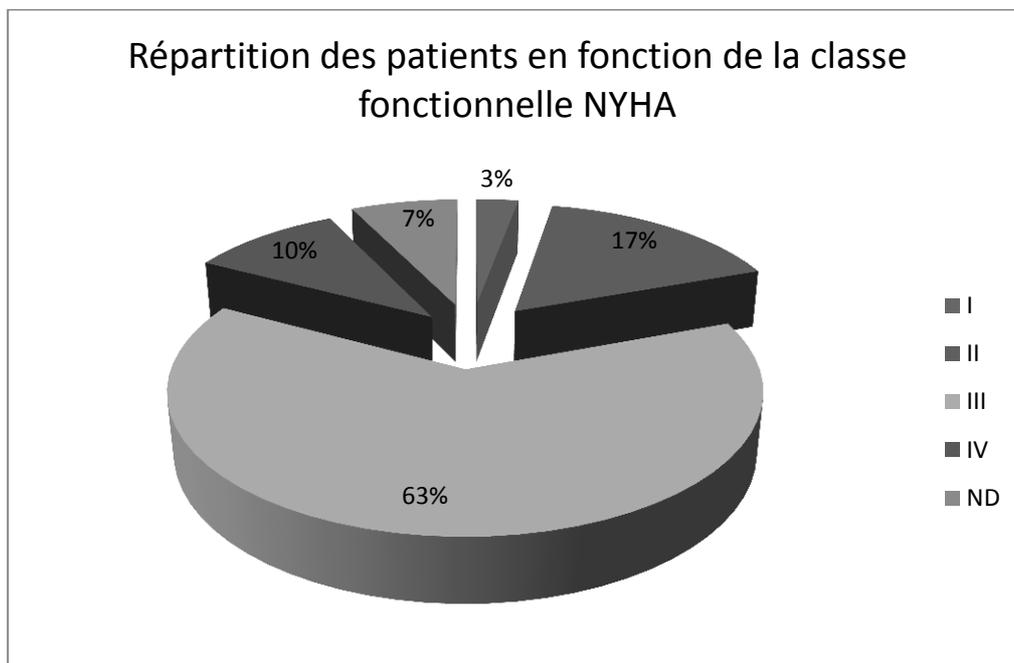


Figure 6 : Répartition des patients au sein du registre du CHU de Rouen selon la classe NYHA en novembre 2011.

Au sein du registre, on note que 63% (n=89) des patients à qui l'on diagnostique une HTP présente une classe fonctionnelle III de la NYHA au moment du diagnostic, et que 10% (n=14) des patients sont en classe fonctionnelle IV de la NYHA (cf. figure 6). Les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA représentent 17% (n=23) et ceux en classe fonctionnelle I, 3% (n=4). Pour les 10 patients restants, la classe NYHA n'est pas définie à cette date.

Parmi les 23 patients en classe II de la NYHA, 14 patients sont en classe I DanaPoint dont 1 patient en classe I' de la classification DanaPoint. 7 patients sont en classe II de la classification DanaPoint.

### 3.3.1.5 Traitement spécifique selon NYHA

Si l'on observe la mise en place d'un traitement spécifique selon la classe NYHA au sein du registre de Rouen en novembre 2011, on remarque que la majorité des patients toutes classes NYHA confondues ne reçoivent pas de traitement (cf. figure 7).

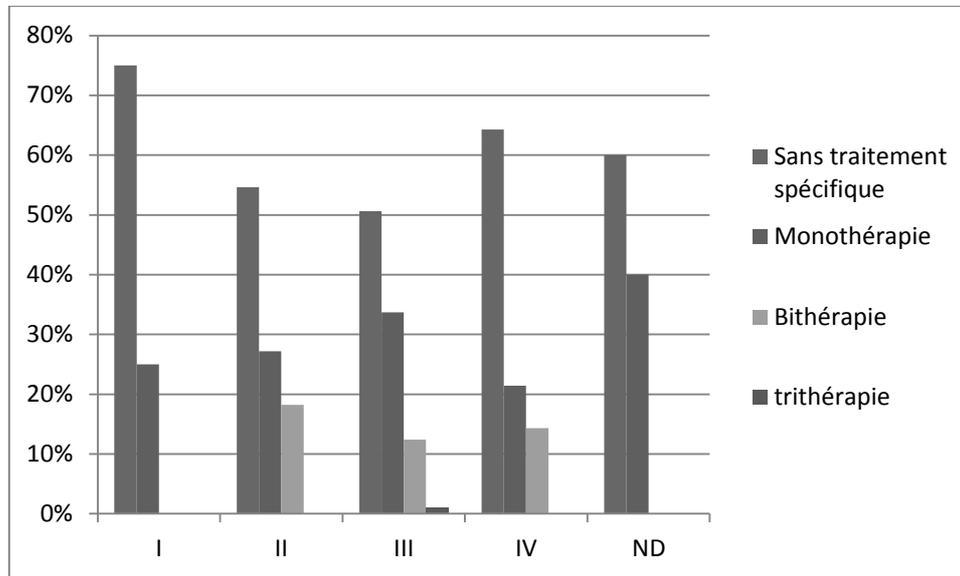


Figure 7 : répartition des patients de l'ensemble du registre du CHU de Rouen en novembre 2011 en fonction de leur classe NYHA et de la mise en place ou non d'un traitement spécifique.

Plus précisément, 4 patients sont en classe I de la NYHA, 1 patient est sous monothérapie et 3 patients ne reçoivent pas de traitement spécifique.

Pour les 22 patients en classe II de la NYHA, 12 patients, soit 54,6% des patients, ne sont pas traités spécifiquement. 6 patients bénéficient d'une monothérapie soit 27,2% des patients et enfin 4 patients sont sous bithérapie soit 18,2% des patients.

Les patients en classe III de la NYHA sont les plus nombreux au sein du registre, 89 patients soit 63% des patients du registre total. Parmi eux, la moitié soit 45 patients ne reçoivent pas de thérapie spécifique. Ensuite un tiers reçoit une monothérapie soit 30 patients. 11 patients reçoivent une bithérapie soit 12,4% des patients en classe III de la NYHA et un patient reçoit une trithérapie. C'est le seul patient du registre à être sous trithérapie en novembre 2011 au sein du registre de Rouen.

En classe fonctionnelle IV de la NYHA, parmi les 14 patients, 9 ne reçoivent pas de traitement spécifique soit 64,3% des patients de cette classe. 3 patients sont sous monothérapie soit 21,4% et 2 patients sont traités par bithérapie soit 14,3% des patients.

Classe NYHA	Population totale	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Sans traitement spécifique
I	4	25% (n=1)	0	0	75% (n=3)
II	22	27,2% (n=6)	18,2% (n=4)	0	54,6% (n=12)
III	89	33,7% (n=30)	12,4% (n=11)	1,1% (n=1)	50,6% (n=45)
IV	14	21,4% (n=3)	14,3% (n=2)	0	64,3% (n=9)
ND	10	40% (n=4)	0%	0	60% (n=6)

**Tableau 7 :** répartition des patients inscrits au sein du registre du CHU de Rouen selon leur classe NYHA et la mise en place ou non d'un traitement spécifique en novembre 2011

Enfin 10 patients soit 6% des patients sur l'ensemble du registre ne sont pas classés encore vis-à-vis de la NYHA en novembre 2011. Sur ces 10 patients, la plupart, 60% des patients soit 6 patients, ne reçoit pas de traitement spécifique. 4 patients sont sous monothérapie, tous les quatre sous IPDE-5 et plus précisément, 2 patients sous sildénafil et 2 patients sous tadalafil dont un patient sous tadalafil après arrêt du sildénafil.

Au total, toutes classes confondues, plus de 50% des patients ne reçoivent pas de traitement spécifique. Puis entre 21,4% et 40% des patients sont sous monothérapie. Enfin, entre 12,4% et 18,2% des patients sont sous bithérapie. Sur l'ensemble du registre, un seul patient est sous trithérapie.

### **3.3.2 DanaPoint I**

#### **3.3.2.1 Classe fonctionnelle NYHA**

Au total, 64 patients parmi les 139 patients inscrits dans le registre sont classés en classe I DanaPoint, ce qui représente la classe la plus représentée au sein du registre. Les personnes de ce sous-groupe ont un âge moyen de 55,0 ans avec une répartition comme suit :

- classe NYHA I : un patient âgé de 56,0 ans
- classe NYHA II : 13 patients avec une moyenne d'âge de 55,2 ans,
- classe NYHA III : 40 patients avec une moyenne d'âge de 53,4 ans et 2 patients dont on ne connaît pas l'âge,
- classe NYHA IV : 7 patients avec une moyenne d'âge de 62,4 ans,
- classe NYHA ND : un patient âgé de 65,0 ans

#### **3.3.2.2 Sexe**

Sur les 64 patients de ce sous-groupe, 68,7% sont des femmes (n=44) et 31.3% sont des hommes (n=20) soit un sexe ratio de 2,2 femmes pour un homme.

#### **3.3.2.3 Pathologies associées**

La classe I de DanaPoint regroupe des patients avec des pathologies associées diverses. Au sein du registre, 7 pathologies sont représentées parmi les 10 pathologies décrites dans la classification DanaPoint I décrite en 2009 dans les recommandations conjointes ESC/ERS. Parmi les 64 patients du registre, 21 patients ont une cardiopathie congénitale, allant jusqu'au syndrome d'Eisenmenger pour 7 patients. Ensuite, 15 patients sont atteints d'une connectivite dont 10 patients avec un syndrome de CREST, 3 patients atteints d'une sclérodémie diffuse. Un patient est atteint d'une polyarthrite rhumatoïde et un dernier d'une dermatopolymyosite. Huit patients présentent une HTAP associée à une hypertension portale qui complique une cirrhose due à l'alcool ou aux virus des hépatites B et C. Cinq patients sont porteurs du VIH et cinq autres patients ont une HTAP due à la prise de

médicaments, des anorexigènes notamment. Une personne présente une forme d'anémie hémolytique chronique qui est une drépanocytose. Huit patients ne présentent pas de pathologies associées, ils souffrent d'une HTAP dite idiopathique (HTAPi). Un dernier patient n'a pas de pathologie associée mais l'HTAP n'est pas non plus classée comme idiopathique. Les trois formes associées d'HTAP non représentées sont les formes héritables d'HTAP, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et les patients atteints d'une schistosomiase.

### 3.3.2.4 thérapeutique mise en place

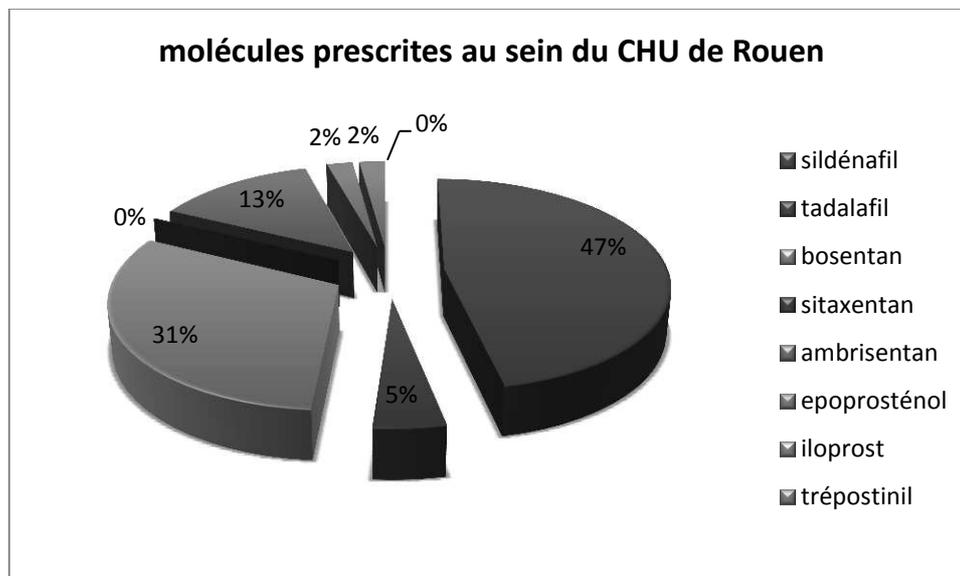


Figure 8 : Répartition des molécules prescrites aux patients appartenant au registre de Rouen en novembre 2011 mono-, bi- et trithérapie confondues.

Nous allons étudier la mise en place d'un traitement spécifique ou non et voir quelles classes thérapeutiques sont utilisées (cf. figure 8)

On peut observer quelles sont les molécules prescrites toute classe NYHA confondue que ce soit en monothérapie, bithérapie ou trithérapie. Sur les 64 patients classés en DanaPoint I, 30 personnes ne reçoivent pas de traitement spécifique et 34 personnes reçoivent une thérapie que ce soit une association de molécules ou non, soit 53,1% de patients sous

thérapie. Parmi ces 34 patients, 23 patients sont sous monothérapie, 10 patients sous bithérapie et 1 patient sous trithérapie. Toute classe NYHA confondue et association ou non de traitement, cela représente 45 prescriptions. Sept molécules sont disponibles dans le traitement de l'HTAP au moment de l'étude du registre, le sitaxentan ayant été retiré du marché en janvier 2011. Une molécule n'est pas prescrite au sein du CHU de Rouen, le trépostinil (Remodulin®). En ce qui concerne les autres molécules, les prescriptions se répartissent comme présentées dans le tableau 8.

classe thérapeutique	pourcentage	molécules	pourcentage2
IPDE-5	51,1%	sildénafil	46,7% (n=21)
	(n=23)	tadalafil	4,4% (n=2)
ARE		bosentan	31,1% (n=14)
	44,4%	sitaxentan	0%
	(n=20)	ambrisentan	13,3% (n=6)
prostacyclines et dérivés		epoprosténol	2,2% (n=1)
	4,4%	iloprost	2,2% (n=1)
	(n=2)	trépostinil	0%

**Tableau 8 :** répartition des patients inscrits au sein du registre du CHU de Rouen sous traitement spécifique en classe I DanaPoint, toute classe NYHA confondue mis en place en novembre 2011.

51,1% des molécules prescrites appartiennent à la classe des IPDE-5, 44,4% des molécules appartiennent à la classe des ARE et enfin, 4,4% à celle des prostacyclines et dérivés de prostacyclines. Toutes classes thérapeutiques confondues, la molécule la plus prescrite est le sildénafil avec un pourcentage de 46,7%. Ensuite le bosentan est prescrit à hauteur de 31,1%.

Nous allons ensuite observer la prescription des molécules selon différents critères tels la classe fonctionnelle NYHA, l'âge des patients, leur sexe et les éventuels pathologies associées.

**a - selon NYHA :**

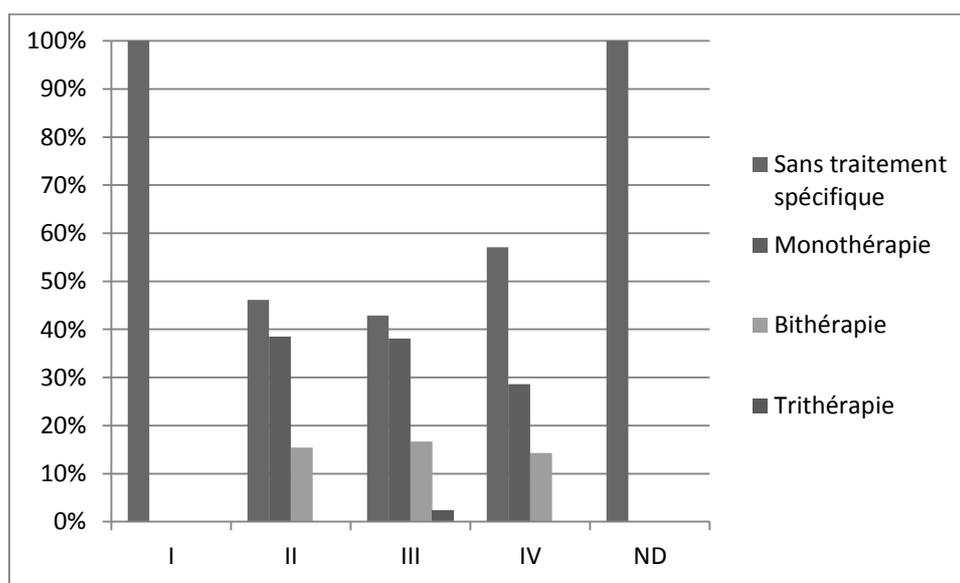


Figure 9 : répartition des patients en classe I de DanaPoint en novembre 2011 en fonction de leur classe NYHA et de la mise en place ou non d'un traitement spécifique.

Classe NYHA	Population totale	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Sans traitement spécifique
I	1	0%	0%	0%	100% (n=1)
II	13	38,5% (n=5)	15,4% (n=2)	0%	46,1% (n=6)
III	42	38,1% (n=16)	16,7%(n=7)	2,4% (n=1)	42,9% (n=18)
IV	7	28,6% (n=2)	14,3% (n=1)	0%	57,1% (n=4)
ND	1	0%	0%	0%	100% (n=1)

Tableau 9 : répartition des patients inscrits au sein du registre du CHU de Rouen en classe DanaPoint I en fonction de leur classe NYHA et de la mise en place ou non d'un traitement spécifique en novembre 2011.

Pour le patient en classe NYHA I, il n'y a pas eu de traitement spécifique de l'HTAP mis en place.

13 patients sont en classe II de la NYHA dont 6 d'entre eux sans traitement spécifique soit 46,1%. Parmi les 5 patients sous monothérapie classés en NYHA II, 3 patients sont traités par des antagonistes aux récepteurs de l'endothéline (ARE), et plus spécifiquement sous bosentan (Tracleer®) à la posologie de 125mg en une prise. Les 2 autres patients sont traités par un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE-5), le sildénafil (Revatio®) à la posologie de 20mg 3 fois par jour. Pour les 2 patients sous bithérapie, le traitement associe un ARE qui est dans les deux cas l'ambrisentan (Volibris®) à 5mg en une prise quotidienne et un IPDE-5, pour l'un le sildénafil 20mg et pour le second le tadalafil 20mg 2 fois par jour. Aucun patient n'est traité par trithérapie en classe II de la NYHA.

En classe III de la NYHA, 42 patients sont inscrits au sein du registre du CHU de Rouen. 18 patients soit 42,9% n'ont pas de traitement spécifique (cf. tableau 10). 16 patients sont sous monothérapie.

- molécules prescrites lors des monothérapies pour les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA :

classe thérapeutique	pourcentage	molécules	pourcentage
IPDE-5	68,7%	sildénafil	62,5% (n=10)
	(n=11)	tadalafil	6,3% (n=1)
ARE		bosentan	25,0% (n=4)
	31,3%	sitaxentan	0%
	(n=5)	ambrisentan	6,3% (n=1)
prostacyclines et dérivés		epoprosténol	0%
	0%	iloprost	0%
	(n=0)	trépostinil	0%

**Tableau 10 :** répartition des patients inscrits au sein du registre du CHU de Rouen sous monothérapie en classe fonctionnelle III de la NYHA en fonction de leur traitement spécifique mis en place en novembre 2011

Parmi les 16 patients sous monothérapie, 68,7% (n=11) des patients sont traités par IPDE-5 dont 10 patients (62,5% des patients sous monothérapie) traités par sildénafile. Un patient est traité par tadalafil après arrêt d'un traitement par sildénafile et arrêt d'un traitement par bosentan. Ensuite, 31,3% des patients sous monothérapie sont traités par des ARE soit 5 patients. Parmi eux, 4 patients ont été mis sous bosentan soit 25,0% des patients sous monothérapie. 3 patients sont à la posologie de 125mg en une prise quotidienne et un patient est à la posologie de 62,5mg en une prise quotidienne aussi. Un patient est traité par ambrisentan. Sur les 4 patients sous bosentan, il faut noter que pour l'un d'eux un traitement par sildénafile avait été instauré et arrêté avant la mise en place du bosentan. Aucun patient n'est traité par des prostacyclines ou dérivés de prostacyclines.

- association de molécules lors des bithérapies prescrites chez des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA :

Des bithérapies ont été prescrites pour 19,1% (n=8) des patients en classe NYHA III. 87,5% de ces bithérapies associent un IDPE-5 et un ARE mais les molécules utilisées varient et 12,5% des bithérapies associent un ARE avec un dérivé de prostacycline, de l'iloprost.

molécules associées	pourcentage
sildénafile + bosentan	37,5%
sildénafile + ambrisentan	37,5%
tadalafil + bosentan	12,5%
bosentan + iloprost	12,5%

Tableau 11 : répartition des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA traités par bithérapie en fonction des molécules prescrites. Patients inscrits au sein du registre du CHU de Rouen en novembre 2011.

L'association sildénafile et bosentan est autant prescrite que l'association sildénafile et ambrisentan, 37,5% (n=3) pour chacune d'elles. Enfin l'association tadalafil et bosentan est aussi prescrite à hauteur de 12,5% soit pour un patient du registre. Il faut souligner que cette dernière association a été prescrite après un arrêt de traitement de sildénafile. Et pour un patient sous bithérapie associant sildénafile et ambrisentan, il y a eu un arrêt du traitement

par bosentan. Quant au patient bénéficiant de l'association bosentan et iloprost, cette association a été mise en place après arrêt du traitement par sildénafil car ce dernier n'était pas supporté par le patient.

- molécules associées prescrites lors des trithérapies prescrites pour un patient en classe fonctionnelle III de la NYHA :

Un patient classé en DanaPoint I et NYHA III est sous trithérapie. Cela représente 2,4% des patients de ce sous-groupe. Cette trithérapie associe un IDPE-5 et un ARE avec une prostacycline. Il lui a été prescrit une association de tadalafil, ambrisentan et époprosténol.

En classe fonctionnelle IV de la NYHA, 7 patients sont inclus dans le registre. 57,1% soit 4 patients n'ont pas de traitement spécifique de l'HTAP. Une monothérapie a été prescrite pour 2 patients soit 28,6% des patients en classe IV de la NYHA ; un patient sous bosentan 125 mg en une prise quotidienne et un patient sous sildénafil 20mg 3 fois par jour. Une bithérapie a été instaurée pour le dernier patient avec une association d'un IPDE-5 (sildénafil) et d'un ARE (bosentan à 125mg).

Le dernier patient du sous-groupe DanaPoint pour qui la classe NYHA n'a pas été déterminée au moment de son inscription dans le registre ne reçoit pas de traitement spécifique.

- selon âge

Les patients en classe I de DanaPoint inclus dans le registre HTAP de Rouen ont une moyenne d'âge de 55,0 ans.

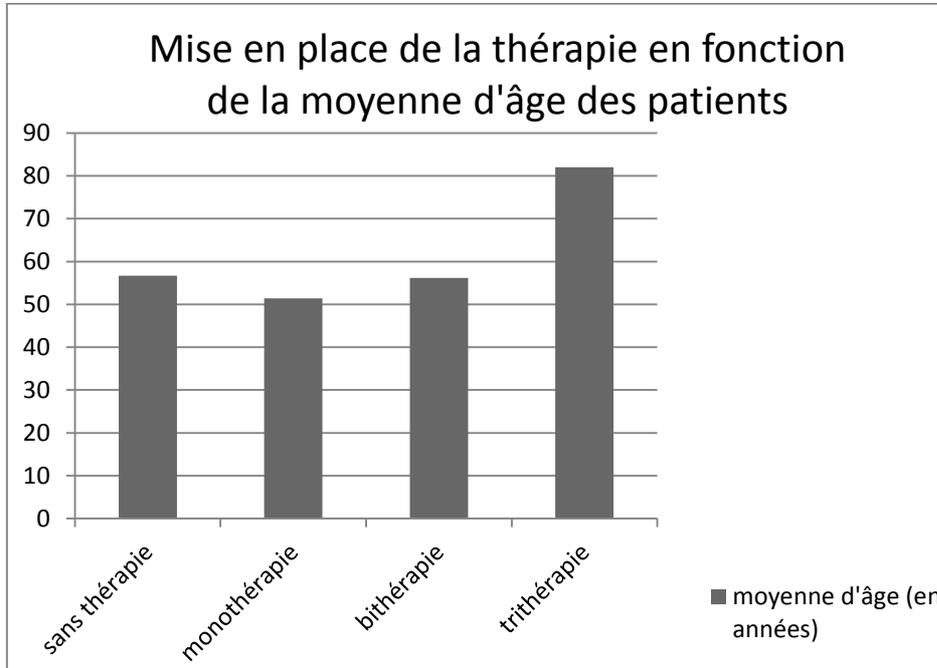


Figure 10 : répartition des patients en novembre 2011 au sein du registre de Rouen en fonction de leur âge et de la mise en place d'un traitement spécifique.

Tout d'abord, on va observer la corrélation entre la mise en place d'une thérapie toutes molécules confondues et la moyenne d'âge des patients. Les patients sous monothérapie sont au nombre de 23 patients et leur moyenne d'âge est de 51,4 ans. Ensuite, 11 patients bénéficient d'une bithérapie et leur moyenne d'âge est de 56,2 ans. Le seul patient sous trithérapie a 82 ans. Les patients sans thérapie sont au nombre de 27 et leur moyenne d'âge est de 56,7 ans. Enfin les deux patients dont on ne connaît pas la date de naissance ne reçoivent pas de traitement spécifique.

	nombre de patients	moyenne d'âge (en années)
sans thérapie	43,5% (n=27)	56,7
monothérapie	37,1% (n=23)	51,4
bithérapie	17,7% (n=11)	56,2
trithérapie	1,6% (n=1)	82

Tableau 12 : classement des patients au sein du CHU de Rouen en fonction de la mise en place d'un traitement et corrélation avec la moyenne d'âge de ces patients en novembre 2011.

Dans un second temps, on peut observer les molécules prescrites en fonction de l'âge des patients.

Les patients sous sildénafile en monothérapie sont au nombre de 12 et leur moyenne d'âge est de 47,5 ans. Parmi eux, un patient âgé de 67 ans était sous bosentan et a été mis ensuite sous sildénafile. Les patients sous bosentan sont 8 et leur moyenne d'âge est de 50,1 ans. On peut noter que parmi les patients sous bosentan, deux patients âgés de 62 et de 42 ans ont été mis sous traitement par bosentan après arrêt d'un traitement sous sildénafile.

classe thérapeutique			Molécules		
classe thérapeutique	pourcentage	moyenne d'âge (en années)	molécules	pourcentage	moyenne d'âge (en années)
IPDE - 5	56,5 % (n=13)	49,5	sildénafile	52,2% (n=12)	47,5
			tadalafil	4,3% (n=1)	74
ARE	39,1% (n=9)	52,5	bosentan	34,8% (n=8)	50,1
			ambrisentan	4,3% (n=1)	72
Prostacyclines	4,3% (n=1)	66	epoprosténol	4,3% (n=1)	66

**Tableau 13 :** Répartition des patients sous monothérapie en novembre 2011 inscrits au sein du registre de Rouen en fonction des classes thérapeutiques, des molécules prescrites et moyenne d'âge associée.

Le patient sous tadalafil a tout d'abord été traité par sildénafile et par bosentan. Tout comme le patient traité par époprosthénol a eu dans un premier temps un traitement par tadalafil et ambrisentan.

Molécules associées	Pourcentage	Moyenne d'âge (en années)
Sildénafile + bosentan	36,3% (n=4)	42,5
Sildénafile + ambrisentan	36,3% (n=4)	58,25
Tadalafil + ambrisentan	9,1% (n=1)	80
Tadalafil + bosentan	18,2% (n=2)	67,5

**Tableau 14 :** Répartition des patients sous bithérapie en novembre 2011 inscrits au sein du registre de Rouen en fonction des associations de molécules prescrites et moyenne d'âge associée.

Concernant les patients sous bithérapies, tous ont un traitement qui associe un IPDE-5 et un ARE. Dans 72,6% des cas le sildénafil est associé à une autre molécule. La moyenne d'âge des patients associant le sildénafil au bosentan est de 42,5 ans, moyenne d'âge à pondérer du fait que sur les 4 patients, un est âgé de 7 ans. Ensuite, pour l'association sildénafil et ambrisentan, les patients sont âgés en moyenne de 58,25 ans. Un seul patient âgé de 80 ans est traité par une association de tadalafil et d'ambrisentan. Enfin 2 patients sont traités par tadalafil et bosentan, ils sont âgés de 66 et 69 ans, soit 67,5 ans de moyenne d'âge.

Pour finir, le seul patient bénéficiant d'un traitement par bithérapie est âgé de 88 ans et son traitement associe le sildénafil, le bosentan et une prostacycline par voie inhalée, l'iloprost.

- Selon pathologies associées :

VIH

NYHA	Age	Sexe	Traitement		
			Thérapie	Molécules prescrites	Commentaires
I	56	homme	0		
II	47	homme	0		
III	44	femme	0		
III	42	femme	0		arrêt sildénafil
III	53	femme	1	sildénafil	

Tableau 15 : Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP associée à une infection par le VIH.

En ce qui concerne les 5 patients atteints de VIH, un seul patient est sous traitement spécifique. Il est âgé de 53 ans, en classe III de la NYHA et il est traité par sildénafil à la posologie habituelle. Les quatre autres patients n'ont pas de traitement spécifique de l'HTAP mis en place. Parmi ces quatre patients, un patient âgé de 56 ans est en classe I de la NYHA, un patient âgé de 47 ans est en classe II. Parmi les patients en classe III de la NYHA, un patient est sous traitement, une patiente a eu un traitement par sildénafil qui est arrêté au moment de l'étude, il n'y a donc plus de traitement en place. Et un dernier patient n'a pas de traitement.

## CONNECTIVITES

On retrouve 15 patients atteints d'une connectivite. Il y a 13 femmes et 2 hommes soit 86,6% de femmes. La moyenne d'âge est de 63,7 ans.

NYHA	Age	Sexe	Traitement		
			Thérapie	Molécules prescrites	Commentaires
II	64	femme	0		
II	62	femme	0		arrêt traitement sildénafil et sitaxentan
II	74	femme	1	bosentan	arrêt traitement sildénafil
II	67	femme	1	sildénafil	
II	64	femme	2	sildénafil et ambrisentan	
III	67	femme	1	sildénafil	
III	74	femme	1	tadalafil	arrêt sildénafil et bosentan
III	62	femme	1	bosentan	arrêt sildénafil
III	50	femme	1	sildénafil	
III	55	femme	2	sildénafil et ambrisentan	
III	46	femme	2	sildénafil et ambrisentan	arrêt bosentan
III	46	homme	2	sildénafil et bosentan	
IV	83	femme	0		
IV	72	femme	1	bosentan	arrêt sildénafil
IV	69	homme	1	sildénafil	

Tableau 16 : Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP associée à des connectivites

5 patients sont en classe II de la NYHA. Deux patients n'ont pas de traitement spécifique, ils ont 62 et 64 ans. Deux patients (74 et 67 ans) sont sous monothérapie et une patiente âgée de 64 ans est sous bithérapie. 7 patients sont en classe III de la NYHA. Ils reçoivent tous un traitement spécifique. 4 patients sont sous monothérapie avec une moyenne d'âge de 63,2 ans. Les 3 patients sous bithérapie sont plus jeunes, la moyenne d'âge étant de 52,3 ans. Enfin 3 patients sont en classe IV de la NYHA, une patiente ne reçoit pas de traitement, elle

est âgée de 83 ans. Les deux autres patients sont sous monothérapie, ils sont âgés de 72 et 69 ans.

Parmi ces 15 patients, 12 patients sont sous thérapie soit 80% des patients sous thérapie.

En ce qui concerne les 3 patients non traités, une patiente âgée de 62 ans en classe NYHA II a été traitée avec deux molécules différentes (le sildénafile et le sitaxentan) qui ont été toutes deux arrêtées donc il n'y a plus de traitement en novembre 2011 pour cette patiente. Une patiente de 64 ans n'a pas de traitement passé ni présent mis en place. La dernière patiente âgée de 83 ans est en classe IV de la NYHA, elle a été incluse en 2009 soit à l'âge de 81 ans dans le registre HTAP de Rouen.

Douze patients sont sous thérapie dont 8 patients sous monothérapie et 4 patients sous bithérapie. Pour les patients sous monothérapie, 4 patients sont sous sildénafile. 3 patients sont traités par bosentan, tous après avoir eu un traitement par sildénafile qui a été arrêté. Le dernier patient sous monothérapie est sous tadalafil après arrêt de traitement sous deux autres molécules, le sildénafile et le bosentan.

Pour les patients sous bithérapie, tous se voient associer le sildénafile avec un ARE. Pour trois patients c'est une association sildénafile et ambrisentan et pour le dernier patient, sildénafile et bosentan.

Si l'on observe enfin les molécules prescrites, le sildénafile est prescrit pour 8 patients sur 12 soit pour 66,67% des patients traités, 4 patients sous sildénafile en monothérapie et 4 patients en association. Pour les 4 patients sous autre traitement, on remarque qu'un traitement par sildénafile a été mis en place puis arrêté. Dans ce cas, il y a prescription de bosentan (ARE) donc d'une autre classe thérapeutique. Pour le dernier patient traité par tadalafil, c'est une patiente âgée de 74 ans qui a été incluse dans le registre en mars 2008 avec mise en place à ce moment d'une monothérapie par bosentan qui a été arrêtée en juin 2009 lors de la visite de suivi, puis un traitement par sildénafile arrêté en janvier 2010, date

qui correspond à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Ensuite, un traitement par ambrisentan arrêté en août 2011 et le traitement par tadalafil a été mis en place en septembre 2011.

Tous les patients ont donc été traités par sildénafil et ensuite, quand il y a arrêt du traitement, les patients sont traités par bosentan et enfin quand il y a arrêt du traitement par sildénafil ou bosentan, le tadalafil est prescrit.

## CARDIOPATHIES CONGENITALES

21 patients se trouvent en classe DanaPoint I et ont une cardiopathie congénitale associée. Il y a 15 femmes pour 6 hommes soit 71,4% de femmes. La moyenne d'âge est de 50,4 ans.

En ce qui concerne les classes NYHA, 4 patients sont en classe II de la NYHA. 3 patients sont sous monothérapie avec une moyenne d'âge de 28,3 ans. Deux hommes sont traités par bosentan et une femme est traitée par sildénafil. Une dernière patiente âgée de 74 ans ne bénéficie pas de traitement spécifique.

16 patients sont en classe III de la NYHA dont 6 patients ne reçoivent pas de traitement. 7 patients reçoivent une monothérapie avec une moyenne d'âge de 41 ans. Seules deux molécules sont prescrites ici, le sildénafil pour 4 patients et le bosentan pour 3 patients. Il faut noter qu'un patient sous bosentan était préalablement traité par sildénafil et a arrêté ce traitement au profit du bosentan. Deux patients (7 et 66 ans) reçoivent une bithérapie associant un IPDE-5 et un ARE. Pour les deux patients, le bosentan est associé, au sildénafil pour l'un d'eux et au tadalafil pour le second. Enfin, un dernier patient âgé de 82 ans bénéficie d'une trithérapie associant un IPDE-5, un ARE et un dérivé de prostacycline (l'iloprost).

Une patiente est en classe fonctionnelle IV de la NYHA et elle ne reçoit pas de thérapie.

Au total, parmi ces 21 patients, 8 patients n'ont pas de traitement spécifique et 13 personnes reçoivent une thérapie spécifique. Parmi les patients traités par monothérapie, la moitié l'est par sildénafil et l'autre moitié par bosentan (cf. tableau 17).

			Traitement		
NYHA	Age	Sexe	Thérapie	Molécules prescrites	Commentaires
II	74	femme	0		
II	17	homme	1	bosentan	
II	40	femme	1	sildénafil	
II	28	homme	1	bosentan	
III	2	homme	0		
III	25	femme	0		
III		femme	0		
III		femme	0		
III	40	homme	0		
III	60	femme	0		
III	78	femme	1	bosentan	
III	28	femme	1	sildénafil	
III	28	homme	1	bosentan	
III	19	femme	1	sildénafil	
III	24	femme	1	sildénafil	
III	42	femme	1	bosentan	arrêt sildénafil
III	68	femme	1	sildénafil	
III	7	femme	2	sildénafil + bosentan	
III	66	femme	2	tadalafil + bosentan	arrêt sildénafil
III	82	homme	3	sildénafil + bosentan + iloprost	
IV	31	femme	0		

Tableau 17 : Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale.

## HYPERTENSION PORTALE

Dans cette catégorie, il y a 8 patients. 2 femmes et 6 hommes soit 25 % de femmes. La moyenne d'âge est de 50,3 ans.

Deux patients sont en classe NYHA II et ne reçoivent pas de traitement spécifique. Ensuite, 4 patients sont en classe fonctionnelle III de la NYHA. 2 patients reçoivent un traitement par sildénafil et 2 patients n'ont pas de traitement spécifique bien qu'un patient est reçu un traitement par sildénafil qui a été arrêté. Enfin, un patient âgé de 47 est en classe fonctionnelle IV de la NYHA et ne reçoit pas de traitement spécifique. Un dernier patient de 64 ans n'a pas de classe fonctionnelle de la NYHA déterminée et ne reçoit pas de traitement spécifique après un arrêt du sildénafil.

NYHA	Age	Sexe	causes de l'hypertension portale	Traitement		
				Thérapie	Molécules prescrites	Commentaires
II	51	femme	VHC	0		arrêt tadalafil
II	50	homme	alcool	0		
III	45	homme	VHB + VHC	0		
III	61	homme	alcool	0		arrêt sildénafil
III	42	homme	alcool	1	sildénafil	
III	43	femme	alcool	1	sildénafil	
IV	47	homme	alcool	0		
ND	64	homme	alcool	0		arrêt sildénafil

Tableau 18 : Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP associée à une hypertension portale.

En somme, sur 8 patients, 2 patients sont traités par sildénafil en monothérapie. Ces deux patients sont en classe III de la NYHA. On peut noter que deux autres patients ont été traités par sildénafil, traitement arrêté. Un dernier patient a eu un traitement par tadalafil qui a été arrêté aussi.

## IDIOPATHIQUE

Au sein du registre, 8 patients sont atteints d'une HTAP dite idiopathique, ils ne présentent donc pas de pathologie associée. Il y a 6 femmes et 2 hommes soit 75% de femmes. La moyenne d'âge est de 73,5 ans.

NYHA	Age	Sexe	Traitement	
			Thérapie	Molécules prescrites
II	80	femme	2	tadalafil + ambrisentan
III	81	femme	0	
III	84	femme	0	
III	68	homme	0	
III	72	femme	1	Ambrisentan
III	68	homme	2	sildénafil + ambrisentan
IV	69	femme	0	
IV	66	femme	2	sildénafil + bosentan

Tableau 19: Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale.

Une patiente âgée de 80 ans est en classe fonctionnelle II de la NYHA. Elle est sous bithérapie associant un IPDE-5 (le tadalafil) et un ARE (l'ambrisentan). 5 patients sont en classe fonctionnelle III de la NYHA. Parmi eux, 3 patients ne reçoivent pas de thérapie. Une patiente est sous monothérapie par ambrisentan. Un dernier patient est sous bithérapie associant le sildénafil et l'ambrisentan. Enfin 2 patients sont en classe IV de la NYHA dont une patiente âgée de 69 ans qui ne reçoit pas de thérapie et une patiente sous bithérapie associant le sildénafil et le bosentan.

Au total, sur 8 patients, 50% ne sont pas sous thérapie spécifique. Une patiente est traitée par une monothérapie d'ambrisentan. Les 3 derniers patients bénéficient d'une bithérapie associant un IPDE-5 et un ARE mais avec des associations de molécules différentes. Une association de tadalafil et ambrisentan chez une femme en classe II de la NYHA âgée de 80 ans. Une association de sildénafil et ambrisentan chez un patient en classe fonctionnelle III de la NYHA âgé de 68 ans. Enfin une association de sildénafil et bosentan chez une patiente âgée de 66 ans en classe fonctionnelle IV de la NYHA.

Aucune prostacycline ou dérivés n'est prescrite chez les patients atteints d'HTAP idiopathique au sein du CHU de Rouen. Les molécules prescrites en thérapie sont disparates. L'ambrisentan est la molécule la plus prescrite. En effet, l'ambrisentan est prescrit 3 fois dont une fois en monothérapie et deux fois en bithérapie. Ensuite le sildénafil est prescrit deux fois en association. Enfin le tadalafil et le bosentan sont tous deux prescrits une fois en association dans des bithérapies associées à un ARE.

## TOXIQUES OU MEDICAMENTS

Cinq patients sont atteints d'une HTAP à la suite d'un traitement médicamenteux. Dans ce groupe, les femmes représentent 80% des patients. Les molécules incriminées sont l'isoméride pour deux femmes. Les anorexigènes pour deux patients (un homme et une femme) et pour la dernière patiente l'HTAP est apparue à la suite de la prise d'amphétamines. La moyenne d'âge est de 66,2 ans.

NYHA	Age	Sexe	Traitement		
			Thérapie	Molécules prescrites	Commentaires
III	70	Femme	0		
III	79	Femme	0		
III	65	Femme	0		
III	66	Homme	1	époprosténol	arrêt sildénafil + ambrisentan
III	51	Femme	2	tadalafil + bosentan	arrêt sildénafil

Tableau 20 : Présentation des patients en classe I de DanaPoint au sein du CHU de Rouen en novembre 2011 ayant une HTAP induite par des médicaments ou des toxiques.

Tous les patients sont en classe III de la NYHA. Trois patients ne reçoivent pas de traitement spécifique de l'HTAP. Un patient reçoit de l'époprosténol après arrêt d'un traitement par sildénafil et ambrisentan. La dernière patiente, la plus jeune de cette sous-catégorie (51 ans) bénéficie d'une bithérapie associant le tadalafil et le bosentan après arrêt d'un traitement par sildénafil.

## AUTRES

Deux patients sont classés en DanaPoint I mais il n'y a pas d'indications sur d'éventuelles pathologies associées ou sur une classification de l'HTAP comme étant idiopathique. Tout d'abord, un homme âgé de 68 ans, en classe III de la NYHA ne reçoit pas de traitement en novembre 2011 après arrêt d'un traitement par sildénafil. Puis une seconde patiente, âgée de 69 ans, en classe II de la NYHA, est traitée par une bithérapie associant le tadalafil et le bosentan.

## 3.4 Discussion

### 3.4.1 Ensemble du registre

#### - Classe NYHA au moment du diagnostic

Le grand nombre de patients diagnostiqués en classe fonctionnelle III de la NYHA s'explique certainement par la rareté de la pathologie mais aussi par la difficulté à poser un diagnostic. En effet, les premiers symptômes de la pathologie, à savoir une dyspnée d'effort associée ou non à un angor, sont des signes aspécifiques. La maladie évolue et c'est lorsque les premiers signes d'insuffisance cardiaque droite (oedèmes périphériques, ascite, ...) apparaissent qu'en général le diagnostic est posé. Les patients sont alors le plus souvent en classe fonctionnelle III de la NYHA. Ce manque de signes pathognomoniques explique le délai moyen de deux années entre l'apparition des symptômes et le diagnostic<sup>97</sup>. Ce retard de diagnostic peut aussi s'expliquer par la rareté de la maladie et la méconnaissance des équipes médicales en contact avec les premiers symptômes. Ces signes orientent vers des pathologies plus communes, avant que les patients ne soient orientés vers des équipes spécialisées au sein des centres de compétences. Pour pallier ce délai de prise en charge de la pathologie, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un guide médecin – affection de longue durée en novembre 2007<sup>98</sup>. Ce dernier est à destination des professionnels de santé exerçant en ville et notamment du médecin traitant qui coordonne les soins hors hospitaliers.

Les patients détectés en classe NYHA II sont ensuite les plus diagnostiqués car, pour la plupart, ce sont des patients en classe I de la classification DanaPoint. En effet, ils présentent des pathologies connues comme étant des facteurs de risques pour développer une HTAP. C'est pour cela qu'un dépistage de l'HTAP est mis en place systématiquement lorsqu'un patient est atteint d'une telle pathologie, pour permettre la prise en charge le plus tôt possible, ce qui impacte favorablement sa survie. En effet, un patient en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA a une médiane de survie bien inférieure à celle des patients en classe fonctionnelle I ou II<sup>99 100</sup>. Des algorithmes de dépistage dans des populations à risque, particulièrement chez les patients atteints de sclérodémie<sup>101</sup>, de drépanocytose<sup>102</sup> ou porteurs du VIH<sup>103</sup> ont été décrits dans les dernières recommandations conjointes ESC/ERS<sup>10</sup>.

C'est avec l'apport de ces études que les recommandations en matière de dépistage chez les patients atteints de sclérodermies ont changé. Avant, tous les patients se voyaient proposer une échographie de dépistage annuelle même s'ils étaient asymptomatiques. Les dernières recommandations conjointes ESC/ERS préconisent maintenant de dépister l'HTP chez les patients sclérodermiques présentant des symptômes tels dyspnée, fatigue, faiblesse, angor, syncope et distension abdominale<sup>10</sup>.

- Traitement spécifique mis en place selon la NYHA

Concernant le traitement, le registre ne traite pas toutes les mesures générales qui sont mises en place systématiquement sans distinction de classe DanaPoint, de classe fonctionnelle NYHA, de sexe ou encore d'âge. Ces mesures générales ainsi que l'évaluation de la sévérité et de l'efficacité du traitement détaillées dans la première partie ne sont donc pas évoquées bien qu'elles fassent partie de la stratégie globale de prise en charge de la pathologie. La mise en place du traitement spécifique est à relativiser en fonction de ses données mais aussi en fonction du recul des équipes médicales et de leur propre expérience.

Si l'on observe l'ensemble du registre et la mise en place de traitements spécifiques, il est important de noter que la prise en charge de l'HTP hors classe DanaPoint I se fait en traitant la cause initiale de la pathologie. Par exemple, dans les hypertensions pulmonaires des cardiopathies gauches, on cherche d'abord à traiter la cardiopathie gauche afin de limiter l'hypertension pulmonaire.

Ensuite, nous allons observer la mise en place de thérapeutiques spécifiques dans l'ensemble du registre de Rouen, toutes classes DanaPoint confondues. Nous étudierons plus longuement les prescriptions en classe DanaPoint I car il n'existe pas de recommandations pour l'ensemble des classes DanaPoint de l'HTP mais seulement pour les patients en classe I DanaPoint. Cela dit, on considère qu'un traitement spécifique de l'HTAP peut être mis en place selon la spécificité des patients en autres classes DanaPoint.

Les recommandations préconisent pour les formes les moins sévères (patients en classe fonctionnelle II de la NYHA) la mise en place d'une monothérapie par un ARE (bosentan ou

ambrisentan) ou un IPDE-5 (sildénafil ou tadalafil). Au sein du registre, comme le montre la figure 7, la plupart des patients (54,6% des patients en classe II de la NYHA) ne reçoit pas de traitement spécifique contrairement aux recommandations. Ensuite 27,2% reçoivent une monothérapie et 18,2% reçoivent une bithérapie conformément aux recommandations.

Les patients en classe NYHA III sont ceux qui bénéficient le plus de traitements spécifiques, ce qui paraît en adéquation avec les recommandations conjointes ERS/ESC. Dans cette classe fonctionnelle, on observe qu'un traitement sous monothérapie est mis en place pour 33% des patients, un traitement par bithérapie est mis en place pour 12,4% et enfin un dernier patient bénéficie d'une trithérapie associant un IPDE-5, un ARE et un dérivé de prostacycline. Pour autant, la moitié des patients ne bénéficie pas de traitements spécifiques. Un patient de classe III de la NYHA reçoit un traitement par époprosténol IV continue après échec d'un traitement par sildénafil et ambrisentan.

En ce qui concerne la classe IV de la NYHA, les recommandations préconisent d'emblée la mise en place d'un traitement par époprosténol IV continue ou éventuellement la mise en place de l'époprosténol IV avec un ARE ou un IPDE-5. Or si l'on observe les traitements prescrits aux patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA, 64% d'entre eux ne reçoivent pas de traitement spécifique et 21% des patients reçoivent une monothérapie par IPDE-5 ou ARE et enfin 14% des patients reçoivent un traitement combiné par IPDE-5 et ARE. Aucun patient de classe NYHA IV ne reçoit de traitement par époprosténol IV continue. On peut émettre plusieurs hypothèses :

L'époprosténol est contre-indiqué dans :

- les HTP associées à une pathologie cardiaque gauche, ce qui exclut les HTP en classe II de DanaPoint.

- les HTP secondaires à une maladie respiratoire chronique et/ou une hypoxémie, ce qui exclut les HTP en classe III de DanaPoint.

- les HTP d'origine thromboembolique, ce qui exclut les HTP en classe IV de DanaPoint.

Nous étudierons donc plus précisément la mise en place du traitement par époprosténol dans les HTAP, classe I de DanaPoint, ce qui semble plus cohérent au vu des contre-indications énumérées ci-dessus.

### **3.4.2 Danapoint I**

#### **- Démographie**

L'âge moyen des patients lors du diagnostic est de 55 ans. Les patients en classe I de DanaPoint sont donc plus jeunes que ceux de l'ensemble du registre dont l'âge moyen est de 63,9 ans. En sachant que la médiane de survie à la découverte de l'HTAP est de 2,8 ans<sup>104</sup>.

Il y a 44 femmes et 20 hommes soit un ratio de 2,2 femmes pour un homme. Il y a donc une prédominance féminine accrue dans l'HTAP en classe I de DanaPoint. Cette prédominance féminine est retrouvée au niveau national dans quasiment tous les sous-groupes de pathologies retrouvées en classe I de DanaPoint à l'exception de l'HTAP associée à l'hypertension portale, en raison d'un plus grand nombre de cirrhose chez les hommes; et de l'HTAP associée à l'infection par le VIH<sup>105</sup>.

En étudiant les pathologies associées au niveau du registre, on remarque que toutes les HTAP associées à la prise d'anorexigènes touchent des femmes à l'exception d'un homme (4 patientes au niveau du registre) comme au niveau national<sup>106</sup>. Ce résultat est certainement lié à la plus grande fréquence de prise d'anorexigènes dans la population féminine. De même, les HTAP associées à des connectivites sont en grande majorité des femmes (13 femmes sur 15 patients inscrits dans le registre). Cette donnée est aussi retrouvée au niveau du registre national et c'est une donnée habituelle au cours des HTAP associées à des connectivites<sup>107 108</sup>. En outre, pour l'HTAP associée à l'infection par le VIH qui au niveau national présente une légère prédominance masculine<sup>109 110</sup>, il est difficile de conclure au

niveau du registre car 5 patients sont inclus à Rouen dont 3 femmes et 2 hommes. En ce qui concerne les HTAP associées à une hypertension portale ou secondaire à une cirrhose, on retrouve 6 hommes et 2 femmes soit 75% d'hommes et au niveau national, le rapport est de 60% d'hommes<sup>111</sup>.

Ceci étant dit, il n'existe pas de différence pronostique entre les hommes et les femmes au cours de l'HTAP et l'âge au moment du décès est similaire chez les deux sexes<sup>112</sup>.

#### - Classe NYHA au moment du diagnostic

Les patients appartenant à la classe I DanaPoint sont classés en fonction de la sévérité de la classe fonctionnelle NYHA évaluée lors de leur bilan initial.

Le plus souvent, l'HTAP est découverte en classe III (64,62% du registre) de la classe NYHA. Au sein du registre, on note que plus de 75% des patients sont en classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic, ce qui est similaire aux données du registre national<sup>113</sup>. La classe fonctionnelle NYHA est un élément pronostic majeur, les patients en classe fonctionnelle III ou IV ont une médiane de survie bien inférieure à ceux en classe fonctionnelle I ou II<sup>114</sup>.

En ce qui concerne les patients diagnostiqués en classe II de la NYHA, 5 patients présentent une HTAP associée à une connectivite et 4 présentent une HTAP associée à une cardiopathie congénitale. La majorité des patients détectés en classe fonctionnelle II de la NYHA sont donc des patients régulièrement suivis dans le cadre de leur pathologie initiale. Ils sont soumis à des examens médicaux réguliers, effectués par des spécialistes, ce qui favorisent la détection précoce d'un changement de leur état de santé et donc la pose du diagnostic de l'HTAP. De même pour 3 autres patients, les HTAP en classe fonctionnelle II sont découvertes chez des patients porteurs d'une maladie connue pour favoriser le développement d'une HTAP (un patient porteur de l'infection par le VIH et deux patients porteurs d'une hypertension portale). Le dernier patient détecté en classe fonctionnelle II de la NYHA est un patient atteint d'une HTAP idiopathique.

Un patient est classe I de la NYHA ce qui correspond à une détection très précoce de la maladie. Cette détection précoce est certainement due au fait que son HTAP est associée à

une infection par le VIH<sup>115</sup>. Le VIH étant un facteur de risque important, un bilan d'HTAP est réalisé systématiquement chez les patients présentant une dyspnée pour pouvoir prendre en charge la maladie le plus tôt possible, ce qui est de meilleur pronostic<sup>116</sup>.

- Pathologies associées

Les patients du registre sont représentatifs des différentes formes d'HTAP associées décrites dans la classification Danapoint (2008). Sont retrouvées des HTAP:

- Idiopathiques,
- associées à une séropositivité VIH, VHC ou VHB,
- associées à la prise de médicaments tels que des anorexigènes, des amphétamines ou de l'isoméride,
- associées à une cardiopathie congénitale,
- associées à une hypertension portale,
- associées à une anémie hémolytique chronique (drépanocytose)
- associées à une sclérodémie.

En outre, trois HTAP associées décrites dans les recommandations ne sont pas retrouvées dans le registre de Rouen. En effet, aucun patient inclus dans le registre du CHU de Rouen à cette date ne présente de forme familiale d'HTAP ni d'HTAP persistante du nouveau-né. On ne retrouve pas non plus d'HTAP associée à une schistosomiase, ce qui peut s'expliquer par la prévalence de la schistosomiase ou bilharziose en Europe qui est quasi nulle. En 2011, il n'y a eu aucun cas de schistosomiase recensé en Europe<sup>117</sup>.

Il est intéressant de noter que les HTAP classées comme idiopathiques sont retrouvées en classe fonctionnelle III et IV de la NYHA à l'exception d'une patiente. Cela conforte l'idée que la détection de la maladie est retardée quand il n'y a pas de facteur de risque associé, donc il y a un retard du diagnostic des formes idiopathiques.

- Traitement spécifique mis en place selon la NYHA

Nous allons étudier les traitements mis en place en classe I de DanaPoint au sein du registre en novembre 2011.

▪ Prescription des IPDE-5

Si l'on observe les thérapeutiques mises en place, un IPDE-5 est prescrit dans plus de 50 % des cas (cf. Tableau 8) et notamment le sildénafil dans plus de 46% des cas, contre 4% de prescription pour le tadalafil.

Quelques données pour comprendre l'attrait des IPDE-5 :

- une administration orale

- pas d'effets hépatiques contrairement aux ARE.

- traitements qui sont bien tolérés par les patients avec comme principaux effets secondaires : hypotension, flushs, troubles digestifs et diarrhées.

- le coût moyen mensuel est de 513€ pour le sildénafil et de 565€ pour le tadalafil ce qui représente les thérapeutiques les moins chers dans l'HTAP.

- peu d'interactions médicamenteuses contrairement aux ARE. En effet, on ne retrouve pas d'interactions avec les anticoagulants oraux ni avec la contraception orale.

- le sildénafil a obtenu l'AMM en 2005, avec une efficacité prouvée à court terme de ce traitement sur les patients en classe II ou III de la NYHA<sup>81</sup>. Le tadalafil a obtenu son AMM en France en 2009 avec une efficacité démontrée dans une étude contrôlée contre placebo pendant 16 semaines<sup>82</sup>.

Il est intéressant de souligner que le sildénafil est contre-indiqué dans les insuffisances hépatiques sévères (Child Pugh C) contrairement au tadalafil qui ne possède pas de contre-indications hépatiques.

C'est certainement pour toutes ces raisons que les IPDE-5 sont les molécules les plus prescrites au sein du CHU de Rouen en 2011. Le sildénafil est certainement d'autant plus prescrit que l'équipe médicale a une plus grande expérience de l'utilisation de cette

molécule. De plus en 2011, le tadalafil n'a obtenu son AMM que depuis deux ans, donc le recul sur l'utilisation de cette molécule est moindre.

- Prescription des ARE

Ensuite les ARE sont prescrits dans un peu plus de 44% des cas avec 31% de prescription de bosentan et 13% d'ambrisentan. Les ARE sont représentés en 2011 par 3 molécules : le bosentan, l'ambrisentan et le sitaxentan. Le sitaxentan a été retiré du marché en 2011, ce n'est donc pas une thérapeutique proposée aux patients du registre de Rouen en novembre 2011.

Tous les antagonistes des récepteurs à l'endothéline présentent comme inconvénient majeur de provoquer une cytolyse hépatique réversible à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la posologie<sup>76</sup>. Le bosentan est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh B et C) et l'ambrisentan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Ces deux molécules sont contre-indiquées en cas d'élévation supérieure à 3 fois la normale supérieure des transaminases. Un traitement par ARE nécessite donc une surveillance des transaminases tous les mois pour évaluer la fonction hépatique.

Il existe une différence majeure entre les deux molécules de la classe des ARE. En effet, le bosentan présente de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les IPDE-5 et les contraceptifs oraux<sup>10</sup>. Or, les patients atteints sont souvent des patients polymédiqués. De plus, pour les patientes, une contraception fiable doit être mise en place selon les recommandations conjointes ERS/ESC, ce qui implique d'associer une méthode de contraception mécanique lorsque la patiente est sous ARE. A Rouen, une patiente en âge de procréer est sous ARE, la plupart des patientes sont sous sildénafil.

Le coût mensuel de la thérapeutique est de 1907€ pour la posologie à 62,5mg deux fois par jour et de 2367€ pour la posologie de 125mg deux fois par jour.

L'ambrisentan a prouvé un effet bénéfique sur l'hémodynamique et sur le test de marche à 6 minutes dans plusieurs essais<sup>77 78</sup>. Il a l'avantage de ne pas avoir d'interactions médicamenteuses. Cependant en 2011, il y a moins de recul sur cette molécule qui a obtenu

son AMM en 2008 et son coût mensuel est de 2658€, ces deux dernières raisons expliquent sans doute la moindre prescription de l'ambrisentan par rapport au bosentan malgré ces avantages certains.

- Prescription de prostacycline et analogues

Enfin les prostacyclines ne sont que très peu prescrites (4% de l'ensemble des prescriptions). Elles sont certainement moins prescrites du fait de leur difficulté d'utilisation. Selon les recommandations, un traitement par époprosténol intraveineuse continue doit être mis en place associé ou non à une seconde classe thérapeutique chez tous les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA.

Aucun patient en classe fonctionnelle IV de la NYHA ne reçoit ce traitement à Rouen en novembre 2011. L'époprosténol (2% des prescriptions) est une thérapeutique compliquée à mettre en place, coûteuse et inconfortable du fait de sa voie d'administration mais aussi à cause de ses effets secondaires qui sont doses dépendantes et dont les principaux sont douleur des mâchoires, céphalées, diarrhées, flushs, douleurs des membres inférieurs, nausées et vomissements. C'est une molécule qui a une demi-vie très courte de l'ordre de 3 minutes. Elle doit être administrée par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter sous-clavier tunnelisé. Cette thérapeutique est donc difficilement mise en place en ambulatoire car il y a un risque élevé de thromboses mais aussi d'infections au site d'injection (incidence de l'ordre de 0,1 à 0,6 cas par an et par patient)<sup>118</sup> De plus, il existe des interactions médicamenteuses entre l'époprosténol et les antihypertenseurs, diurétiques ou autres vasodilatateurs avec un risque accru d'hypotension. Il y a aussi une autre interaction avec les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, anti-inflammatoire non stéroïdien) avec un risque accru d'hémorragie. Par ailleurs, l'anticoagulation est souvent une mesure générale mise en place lors de la pose du diagnostic d'HTP. En outre, l'interruption brutale du traitement par le dysfonctionnement de la pompe ou la rupture du cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTP potentiellement mortelle. Cela nécessite une formation accrue du patient mais aussi de son entourage pour minimiser ses risques. C'est peut-être pour ces raisons que l'époprosténol n'est pas prescrit au sein du CHU de Rouen, du moins pour les patients en ambulatoire et, ce,

malgré le fait qu'une amélioration significative des symptômes, de la capacité à l'effort, de l'hémodynamique et une diminution de la mortalité ont été démontrées chez les patients en classes fonctionnelles III et IV de la NYHA<sup>84 85</sup>. L'iloprost qui représente 2% des prescriptions est peu prescrit du fait de sa complexité d'administration par voie inhalée, son coût mensuel s'élève à 2541€. De plus, les effets à long terme obtenus avec l'iloprost sont assez décevants<sup>119</sup>. Le trépostinil est la seule molécule qui n'est pas prescrite au sein du CHU de Rouen, probablement à cause de sa mauvaise tolérance clinique liée aux douleurs au niveau du site d'injection.

Si l'on observe la mise en place d'un traitement selon la NYHA, le patient en classe fonctionnelle I de la NYHA ne reçoit pas de traitement spécifique ce qui est conforme aux recommandations.

Ensuite pour les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA, 46% ne reçoivent pas de traitement spécifique. 38% reçoivent une monothérapie par bosentan ou sildénafil ce qui correspond aux recommandations. Les deux molécules utilisées sont les molécules pour lesquelles le recul est le plus grand. Deux patients reçoivent une bithérapie qui associe un ARE et un IPDE-5, ce qui correspond également aux recommandations.

Pour les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA, près de 43% ne reçoivent pas de traitements spécifiques contrairement aux recommandations. En effet, l'absence de traitement spécifique impacte négativement sur leur survie et sur leur qualité de vie. Ensuite 38% bénéficie d'une monothérapie. La plupart de ces patients sont traités par sildénafil. Certainement parce que c'est une thérapie bien supportée, sans répercussion hépatique et peu coûteuse. Un patient est traité par tadalafil après arrêt d'un traitement par sildénafil puis par bosentan du fait de sa mauvaise tolérance ou de sa non-réponse à ces deux traitements. Cela souligne l'habitude des prescripteurs qui privilégient les molécules pour lesquelles on a le plus de recul que sont le sildénafil et le bosentan. Ensuite, les autres patients sont sous bosentan majoritairement. Aucun patient n'est sous prostacyclines ou dérivés de prostacyclines, probablement à cause de la complexité du mode d'administration de ces molécules. En ce qui concerne les bithérapies, elles associent un ARE et ou IPDE-5 comme les recommandations le préconisent. Pour ce qui est des molécules utilisées, il y a

une prédominance du sildénafil et du bosentan et c'est après échec thérapeutique ou mauvaise tolérance du traitement que sont prescrites les autres molécules. Le patient sous trithérapie bénéficie d'un traitement par un ARE associé à un IPDE-5 et de l'iloprost comme le prévoit les recommandations.

En ce qui concerne la classe IV de la NYHA, la plupart des patients ne reçoivent pas de traitement spécifique de l'HTAP en novembre 2011. Pour les 28% des patients traités, ils ne le sont pas par époprosténol mais par un ARE ou un IPDE-5. Cela peut-être dû à la difficulté de la mise en place du traitement, à l'état de santé du patient ou encore à des difficultés à trouver un traitement sans interaction avec leur traitement habituel.

Pour ce qui est de l'association de traitements, 37,5% des patients sous bithérapies bénéficient d'un traitement qui associe le sildénafil et le bosentan alors qu'il existe une interaction entre ces deux molécules. 37,5% des patients ont un traitement qui associe le sildénafil et l'ambrisentan. Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses entre ces deux molécules. Parmi les 3 patients qui ont un traitement qui associe le sildénafil et l'ambrisentan, un patient a eu un changement de traitement entre le bosentan et l'ambrisentan.

L'âge du patient ne change pas significativement les thérapies mises en place.

On observe enfin la mise en place de la thérapie en fonction des pathologies associées. Pour les patients porteurs du VIH, seul un patient est traité par monothérapie (sildénafil). Peut-être à cause de la complexité du suivi pour ces patients ou encore une mauvaise tolérance du traitement spécifique de l'HTAP avec leurs traitements antiviraux.

Pour les patients atteints de connectivites, 80% des patients bénéficient d'un traitement spécifique de l'HTAP avec du sildénafil et du bosentan dans la majorité des cas. La mise en place d'un traitement spécifique chez les patients atteints d'HTAP associée à une connectivite améliore surtout les paramètres hémodynamiques et le test de marche à 6 minutes. Par contre il n'a pas été démontré d'amélioration de la médiane de survie chez ces patients<sup>120</sup>.

En ce qui concerne les patients atteints d'une cardiopathie congénitale, 60% des patients reçoivent une thérapie spécifique par sildenafil ou bosentan.

Pour les patients atteints d'hypertension portale, tous les patients qui sont ou ont été traités, le sont par IPDE-5, ce qui semble cohérent au vu des insuffisances hépatiques probables qui contre indiquent l'utilisation des ARE.

Pour les patients atteints d'HTAP idiopathique, 50% ne reçoivent pas de traitement spécifique dont 75% de ces patients en classe III de la NYHA et 25% en classe IV de la NYHA.

## 4. Conclusion

L'étude de la cohorte de patients inscrits au sein du registre de Rouen en novembre 2011 permet de dégager des points positifs sur la prise en charge des patients. La détection de l'HTAP selon les recommandations a permis le dépistage précoce des patients présentant une pathologie associée. Cette détection précoce est suivie par une prise en charge thérapeutique conforme aux recommandations, notamment pour les patients en classe fonctionnelle II et III de la NYHA. Cette étude a aussi permis de mettre en avant des changements dans les thérapeutiques mises en place ce qui signifie que le suivi des patients est réalisé comme le préconise les recommandations. Les molécules utilisées au sein du CHU de Rouen sont les molécules pour lesquelles le recul est suffisant, démontrant ainsi tant l'efficacité que la tolérance du traitement.

L'étude a aussi permis de montrer la difficulté de mettre en place un traitement par époprosténol, ce qui s'écarte de la prise en charge selon les recommandations émises en 2009 pour les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA notamment.

Il serait intéressant de réaliser une étude comparative du registre de Rouen à l'heure actuelle afin d'observer si plus de patients bénéficient d'un traitement spécifique, et de mettre en avant les molécules utilisées, mais aussi les différentes combinaisons de traitement, notamment du point de vue des interactions qui existent entre les molécules. Peu de patients sont sous traitements spécifiques au sein du registre en novembre 2011. Peut-être est-ce dû au fait que l'équipe médicale se trouve face à des patients atteints de pathologies lourdes, souvent polymédiqués, ce qui pose des problèmes d'interactions médicamenteuses et aussi de compliance des patients. Il serait aussi intéressant d'observer si les thérapeutiques mises en place aujourd'hui intègrent les nouvelles molécules.

Enfin, pour aller plus loin, il aurait été bénéfique d'observer le suivi des patients par rapport aux recommandations, et notamment la réalisation de cathétérisme cardiaque droit.

## 5. Annexes

### Annexe 1 : le Syndrome de CREST

Le syndrome CREST est une forme de sclérose systémique cutanée limitée (voir ce terme) dont le nom est l'acronyme anglais des signes cliniques cardinaux :

- calcinose,
- phénomène de Raynaud,
- trouble de la motilité oesophagienne,
- sclérodactylie,
- télangiectasie.

La prévalence est estimée à 1/12 500 adultes environ. La maladie touche avec prédilection les femmes (quatre femmes pour un homme).

La maladie débute en général entre 40 et 50 ans. Les patients ont au moins trois des cinq signes cliniques cardinaux. Le phénomène de Raynaud est le plus courant et souvent le premier signe de la maladie. Les autres signes apparaissent habituellement quelques années plus tard. L'atteinte cutanée est limitée aux doigts et au visage. La calcinose est retrouvée principalement aux extrémités et autour des articulations. La sclérodactylie débute typiquement aux extrémités distales des doigts et le risque principal est la survenue d'ulcères digitaux. Les télangiectasies sont surtout observées sur les mains, le visage et les lèvres. Un trouble de la motilité oesophagienne est habituel et peut provoquer un reflux gastro-oesophagien voire une dysphagie. Environ 30-40% des patients ont une fibrose pulmonaire au scanner thoracique et 10% environ ont une hypertension artérielle pulmonaire. La cause exacte du syndrome CREST n'est pas connue. La maladie est due à une réaction auto-immune qui provoque une surproduction de collagène. Dans certains cas, la maladie est associée à une exposition à des agents chimiques (silice, solvants, hydrocarbures...).

Le diagnostic repose sur les signes cliniques typiques et sur la mise en évidence d'une microangiopathie à mégacapillaires par capillaroscopie. Le bilan biologique sanguin montre la présence des auto-anticorps anti-centromères typiques. L'extension de la maladie est évaluée par scanner-X, électrocardiogramme, échocardiographie, radiographie des mains et par fibroscopie oesophagienne et gastrique si besoin.

Les diagnostics différentiels sont le syndrome de Sharp, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides et la polyartérite noueuse (voir ces termes).

La prise en charge est surtout symptomatique. Le phénomène de Raynaud peut être traité par des inhibiteurs des canaux calciques. Des inhibiteurs de la pompe à protons sont donnés pour le reflux gastrique. Une résection chirurgicale d'une calcinose sévère peut s'imposer. Un suivi clinique régulier des patients est nécessaire avec, précocement, une exploration fonctionnelle pulmonaire et une échocardiographie. De faibles doses de corticostéroïdes associées à des agents immunosuppresseurs sont nécessaires en cas d'atteinte cutanée récente et sévère ou en cas de fibrose pulmonaire progressive. Des vasodilatateurs pulmonaires sont donnés en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le pronostic du syndrome CREST est relativement bon sur une durée au long cours de la maladie (>10 ans). Cependant, une hypertension artérielle pulmonaire peut compliquer la maladie (dans environ 10% des cas) et peut rendre le pronostic plus sévère. Une fibrose pulmonaire sévère peut également survenir chez certains patients.

## Annexe 2 : Classification Child Pugh

On utilise le score Child-Pugh pour permettre la classification en 3 groupes de gravité croissante selon le degré d'insuffisance hépato-cellulaire.

### Score de Child-Pugh

	un point	deux points	trois points
TP (%)	>50	40-50	<40
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubine (micromol/l)	<35	35-50	>50
Ascite	Absente	Facile à contrôler	Sévère
Encéphalopathie (classification de Trey)	Absente	Moyenne (I et II)	Sévère (III et IV)

Selon les différents critères présentés dans ce tableau, on attribue des points au patient. En fonction du nombre de points, on classe le degré d'insuffisance hépatocellulaire comme suit :

- Classe A: 5 à 6
- Classe B: 7 à 9
- Classe C: 10 à 15.

Cela permet d'évaluer le degré d'insuffisance hépatocellulaire afin, notamment, dans l'HTAP de permettre la mise en place ou non de traitement spécifique, parfois hépatotoxique.

## 6. Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358-63
- <sup>2</sup> Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, Dunston SK. Progressive inflammatory and structural changes in the pulmonary vasculature of monocrotaline-treated rats. *Microvasc Res* 1989;38:57-80
- <sup>3</sup> Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raheer MJ, *et al.* Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:397-406
- <sup>4</sup> . Song Y, Coleman L, Shi J, Beppu H, Sato K, Walsh K *et al.* Inflammation, endothelial injury, and persistent pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2-mutant mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H677-90
- <sup>5</sup> Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactiv protein : a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1211-8
- <sup>6</sup> Ulrich S, Nicolls MR, Taraseviciene L, Speich R, Voelkel N. Increased regulatory and decreased CD8+ cytotoxic T cells in the blood of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2008;75:272-80
- <sup>7</sup> Austin ED, Rock MT, Mosse CA, Vnencak-Jones CL, Yoder SM, Robbins IM, *et al.* T lymphocyte subset abnormalities in the blood and lung in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104:454-62
- <sup>8</sup> . Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesh DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005;26:1110-8
- <sup>9</sup> Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects : a systematis review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
- <sup>10</sup> Task for Diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) ; European Respiratory Society (ERS) ; International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiéry JL, Barbera JA, *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
- <sup>11</sup> Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, *et al.* High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:590-8
- <sup>12</sup> Gired B, Montani D, Coulet F, Sztrymf B, Yaici A, Jaïs X, *et al.* Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851-61
- <sup>13</sup> Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, *et al.* Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-32.
- <sup>14</sup> McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, *et al.* Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S.

- 
- <sup>15</sup> Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459-75
- <sup>16</sup> Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, *et al.* Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521-6.
- <sup>17</sup> Mukerjee D, St George D, Coreilo B, Knight C, Denton CP, Davar J, *et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93
- <sup>18</sup> Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study group. *Lancet* 1998;352:1725-30
- <sup>19</sup> Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tudor RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997;28:434-42.
- <sup>20</sup> Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, *et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998 ;11 :1153-66.
- <sup>21</sup> Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8
- <sup>22</sup> Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-10
- <sup>23</sup> Le Pavec J, Souza R, Hervé P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, *et al.* Portopulmonary hypertension : survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ;178 :637-43.
- <sup>24</sup> Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958;2:701-12.
- <sup>25</sup> Shaw AP, Ghareed A. The pathogenesis of pulmonary schistosomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease. *J Pathol Bacteriol* 1938;46:401-24
- <sup>26</sup> De Cleva R, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Saad WA, Rodrigues JJ, *et al.* Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic Mansonic schistosomiasis-prospective study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2028-30
- <sup>27</sup> Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 2002;33:1037-43
- <sup>28</sup> Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, *et al.* Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383-9
- <sup>29</sup> Montani D, Dorfmüller P, Maitre S, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Presse Med* 2010 ;39 :134-43
- <sup>30</sup> Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease : clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:220-33
- <sup>31</sup> Chaouat A, Canuet M, Gomez E, Chabot F, weitzenblum E, hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques, *Rev Mal Respir* 2007 ;24 :509-21

- 
- <sup>32</sup> Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension : BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:217-34.
- <sup>33</sup> Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galié N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-7
- <sup>34</sup> Guilpain P, Montani D, Damaj G, Achouh L, Lefrère F, Le Pavec J, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders : a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008;76:295-302
- <sup>35</sup> Hamaoka K, Nakagawa M, Furukawa N, Sawada T. Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. *Pediatr Cardiol* 1990;11:54-6.
- <sup>36</sup> Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998;351:1544-6
- <sup>37</sup> Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-73
- <sup>38</sup> Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Tarazi R, Jamieson SW. Primary pulmonary artery sarcoma: a report of six cases. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1487-90.
- <sup>39</sup> Davis AM, Pierson RN, Loyd JE. Medisatinal fibrosis. *Semin Respir Infect* 2001 ;16 :119-30
- <sup>40</sup> Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003;123:1577-82
- <sup>41</sup> Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352:719-725
- <sup>42</sup> Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223
- <sup>43</sup> Haute Autorité de santé. place et conditions de réalisation de polysomnographie et polygraphie responsable de troubles du sommeil. 2012
- <sup>44</sup> McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*;104:2797-2802
- <sup>45</sup> Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2007;27:2879-88
- <sup>46</sup> Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaïs X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52
- <sup>47</sup> Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111
- <sup>48</sup> Brenot F. Primary pulmonary hypertension. Case series from France. *Chest* 1994;105:335-365
- <sup>49</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9

- 
- <sup>50</sup> Kurtz B, Bauer F, Evaluation de la fonction cardiaque droite. *Revue générale échocardiographique*
- <sup>51</sup> Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9
- <sup>52</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349
- <sup>53</sup> ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117
- <sup>54</sup> Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Piel sticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-52
- <sup>55</sup> Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. 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
- <sup>56</sup> Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487-92
- <sup>57</sup> Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70
- <sup>58</sup> Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-8
- <sup>59</sup> Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364-9
- <sup>60</sup> Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562-9
- <sup>61</sup> Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001;22:517-27
- <sup>62</sup> Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension ? *Eur Heart J* 2009;30:256-65
- <sup>63</sup> Sanchez O, Marié E, Lerolle U, Wermet D, Israël-Biet D, Meyer G. L'hypertension artérielle pulmonaire féminine. *Rev Mal Respir* 2008 ;25 :451-60
- <sup>64</sup> Spence R, Mandagere A, Walker G, Dufton C ans Boinpally R. Effect of steady-state ambrisentan and pharmacokinetics of a single dose of the oral contraceptive norethindrone (norethisterone) 1mg/ethylestradiol 35µg in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2010;30:313-24
- <sup>65</sup> Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75-80

- 
- <sup>66</sup> Price LC, Montani D, Jaïs X, Dick JR, Simonneau G, Sitbon O, et al. Non-cardiothoracic non obstetric surgery in mild-moderate pulmonary hypertension : Perioperative management of 28 consecutive individual cases. *Eur Respir J* 2010;35:1-9
- <sup>67</sup> Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrart M, Mammoser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*;1985;131:493-498
- <sup>68</sup> Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension : Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*;1984;70:580-7
- <sup>69</sup> Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792
- <sup>70</sup> Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81
- <sup>71</sup> Jaïs X, Bonnet D. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse med* 2010 ;39 :1S22-1S32
- <sup>72</sup> Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23
- <sup>73</sup> Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome : a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54
- <sup>74</sup> Galié N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study) : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100
- <sup>75</sup> McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galié N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9
- <sup>76</sup> Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44
- <sup>77</sup> Galié N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35
- <sup>78</sup> Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, 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;117:3010-9
- <sup>79</sup> McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galié N, Olschewski H, MacLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122-129
- <sup>80</sup> Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105-113
- <sup>81</sup> Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57

- 
- <sup>82</sup> Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009 ;119 :2894-903
- <sup>83</sup> Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehle G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension : a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792-9
- <sup>84</sup> Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, *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
- <sup>85</sup> Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8
- <sup>86</sup> Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1184-7
- <sup>87</sup> Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, *et al.* Continuous subcutaneous infusion of trepostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4
- <sup>88</sup> Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- <sup>89</sup> Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedermann R, Krechel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;42:158-164
- <sup>90</sup> Horper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-1010
- <sup>91</sup> Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475
- <sup>92</sup> Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, *et al.* Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977-83
- <sup>93</sup> Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:547-60
- <sup>94</sup> Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra M, Zeballos M, Palomar A, Gomez A. Graded balloon dilatation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304
- <sup>95</sup> Trulock EP, Edwards LB, Taylor Don Boucek MM, Keck BM, Hertz MI, *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 transplantation report 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880-92
- <sup>96</sup> Convention constitutive du réseau national de prise en charge de l'HTAP. Réseau national de prise en charge de l'HTAP. 20.03.13
- <sup>97</sup> F. Lador, M. Beghetti, T. Rochat et al. Détection et traitement précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Revue médicale suisse* 2009 n°226.
- <sup>98</sup> Hypertension artérielle pulmonaire. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé.2007

- 
- <sup>99</sup> D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9
- <sup>100</sup> Brenot F. Primary pulmonary hypertension. Case series from France. *Chest* 1994; 105:335-365
- <sup>101</sup> Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800
- <sup>102</sup> Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 :886-95
- <sup>103</sup> Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-13
- <sup>104</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991 ; 343-9
- <sup>105</sup> O. Sanchez, E. Marié, U. Lerolle et al. Hypertension artérielle féminine *Revue des maladies respiratoires*. Vol 25 n°4\_avril 2008.
- <sup>106</sup> O. Sanchez, E. Marié, U. Lerolle et al. Hypertension artérielle féminine *Revue des maladies respiratoires*. Vol 25 n°4\_avril 2008>
- <sup>107</sup> Cottin V. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Mal Resp* 2006 ; 23 4 : S61-72
- <sup>108</sup> Sanchez O. Sitbon O. Garcia G. et al. Pulmonary artery hypertension associated with connective tissue diseases. *Press Med* 2003 ; 32 : 789-99.
- <sup>109</sup> 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 : 1023-30
- <sup>110</sup> Nunes H. Humbert M.Sitbon O. et al : Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 :1433-9
- <sup>111</sup> 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 : 1023-30
- <sup>112</sup> O. Sanchez, E. Marié, U. Lerolle et al. Hypertension artérielle féminine *Revue des maladies respiratoires*. Vol 25 n°4\_avril 2008
- <sup>113</sup> 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 : 1023-30
- <sup>114</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991 ; 343-9
- <sup>115</sup> Nunes H. Humbert M.Sitbon O. et al : Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 :1433-9
- <sup>116</sup> Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence oh HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 : 108-13

---

<sup>117</sup> schistosomiasis : number of people treated in 2011, WHO, weekly epidemiological record, n°8 22 february 2013.

<sup>118</sup> Oudiz RJ, Widlitz A, Beckmann XJ, Camanga D, Alfie J, Brundage BH, et al. Micrococcus-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126:90-4.

<sup>119</sup> Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Eur Heart J 2005;26:1895-902.

<sup>120</sup><sup>120</sup> Badesch DB, Tapson VF, Mc Goon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al.,.Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425-34.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



---

**CHEMIN Florence**

**Etude sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire au sein du CHU de Rouen relativement aux dernières recommandations conjointes des Sociétés Européennes de Cardiologie et Pneumologie.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 128 p.

---

**RESUME**

L'HTAP est une maladie rare au pronostic sombre. Elle est définie par une augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers une insuffisance cardiaque droite. La prévalence est de 1 personne sur 67 000 en Europe.

Le centre de compétences de Rouen tient un registre regroupant tous les patients porteurs d'une HTAP en Haute Normandie. Ce registre répertorie des informations en matière d'épidémiologie, de prise en charge thérapeutique et de suivi du patient. Le patient est traité selon les dernières recommandations conjointes ERS/ESC de 2009.

Cette étude a pour but d'observer la mise en place de ces recommandations pour les patients suivis au CHU de Rouen entre septembre 2008 et novembre 2011. 139 patients sont inclus au sein du registre de Rouen sur cette période. Au total plus de 50% des patients ne reçoivent pas de traitement spécifique. Les molécules les plus prescrites sont le sildénafil (47% des prescriptions) et le bosentan (31% des prescriptions), deux molécules pour lesquelles le recul est suffisant, démontrant tant l'efficacité que la tolérance du traitement. Il a aussi été souligné la difficulté à mettre en place un traitement par époprosténol, notamment pour les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA. Il résulte aussi de cette étude que ni la NYHA, ni l'âge des patients, ni les éventuelles pathologies associées ne changent la prise en charge thérapeutique des patients.

Il aurait été intéressant de croiser ces informations avec le suivi du patient, notamment la fréquence à laquelle sont réalisés les cathétérismes cardiaques droits afin d'observer la prise en charge globale des patients inclus au sein du registre de Rouen.

---

**MOTS CLES :** Hypertension pulmonaire – Objectifs thérapeutiques – Registre national – Recommandations ERS/ESC 2009 – Centre de compétences HTAP – Traitement spécifique

---

**JURY**

Président : Mr VARIN Rémi, docteur en pharmacie, PU-PH

Membres : Mr BAUER Fabrice, docteur en médecine, PU-PH

Mr GARGALA Gilles, docteur en médecine, MCU-PH

Mr RIVETTE Pascal, docteur en pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 3 juillet 2015