Hypertension artérielle pulmonaire : approche pratique, psychologique et thérapeutique selon les recommandations européennes de 2015

Allison Assouline

▶ **To cite this version:**

Allison Assouline. Hypertension artérielle pulmonaire : approche pratique, psychologique et thérapeutique selon les recommandations européennes de 2015. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01600037

HAL Id: dumas-01600037

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01600037

Submitted on 2 Oct 2017

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE D'EXERCICE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 SEPTEMBRE 2017

PAR

Mlle ASSOULINE ALLISON

Né(e) le 28 OCTOBRE 1990 À MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : APPROCHE PRATIQUE, PSYCHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES DE 2015

JURY :

Président : Mme le Professeur Frédérique GRIMALDI
Membres : Mme le Docteur Marie-Anne ESTÈVE
Mme le Docteur Laurence CHETBOUN

THESE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 SEPTEMBRE 2017

PAR

Mlle ASSOULINE ALLISON

Né(e) le 28 OCTOBRE 1990 À MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE : APPROCHE PRATIQUE, PSYCHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES DE 2015

JURY :

Président : Mme le Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Mme le Docteur Marie-Anne ESTÈVE
Mme le Docteur Laurence CHETBOUN

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05 Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Marie-Anne Estève pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir orienté, aidé et conseillé, avec tant de minutie et de perfectionnisme. Ce fut un plaisir de m'en remettre à vos corrections. Bien qu'il semble que le temps vous ait manqué cette année, j'apprécie sincèrement que vous ayez continué à m'encadrer et à m'apporter des relectures riches d'autant de précisions et ainsi de m'avoir permis de mener mon travail à bien.

Je souhaite également remercier Mme Frédérique Grimaldi pour avoir accepté de présider mon jury ainsi qu'à Laurence Chetboun qui me fait le plaisir d'en faire également partie. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Une pensée très particulière va à Dominique Assouline qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et sans qui mon travail n'aurait jamais pu être aussi complet ni autant abouti.

J'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont guidé mes réflexions et ont accepté de répondre à mes questions durant mes recherches, notamment à Mme Nathalie Bazot pour sa gentillesse.

Un grand merci à Marion pour son excellent travail de traduction sans qui je n'aurais jamais pu y arriver. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tout le temps que tu as consacré à mon travail.

Je voudrais également remercier Michel Tenoudji-Cohen, mon maître de stage, ainsi que toute la pharmacie de la Pomme, pour votre accueil, votre gentillesse, et les conseils que vous avez pu me donner à l'officine, qui ont rendu les six mois passés parmi vous plus agréable.

Cette thèse représente l'aboutissement de mes études de pharmacie, c'est pourquoi je tiens à dédier cette thèse à tous les gens que j'aime et qui continuent de croire en moi et à m'aider à trouver ma voie,

À mes parents, pour leurs encouragements tout au long de mes études, Infiniment merci pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études. Infiniment Merci, pour votre amour, vos présences bienveillantes, et aussi pour avoir toujours cru en moi. Vous m'avez transmis la curiosité, l'investissement et la détermination qui ont été mes fondements. C'est grâce à votre éducation et vos valeurs que je suis devenue celle que je suis aujourd'hui.

À toi papa, pour qui notre avenir compte tant, qui m'a donné le gout de l'étude et le sens du travail, mais aussi celui du voyage et la curiosité du monde, merci de nous offrir une vie qui me permet d'aborder l'âge adulte en étant riche de culture et libre de mes choix.

À toi maman, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes décisions, merci de m'avoir transmis ton coté artiste qui me permettra de mettre toujours autant de passion et d'inspiration dans ma vie.

À mon frère Allan, qui me surprend de jour en jour par la sagesse de ses conseils et qui finira, j'en suis sure, par trouver la bonne idée qui changera le monde.

À Ethan et à Elli, à qui je souhaite un parcours scolaire exemplaire.

À mes grands-parents, Papi Meyer, Mamie Josette et l'Auberge des Mettoudi, merci pour votre dévouement et votre réconfort sans faille. Je vous remercie de tout mon cœur de nous avoir offert deux foyers supplémentaires où grandir, s'épanouir et travailler en toute sérénité. Je vous souhaite une longue vie et une bonne santé pour que vous puissiez assister à la réussite de chacun d'entre nous.

Une pensée émue à mon Papi Zizi, dont j'ai été la première à envahir son salon et à l'obliger de regarder la TV sans son, et qui à chaque fois que je passais la porte, examen ou non, me demandais « Alors chérie, tu as réussi ? ». Je ne sais pas si j'ai réussi papi, mais j'espère que de là-haut tu es fier de nous tous. Tu as laissé dans mon cœur une odeur éternelle de Jasmin.

Un grand merci à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue et m'ont inculqué de réelles valeurs. Merci d'avoir toujours cru en mon potentiel et de m'avoir épaulé dans toutes les étapes de ma vie. A tous mes oncles et tantes, cousins, cousines, qui ont été autant de parents et de frères et sœurs supplémentaires que la vie m'a donné, merci pour toute cette belle complicité partagée.

À mes amis, toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études, toutes ces rencontres m'ont permis de me construire et de m'épanouir tant d'un point de vue personnel que professionnel.

Enfin à Olivier, mon amour, mon ami depuis toujours… Merci pour la magie que tu me donnes chaque jour, avec toi la vie est une poésie. C'est en croyant aux roses qu'on les fait éclore. For every step, in any walk, Any town of any thought …

« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir mais de le rendre possible »

Antoine de St-Exupéry

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 11

SOMMAIRE 13

TABLE DES ILLUSTRATIONS 18

TABLE DES TABLEAUX 19

TABLE DES ANNEXES 19

LISTE DES ABRÉVIATIONS 20

INTRODUCTION 23

PARTIE A : Pathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire 25

1. Définition et classification des hypertensions pulmonaires 25

1.1. Définition 25

1.2. Classification clinique OMS 28

1.2.1. Groupe 1 : HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE 30

1.2.2. Groupe 1' : MALADIE VEINO-OCCLUSIVE PULMONAIRE ET/OU HÉMANGIOMATOSE CAPILAIRE PULMONAIRE 31

1.2.3. Groupe 1'' : HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NÉ 32

1.2.4. Groupe 2 : HYPERTENSION PULMONAIRE DES CARDIOPATHIES GAUCHES 32

1.2.5. Groupe 3 : HYPERTENSION PULMONAIRE DES MALADIES RESPIRATOIRES ET/OU HYPOXÉMIES CHRONIQUES 33

1.2.6. Groupe 4 : HYPERTENSION PULMONAIRE POST-EMBOLIQUE CHRONIQUE ET AUTRES OBSTRUCTIONS DE L'ARTÉRE PULMONAIRE 33

1.2.7. Groupe 5 : HYPERTENSION PULMONAIRE DE MÉCANISMES MULTIFACTORIELS OU INCERTAINS 34

2. Épidémiologie 34

3. Pathogenèse 36

3.1. Prédispositions génétiques et facteurs de risques 37

3.1.1. Génétique de l'HTAP 37

3.1.2. Facteurs de risque et maladies associées 39

3.2. Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire 40

3.2.1. Lésions des vaisseaux sanguins pulmonaires et altération du réseau vasculaire 40

3.2.2. Voies biologiques impliquées dans l'HTAP 40

3.3. Répercutions cardiaques 44

3.4. Schéma bilan 45

PARTIE B : Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire 46

1. Stratégie diagnostique 46

1.1. Suspicion clinique 47

1.2. Détection d'une hypertension pulmonaire 50

1.2.1. Électrocardiographie 50

1.2.2. Radiographie du thorax 51

1.2.3. Echographie Doppler trans-thoracique 52

1.3. Identification de la classe clinique d'HTAP 53

1.3.1. L'Échocardiographie Doppler trans-thoracique 53

1.3.2. Explorations fonctionnelles respiratoires 54

1.3.3. Gaz du sang artériel 55

1.3.4. Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion 55

1.3.5. Tomodensitométrie à haute résolution du poumon 56

1.3.6. TDM hélicoïdal à renforcement de contraste 56

1.3.7. Angiographie pulmonaire 56
1.3.8. Imagerie par résonance magnétique 56
1.3.9. Polysomnographie 57
1.4. Evaluation de l'HTAP 57
1.4.1. Tests sanguins et immunologie 57
1.4.2. Echographie abdominale 58
1.4.3. Capacité d'effort 58
1.4.4. Cathétérisme cardiaque droit et autres paramètres hémodynamiques 59
1.4.5. Vasoréactivité 61
2. Algorithmes diagnostiques 63
3. Sévérité du diagnostic et classification fonctionnelle de l'HTAP 67
3.1. Classification fonctionnelle NHYA 68
3.2. Sévérité du diagnostic et valeurs pronostiques 69
3.3. Etat actuel de la réflexion 71

PARTIE C : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire 72
1. Vue d'ensemble des thérapeutiques 72
1.1. Revue historique des traitements 73
1.2. Critères des essais cliniques 73
2. Traitement général et de soutien 74
2.1. Antagonistes calciques 74
2.2. Diurétiques 75
2.3. Anticoagulants 75
2.4. Oxygénothérapie 76
3. Voies spécifiques de l'HTAP 78
3.1. Voie de l'endothéline : Antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ARE) 79
3.1.1. Bosentan TRACLEER® 80
3.1.2. Sitaxentan THELIN® 83
3.1.3. Ambrisentan VOLIBRIS® 83
3.1.4. Macitentan OPSUMIT® 85
3.2. Voie du NO : Inhibiteurs de la PDE5 (PDE5i) et stimulateurs de la guanylate cyclase 86
3.2.1. Sildénafil REVATIO® 87
3.2.2. Tadalafil ADCIRCA® 91
3.2.3. Vardénafil LEVITRA® 93
3.2.4. Riociguat ADEMPAS® 94
3.3. Voie de la prostacycline : Analogues de la prostacycline, prostacycline de synthèse et agoniste du récepteur de la prostacycline 97
3.3.1. Béraprost 99
3.3.2. Epoprosténol : FLOLAN® et VELETRI® 99
3.3.3. Trépostinil REMODULIN® 104
3.3.4. Iloprost VENTAVIS® 106
3.3.5. Selaxipag UPTRAVI® 111
3.4. Composés expérimentaux et stratégies 116
3.5. Associations thérapeutiques 116
4. Étude Ambition : Ambrisentan et tadalafil, une nouvelle association thérapeutique indiquée dans le traitement de l'HTAP 118
4.1. Contexte et méthodologie de l'étude 118
4.2. Critères d'évaluation et résultats du critère principal 118
5. Traitement non-médicamenteux 119
5.1. Atrioseptostomie 119
5.2. Transplantation 120
6. Exigences de surveillance 121

PARTIE D : Recommandations pour la prise en charge de l'HTAP 123
1. Evaluation de la gravité 123
1.1. Paramètres cliniques, imagerie et hémodynamique 123
1.1.1. Evaluation clinique 123
1.1.2. Echocardiographie 124
1.1.3. IRM 125
1.1.4. Cathétérisme cardiaque droit 125
1.2. Evaluation de la capacité physique 125
1.2.1. Test de marche des 6 minutes 125
1.2.2. Epreuve d'effort cardio-pulmonaire 126
1.3. Marqueurs biochimiques 126
1.4. Evaluation pronostique et définition du statut à risque 127
1.5. Objectifs du traitement 129
2. Preuves et niveaux d'efficacité 130
3. Thérapie 131
3.1. Mesures d'ordre général 132
3.2. Thérapie de soutien 133
3.2.1. Anticoagulants oraux 134
3.2.2. Diurétiques 134
3.2.3. Oxygène 135
3.2.4. Digoxine et autres médicaments cardiovasculaires 135
3.2.5. Anémie et statut en fer 135
3.3. Thérapie médicamenteuse spécifique 136
3.4. Thérapie combinée 138
4. Algorithme de traitements 140

PARTIE E : Mise en pratique : Prise en charge non médicamenteuse, Programme d'éducation thérapeutique du patient et organisation des soins. 143
1. Conseils et recommandations au quotidien 143
1.1. Mesures générales 143
1.2. Régime alimentaire 144
1.3. Activité physique et réhabilitation à l'effort 145
1.3.1. Pratique sportive 145
1.3.2. Réhabilitation à l'effort 145
1.4. Grossesse et contraception 146
1.4.1. Grossesse 146
1.4.2. Contraception 147
1.4.3. Interruption médicale de grossesse 149
1.4.4. Thérapies hormonales post-ménopause 149
1.5. Altitude et voyage en avion 149
1.6. Chirurgie et anesthésie 150
1.7. Prévention des infections 150
1.8. Traitements concomitants 151
1.9. Compliance aux traitements 151
1.10. Consultation génétique 151
2. Nécessité d'une approche pluridisciplinaire 151
2.1. Soutien psychologique 151
2.2. Une prise en charge multiple 152
2.3. Quels sont les médecins spécialistes qui traitent l'HTAP ? 152
2.4. Où sont traités les patients atteints d'HTAP ? 153
3. Coût du traitement 154
4. Impact de l'HTAP sur la vie quotidienne 155
4.1. Impact physique et pratique 156
4.1.1. Patient 156

4.1.2. Aidant 158
4.2. Impact social 159
4.2.1. Patient 159
4.2.2. Aidant 160
4.3. Impact émotionnel 161
4.3.1. Patient 161
4.3.2. Aidant 162
4.4. Le besoin d'information 163
4.4.1. Patient 163
4.4.2. Aidant 164
4.5. Prise en charge psychologique 164
5. Education thérapeutique 166
5.1. Qu'est-ce que l'Education thérapeutique du patient ? 166
5.2. HTAP et ETP 169
5.3. Focus sur la conception et la mise en place du programme HArPE 170
5.4. Quelques exemples d'outils et jeu éducatifs utilisés lors de séances d'ETP 173
5.4.1. Carte conceptuelle 173
5.4.2. Jeu éducatif 175
6. Organisation des soins 176
6.1. Plan national des maladies rares 176
6.2. Le réseau HTAP 177
6.2.1. Les acteurs de la prise en charge 177
6.2.2. Centre de référence 178
6.2.3. Centres de compétence 179
6.3. Prise en charge et suivi du traitement 179
7. Soutien des patients 181
8. Autres liens utiles 181
8.1. Professionnels de Santé 181
8.2. Congrès européens 182
8.3. Congres internationaux 183
CONCLUSION 184
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 187
ANNEXES 195
SERMENT DE GALIEN 215

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Données générales d'épidémiologie 35
Figure 2. Répartition des types d'HTAP dans le registre National Français 35
Figure 3. Pathogenèse de l'HTAP 36
Figure 4. Les trois voies biologiques majeures impliquées dans la vasoconstriction et la prolifération cellulaire anormale observée dans l'HTAP 42
Figure 5. Résumé de la physiopathogenèse de l'HTAP (Pré-capillaire) 45
Figure 6. Electrocardiogramme d'un patient présentant une HTAP sévère 51
Figure 7. Radiographies thoraciques de patients ayant une HTAP 51
Figure 8. Échocardiographie Doppler trans-thoracique 52
Figure 9. Représentation graphique des mesures de pressions par le KTD 60
Figure 10. Réponse aigue au NO (PAP 60-32mmHg) 62
Figure 11. Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTAP (1) 66
Figure 12. Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTAP (2) 67
Figure 13. Voies biochimiques spécifiques de l'HTAP 78
Figure 14. Voie cellulaire de l'endothéline 79
Figure 15. Voie du NO 86
Figure 16. Biotransformations du GMPc 87
Figure 17. Voie cellulaire de la prostacycline 98
Figure 18. Biosynthèse de la prostacycline endogène 98
Figure 19. Algorithme de prise en charge 141
Figure 20. Coût annuel moyen des traitements de l'HTAP dans l'UE 155
Figure 21. Domaines explorés au cours de l'enquête 156
Figure 22. Indications des patients sur leur capacité à réaliser les activités suivantes après le diagnostic (présentées en %) 157
Figure 23. Changements de la vie des aidants à la suite du diagnostic d'HTAP 158
Figure 24. Causes du sentiment d'isolement chez les patients dû à l'HTAP 159
Figure 25. Sentiment d'isolement dû à l'HTAP chez les aidants 160
Figure 26. Fréquence des émotions rapportées par les patients au cours du dernier mois 161
Figure 27. Sentiments des aidants vis-à-vis des soins prodigués à un patient atteint d'HTAP 162
Figure 28. Besoins d'informations pour le patient 163
Figure 29. Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique 168
Figure 30. Différentes étapes d'élaboration d'un programme d'ETP 170
Figure 31. Séances et animateurs du programme d'ETP HArPE 172
Figure 32. Exemple de carte conceptuelle d'un programme d'ETP pour l'HTAP 174
Figures 33. Programme d'une journée d'ETP du centre M3C 175
Figure 34. Carte des centres de traitement de l'HTAP 177

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Définition Hémodynamique de l'Hypertension Pulmonaire 27
Tableau 2. Classification clinique OMS des Hypertensions Pulmonaires 29
Tableau 3. Facteurs de risque et pathologies associées au développement de l'HTAP 39
Tableau 4. Etapes du diagnostic d'une hypertension artérielle pulmonaire 47
Tableau 5. Signes cliniques et signification pratique 49
Tableau 6. Autres paramètres hémodynamiques 61
Tableau 7. Agents utilisés dans les tests de vasoréactivité 62
Tableau 8. Résumé des mesures établissant un diagnostic positif de l'HTAP 64
Tableau 9. Classification fonctionnelle de la dyspnée de l'HTAP 68
Tableau 10. Résumé des traitements de support 76
Tableau 11. Résumé des traitements spécifiques 115
Tableau 12. Evaluations suggérées et calendrier pour le suivi des patients atteints d'HTAP 127
Tableau 13. Évaluation du risque dans l'HTAP 129
Tableau 14. Classes de recommandation et niveaux de preuve 130
Tableau 15. Recommandations européennes concernant les mesures d'ordre général 132
Tableau 16. Recommandations européennes concernant les thérapies de soutien 133
Tableau 17. Recommandations européennes pour les traitements par antagonistes calciques chez les patients présentant une réponse favorable au test de vasoréactivité. 136
Tableau 18. Recommandations européennes concernant l'efficacité des traitements en monothérapie 137
Tableau 19. Recommandations européennes concernant l'efficacité des associations d'emblée 138
Tableau 20. Recommandations européennes concernant l'efficacité des associations séquentielles 139

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Outil de dialogue pour les patients 195
Annexe 2. Outil de dialogue pour les aidants 198
Annexe 3. Exemple de jeu éducatif proposé par le centre M3C au cours de la journée d'éducation thérapeutique des enfants traités pour une HTAP 203
Annexe 4. Coordonnées du centre de référence de l'HTAP en France 206
Annexe 5. Coordonnées des centres de compétence de l'HTAP en France 207

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP	American college of chest physicians
AC	Antagoniste calcique
AFSSaPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine Aminotransférase
ALK-1	Activine Receptor Like Kinase-1
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARE	Antagoniste des récepteurs à l'endothéline
ARS	Agence régionale de santé
AVK	Anti-vitamine K
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2
BNP	Brain natriuretic peptide
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CML	Cellule musculaire lisse
CMP	Centre médical psychologique
CNCL	Centre national consultatif de la labellisation
CO_2	Dioxyde de carbone
CV	Capacité vitale
CYP450	Cytochrome P450
DC	Débit cardiaque
DIU	Dispositif intra-utérin
ECR	Etude comparative randomisée
ECG	Électrocardiographie
EDT	Echocardiographie Doppler trans-thoracique
EECP	Epreuve d'effort cardiopulmonaire
EFR	Epreuve fonctionnelle respiratoire
ESC	European society of cardiology
ERS	European respiratory society
ETH-1	Endotheéline-1
ET_A	Récepteur à l'endothéline A
ET_B	Récepteur à l'endothéline B
ETP	Education thérapeutique du patient
EULAR	European league against rheumatism
FC	Fréquence cardiaque
FVD	Fonction ventriculaire droite
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
GPC	Guide de pratique clinique

GPD	Gradient de pression diastolique
HArPE	Hypertension artérielle pulmonaire et éducation
HCP	Hémangiomatose capillaire pulmonaire
HPPN	Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTAPA	Hypertension artérielle pulmonaire auto-immune
HTAPI	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
HTAPH	Hypertension artérielle pulmonaire héritable
HTAPTEC	Hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique
HTPPEC	Hypertension pulmonaire post-embolique chronique
HTP	Hypertension pulmonaire
IDB	Indice de dyspnée de Borg
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IST	Infection sexuellement transmissible
KTD	Cathétérisme cardiaque droit
Kv	Canaux potassiques voltages dépendant
LSN	Limite supérieure à la normale
M3C	Malformations cardiaques congénitales complexes
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MVO	Maladie veino-occlusive
NO	Oxyde nitrique
NOIANA	Neuropathie optique ischémique antérieure non-artérique
NT-proBNP	Fragment N-terminal du peptide natriurétique cérébral
NIH	National institute of hHealth
NYHA	New York hHeart aAssociation
O_2	Dioxygène
OMS	Organisation mondiale de la santé
$PaCO_2$	Pression du dioxyde de carbone dans le sang artériel
PAD	Pression auriculaire droite
PaO_2	Pression de l'oxygène dans le sang artériel
PAPd	Pression artérielle pulmonaire diastolique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PCP	Pression capillaire pulmonaire
PDE5	Phosphodiesterase de type 5
PDE5i	Inhibiteurs des la PDE5
PDGF	Platelet-derived growth factor
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national des maladies rares
POD	Pression auriculaire droite moyenne

PGI2	Prostaglandine I2 ou prostacycline
Q	Débit sanguin pulmonaire
RBP	Recommandations de bonnes pratiques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RPT	Résistances pulmonaires totales
RVP	Résistances vasculaires pulmonaires
SvO_2	Saturation en oxygène du sang veineux
SERT	Transporteur de la sérotonine
TDM	Tomodensitométrie
TGFβ	Facteur de croissance transformant beta
TM6	Test de marche des 6 minutes
TPH1	Tryptophane hydroxylase 1
TXA2	Thromboxane A2
UW	Unité de wood
VCO_2	Volume maximal de dioxyde de carbone consommé pendant une période d'effort
VD	Ventricule droit
Ve	Ventilation à l'effort
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VIP	Vasoactive intestinal peptide
VO_2	Volume maximal de dioxygène consommé pendant une période d'effort
WHO-FC	Classification fonctionnelle de l'organisation mondiale de la santé
5-HT	Sérotonine
5-HTT	Sérotonine transporteur

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire ou HTAP est une maladie grave, sévère, d'évolution rapide et considérée comme orpheline. Elle est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires liées à la prolifération cellulaire de la paroi de petites artérioles pulmonaires. Cette maladie, dont le mauvais pronostic a longtemps été considéré comme inéluctable, en l'absence de traitement, évoluait inexorablement vers la défaillance ventriculaire droite et le décès en moyenne deux ans et demi après le diagnostic.

Pour faire suite au 5e symposium mondial sur l'HTAP à Nice en 2013, du 26 au 30 Septembre 2015 s'est tenu, à Amsterdam (Pays-Bas), le congrès Européen des sociétés de Cardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*) et de Pneumologie (*European Respiratory Society, ERS*).
La mise en œuvre de ce nouveau guide de pratique clinique, faisant suite aux deux lignes directrices précédentes de l'ESC et de l'ERS, publiées en 2004 et 2009, a fait l'objet d'un article intitulé « Les *Nouvelles Recommandations de l'ESC/ERS pour le Diagnostic et le Traitement de l'Hypertension Pulmonaire* » publié le 15 Septembre 2015 dans l'*European Heart Journal*.
Ces nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'HTAP apportent plus de précision dans la définition, la classification et le traitement de la maladie

J'ai fait le choix délibéré de limiter mon étude à l'Hypertension artérielle pulmonaire, qui, nous le verrons dans une première partie, après avoir apporté une définition mise à jour, constitue un groupe de maladies, caractérisées au sein de la classification OMS, touchant de manière primitive aux artères pulmonaires.
Cette première section, sera également l'occasion de décrire et d'expliquer la pathogénèse de la maladie ainsi que les voies biologiques et les différents facteurs mis en cause.

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP. Les manifestations ne se traduisent que tardivement par le retentissement de la maladie sur le cœur droit ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente.
Un processus stratégique de diagnostic, incluant la détection, l'identification et l'évaluation de l'HTAP suspectée, permet d'aboutir à une classification fonctionnelle de la maladie.
C'est en se fondant sur cette classification fonctionnelle, en corrélation avec la classification

OMS évoquée ci-dessus, que le clinicien considèrera l'éventualité d'initier, immédiatement ou en différé, un traitement adapté.
C'est pourquoi, dans un second temps, après avoir présenté un catalogue des différentes stratégies diagnostiques, nous exposerons l'algorithme diagnostique, impliquant l'élimination de tout autre diagnostic alternatif, qui permet, par exclusion, d'établir l'existence d'une HTAP.

Sur le plan thérapeutique, au cours de ces deux dernières décennies, nous sommes passés d'une période où il n'existait pas de traitements spécifiques pour cette maladie rare, à une période où sont disponibles des traitements améliorant nettement la durée moyenne de survie des patients. En effet, lors des vingt dernières années, les progrès majeurs réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP ont rendu possible l'émergence de plusieurs médicaments et le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les dysfonctionnements endothéliaux en cause.
L'apparition constante de nouveaux traitements spécifiques a permis de transformer le pronostic de cette maladie et de réaliser sans cesse de nouvelles avancées.
En effet, le traitement de l'HTAP est d'autant plus actuel qu'il a vu naitre ces 5 dernières années de nouvelles molécules innovantes explorant des stratégies de traitement inédites.
Nous verrons donc dans une troisième partie une revue détaillée de tous les traitements disponibles ainsi que leur cible biologique.
Notons toutefois qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de cette maladie. Les thérapeutiques actuelles ne permettent pour l'instant que d'améliorer la capacité à l'effort et la qualité de vie des patients, d'éviter les complications et de freiner l'évolution de la maladie.

Dans l'optique de se tenir au fait de l'actualité médicale, cette thèse a pour objectif d'élaborer une synthèse des nouvelles recommandations de bonnes pratiques cliniques élaborées par l'ESC et l'ERS. Les lignes directrices, applicables par le clinicien, dont je propose une traduction abrégée dans la quatrième section, sont fondées sur le consensus de plusieurs experts et décrivent la marche à suivre en pratique lors de la suspicion d'une HTAP, du diagnostic au traitement.

Enfin, la dernière partie consiste en une approche plus pratique de la maladie du point de vue du patient. Y seront abordés, entre autres, les thèmes des mesures pragmatiques à adopter au quotidien, les programmes d'éducations thérapeutiques et l'approche psychologique, ainsi que la prise en charge au sein du réseau HTAP et des centres de référence.

PARTIE A : Pathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

1. Définition et classification des hypertensions pulmonaires

1.1.Définition

On désigne sous le nom d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) un groupe de maladies touchant les artères pulmonaires.

Il s'agit d'une forme particulière d'Hypertension Pulmonaire (HTP), dite pré-capillaire, caractérisée par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires, due une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP).

En effet, les artères pulmonaires servent à l'approvisionnement des poumons en sang pour l'oxygénation. Les RVP sont les résistances opposées par les poumons au flux sanguin. Ainsi, pour que le sang irrigue correctement les poumons, la pression sanguine doit être supérieure à ces résistances.

L'augmentation des RVP, liée à la prolifération cellulaire de la paroi des petites artérioles pulmonaires et au remodelage de ces artérioles, entraine, par conséquent, une augmentation de la pression artérielle dans la circulation pulmonaire. De ce fait, le cœur doit travailler davantage pour pomper le sang vers le poumon, ce qui finit par aboutir à une insuffisance ventriculaire droite et au décès.

La démarche diagnostique d'une HTP exige une série d'investigations visant à établir le diagnostic, à clarifier la classe clinique et le type d'HTP, et à évaluer l'atteinte fonctionnelle et hémodynamique.

Un diagnostic d'HTAP est fait notamment au moyen d'un cathétérisme cardiaque droit (KTD), qui consiste à introduire un cathéter dans le cœur droit, permettant de visualiser la structure du cœur et des valves et de mesurer la pression à l'intérieur des artères pulmonaires.

La circulation pulmonaire normale est une circulation à basse pression et faible résistance.

Comme pour la pression artérielle systémique, on définit pour la pression artérielle pulmonaire, une pression systolique, une pression diastolique et une pression moyenne qui est un intermédiaire entre les deux autres.

C'est cette pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) qui servira à définir cliniquement l'HTP.
Les données disponibles montrent que la PAPm normale au repos est de 14 ± 3 mmHg, avec un seuil supérieur d'environ 20 mmHg. [1,2]

Les nouvelles *Recommandations européennes de l'ESC/ERS pour le Diagnostic et le Traitement de l'Hypertension Pulmonaire* publiées le 15 Septembre 2015 dans l'*European Heart Journal*[3] *apportent* des modifications substantielles dans la définition de l'HTP, permettant de mieux définir les situations cliniques et guider la prise en charge des malades.

La définition hémodynamique de l'HTP reste fondée sur l'élévation de la PAPm : les recommandations européennes ESC/ERS de 2015 **définissent ainsi l'HTP comme une augmentation de la PAPm au repos ≥ 25 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit.**[1]
La définition de l'HTAP inclut un paramètre supplémentaire par rapport aux précédentes recommandations : les RVP.
Cela permet notamment de la distinguer des situations entraînant une augmentation de la PAPm par simple élévation du débit cardiaque (DC) sans remodelage vasculaire pulmonaire spécifique.

La définition consensuelle de l'HTP, et par extension de l'HTAP, se traduit cliniquement par la dépendance de la PAPm aux mesures de la pression capillaire pulmonaire (PCP), du débit sanguin pulmonaire (Q) et des RVP, selon la formule suivante :

PAPm = PCP + (Q x RVP)

La pression artérielle pulmonaire sera donc augmentée en cas d'élévation :

- De la PCP, secondaire à une augmentation de pression veineuse pulmonaire, elle-même secondaire à une insuffisance cardiaque gauche. On parle alors d'hypertension post-capillaire, liée à des anomalies se situant au-delà des capillaires au niveau du cœur gauche.
- Du débit sanguin pulmonaire, dans certaines cardiopathies congénitales avec une communication entre les cavités cardiaques gauches et droites (communication intra-auriculaire ou intra-ventriculaire, persistance du canal artériel).

- Des RVP, principalement dans les affections pulmonaires chroniques. On parle d'hypertension pré-capillaire

La distinction entre l'HTP pré-capillaire et post-capillaire est faite par la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg (pré-capillaire) ou > 15 mmHg (post-capillaire).[1]

Ainsi, le terme HTAP désigne un sous-groupe de patients présentant une HTP pré-capillaire et une élévation des RVP > 3 unités Wood (UW), en l'absence d'autres causes d'HTP pré-capillaire (en particulier les maladies respiratoires chroniques et l'HTP thromboembolique chronique).[1]

Selon diverses combinaisons de pression artérielle pulmonaire, PAPm, DC, gradient de pression diastolique (GPD) et RVP évalués dans des conditions cliniques stables, les définitions hémodynamiques d'HTP sont indiquées dans le tableau suivant, conjointement avec leur classification clinique correspondante (détaillée dans la partie 2.2).

Tableau 1. Définition Hémodynamique de l'Hypertension Pulmonaire

Définition	Caractéristiques	Groupe Clinique
HTP	PAPm ≥ 25 mmHg	
Pré-capillaire	PAPO ≤ 15 mmHg	HTAP HTP liées à des maladies du poumons HTP thromboembolique chronique HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain
Post-capillaire	PAPO > 15 mmHg	HTTP des cardiopathies gauches
isolée	GPD < 7 mmHg et/ou RVP ≤ 3 UW	HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain
Combinée post-capillaire et pré-capillaire	GPD ≥ 7 mmHg et/ou RVP > 3 UW	

Il est nécessaire de préciser que la signification clinique d'une PAPm au repos entre 21 et 24 mmHg est incertaine. Les patients présentant une PAPm de cet ordre doivent donc être suivis attentivement lorsqu'ils présentent un risque de développer une HTP.[1]
Toujours selon les nouvelles *Recommandations européennes de l'ESC/ERS pour le Diagnostic*

et le Traitement de l'Hypertension Pulmonaire, l'ESC/ERS considère que l'HTP à l'effort ne peut être définie et ne doit pas être utilisée, malgré des études rétrospectives récentes et un certain nombre de données fiables définissant les niveaux de changement de la PAPm et des RVP au cours d'un exercice physique.[1]

1.2.Classification clinique OMS

La classification clinique actuelle des HTP est une mise à jour de la classification originale proposée lors de la réunion de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à Evian (France) en 1998, revue en 2003 à Venise (Italie) puis en 2008 à Dana Point (USA). La classification actuelle que nous allons détailler, a été publiée dans l'European Heart Journal à la date du 15 Septembre 2015 suite au dernier congrès de l'ESC/ERS.
Cette classification est destinée à individualiser des catégories de pathologies en cinq groupes, présentant des similitudes de leurs caractéristiques physiopathologiques, histologiques, cliniques, hémodynamiques et leur prise en charge. Cette classification est cruciale pour orienter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.[4]

La classification clinique peut être mise à jour lorsque sont disponibles de nouvelles données sur les caractéristiques citées ci-dessus, ou que des entités cliniques supplémentaires sont envisagées.
Ainsi, Les *Recommandations européennes de l'ESC/ERS pour le Diagnostic et le Traitement de l'Hypertension Pulmonaire* ont établi une nouvelle classification clinique des HTP, mise à jour à partir de *Simonneau at al*.[4]
De nouvelles conditions, que l'on retrouve fréquemment chez les enfants, ont été incluses dans les différents groupes cliniques afin de fournir une classification complète et appropriée, à la fois pour les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 2. Classification clinique OMS des Hypertensions Pulmonaires

HTAP	Pré-capillaire	**I. Hypertension artérielle pulmonaire**
		I.I Idiopathique
		I.2 Héritable
		I.2.1 Mutation BMRP2
		I.2.2 Autres mutations
		I.3 Induite par la prise de médicaments ou de toxiques
		I.4 Associée à:
		I.4.1 Connectivites
		I.4.2 VIH
		I.4.3 Hypertension Portale
		I.4.4 Cardiopathies congénitales
		I.4.5 Bilharziose/schistomiase
		I'. Maladies veino-occlusives pulmonaires et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
		I'.I Idiopathique
		I'.2 Héritable
		I'.2.1 Mutation EIF2AK4
		I'.2.2 Autres mutations
		I.3 Induite par la prise de médicaments, de toxiques ou de radiations
		I.4 Associée à:
		I.4.1 Connectivites
		I.4.2 VIH
		I'' Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
		2. Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches
		2.1 Dysfonction systolique du ventricule gauche
		2.2 Dysfonction diastolique du ventricule gauche
		2.3 Pathologies valvulaires
		2.4 Obstruction congénitale/acquise du cœur gauche et cardiomyopathies congénitales
		2.5 Sténose veineuse pulmonaire congénitale/acquise
HTP Secondaires	Post-capillaire	**3. Hypertension pulmonaire associées aux pathologies pulmonaires et/ou hypoxémie**
		3.1 Maladie respiratoire chronique obstructive
		3.2 Pathologies pulmonaires interstitielles
		3.3 Autres maladies pulmonaires avec syndrome mixte obstructif et restrictif
		3.4 Apnée du sommeil
		3.5 Hypoventilation alvéolaire
		3.6 Résidents en haute altitude
		3.7 Anomalies du développement
	Pré-capillaire	**4. HTTP post-thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires**
		4.1 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
		4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
		4.2.1 Angiosarcome
		4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
		4.2.3 Artérites
		4.2.4 Sténose artérielle pulmonaire congénitale
		4.2.5 Parasitose (hydatidose)
		5. Hypertension pulmonaire due à des mécanismes peu clairs et/ou multifactoriels
		5.1. Désordres hématologiques: Anémie chronique hémolytique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie
		5.2. Désordres systémiques, sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularites
		5.3. Désordres métaboliques: glycogénose, maladie de Gaucher, désordres thyroïdiens
		5.4. Autres: obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale, hypertension pulmonaire segmentaire

* Modifications guidelines 2015

D'après : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension

1.2.1. Groupe 1 : HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Le groupe OMS 1 constitue, à proprement parler, les HTAP. Il regroupe les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre lié à la prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires, concourant à la survenue de l'obstruction vasculaire au niveau de ces artères pulmonaires, conduisant ainsi à l'augmentation des RVP responsable de l'HTAP.[5]
D'un point de vue hémodynamique, l'HTAP est de type pré-capillaire.

Au sein de ce groupe, on distingue d'une part les maladies vasculaires pulmonaires isolées, sans comorbidité (HTAP idiopathique, HTAP héritable et HTAP associée à la prise de médicaments et de toxiques) ; et d'autre part les HTAP associées à une pathologie concomitante (connectivites, cardiopathies congénitales, hypertension portale, VIH, schistosomiases).[6]
Cette distinction repose essentiellement sur le profil évolutif de ces différentes affections. Si les HTAP idiopathiques, héréditaires ou associées à la prise de toxiques ont une présentation et une évolution similaires, il n'en est pas de même des HTAP associées à une pathologie concomitante de profils et d'évolutions très hétérogènes selon la pathologie impliquée.[7]

- **L'HTAP idiopathique** (HTAPI) correspond à la forme sporadique de la maladie, sans cause connue ou facteurs de risques identifiés, et en l'absence d'antécédents familiaux d'HTAP.[8]
- **L'HTAP héritable** (HTAPH) ou **familiale** relève du terrain génétique et regroupe les patients ayant des antécédents d'HTAP dans leur famille, ou non. Certains de ces patients auront des mutations dans les gènes connus comme étant associés à l'HTAP, comme le gène codant pour la BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2) faisant l'objet d'un premier sous-groupe.
- Les nouvelles mutations étant plus rares en comparaison avec la BMRP2, la Nouvelle Classification de 2015 réunit à présent les formes d'HTAP associées à celles-ci dans un second sous-groupe sous le terme de « Mutations autres ».
- **L'HTAP induite par la prise de médicaments ou de toxines** survient suite à l'exposition à un certain nombre de molécules, principalement les anorexigènes (coupe-faim du type fenfluramine), mais aussi aux psychostimulants comme la méthamphétamine ou la cocaïne, au L-tryptophane (acide aminé utilisé pour traiter la dépression et l'insomnie) et à l'huile de Colza.

- **Les HTAP associées à une pathologie concomitante** ou **auto-immune** (HTAPA) sont décrites en association avec :
    - Toutes les formes connues de **connectivites** (sclérodermie diffuse ou limitée, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite, polymyosite, connectivite mixte), caractérisées par une inflammation et des lésions des tissus conjonctifs, souvent accompagnées de dépôts de tissus fibreux dans les zones concernées. Ce sont des maladies dites auto-immunes.

      D'un point de vue clinique, histologique et thérapeutique, l'HTAP associée à une connectivite est indifférenciable d'une HTAP idiopathique ou familiale.
    - Le **Virus d'Immunodéficience Humaine** (VIH), contribuant de manière significative à la mortalité chez ces patients.[9]
    - L'**hypertension portale**, dont la cause la plus fréquente est la cirrhose du foie.
    - Les **cardiopathies congénitales**, relativement fréquentes, touchant près de 1% de la population, et se traduisant par des altérations de la structure du cœur empêchant ainsi la circulation normale du sang.
    - Les **schistosomiases**, type bilharziose.

L'HTAP associée à une anémie hémolytique chronique semble être significativement différente des autres formes d'HTAP en termes de conclusions pathologiques, de caractéristiques hémodynamiques et de réponse aux thérapies spécifiques. C'est pourquoi la nouvelle classification de 2015 voit cette catégorie déplacée dans le groupe 5 (HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains).

1.2.2. Groupe 1' : MALADIE VEINO-OCCLUSIVE PULMONAIRE ET/OU HÉMANGIOMATOSE CAPILAIRE PULMONAIRE

Le groupe OMS 1' concerne la maladie veino-occlusive (MVO) et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP), qui sont caractérisées par des lésions de remodelage veinulaire ou capillaire prédominantes, et dans une moindre mesure à des lésions des artérioles pulmonaires à l'origine des spécificités cliniques, radiologiques et pronostiques.

La MVO est une affection très rare caractérisée par une occlusion généralisée des veines et

veinules pulmonaires par une matière fibreuse lâche. Plus l'obstruction de ces vaisseaux s'aggrave, plus la pression artérielle pulmonaire monte, conduisant au développement d'une HTAP.

La HCP, quant à elle, se caractérise par une croissance et un développement anormaux des capillaires à l'intérieur du tissu conjonctif pulmonaire. Cette croissance entraine une compression des vaisseaux sanguins pulmonaires et peut conduire à une HTAP.

Ces deux maladies présentent de nombreuses similitudes cliniques et physiopathologiques avec les HTAP du groupe 1, mais diffèrent dans la prise en charge. En effet, en cas de traitement vasodilatateur, le patient serait exposé à un risque d'œdème pulmonaire.[10]

Les facteurs de risque et pathologies associées sont également similaires, y compris l'existence de connectivites, l'infection au VIH et la prise d'anorexigène. Néanmoins, la nouvelle classification de 2015 élargit ces sous-catégories et comprend idiopathique, héréditaire, connexe, drogues et toxines induites, et nouvellement radio-induites.

1.2.3. Groupe 1" : HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NÉ

Anciennement incluse dans le groupe 1, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) a des caractéristiques très hétérogènes. L'HPPN a donc été sous catégorisée dans le groupe 1".

Avant la naissance, la circulation sanguine de l'enfant court-circuite les poumons, car le sang oxygéné est fourni par le placenta, via le cordon ombilical. Lorsque l'enfant naît, la circulation change et le sang est désormais pompé dans les poumons.

Dans l'HPPN, une partie du sang reste court-circuitée des poumons à cause d'une forte résistance des vaisseaux sanguins pulmonaires. Cela entraine de faibles concentrations d'oxygène dans le sang, dans tout le corps de l'enfant.

1.2.4. Groupe 2 : HYPERTENSION PULMONAIRE DES CARDIOPATHIES GAUCHES

Par définition, les HTP dites « secondaires » à une cause bien identifiée et pouvant bénéficier d'un traitement spécifique, n'appartiennent pas au groupe des HTAP proprement dites.

Le groupe 2 correspond à l'HTP des cardiopathies gauches.

Les cardiopathies gauches représentent la 1^{e} cause d'HTP.

Sur le plan physiologique, ces cardiopathies gauches sont responsables d'une augmentation de

la pression au sein des cavités cardiaques gauches qui retentit passivement sur la circulation pulmonaire. Elles sont caractérisées par une hypertension post-capillaire.
Ces cardiopathies peuvent être en rapport avec un dysfonctionnement systolique, diastolique ou une valvulopathie mitrale ou aortique.
La nouvelle classification de 2015 inclut dans ce groupe les maladies cardiaques pédiatriques telles que les cardiomyopathies congénitales et les afflux ou obstructions des voies cardiaques gauches congénitales ou acquises.

1.2.5. Groupe 3 : HYPERTENSION PULMONAIRE DES MALADIES RESPIRATOIRES ET/OU HYPOXÉMIES CHRONIQUES

Tout comme le groupe 2, le groupe 3 appartient aux HTP « secondaires ».
Ce groupe correspond à l'HTP des insuffisances respiratoires, dont la cause principale est l'hypoxie alvéolaire liée à une maladie respiratoire chronique. Les causes respiratoires représentent la 2nde cause d'HTP. Les maladies respiratoires chroniques les plus souvent en cause sont la Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) essentiellement, et plus rarement les maladies restrictives (pneumopathie interstitielle chronique) ou mixtes (mucoviscidose...), le syndrome des apnées du sommeil, l'hypoventilation alvéolaire, l'exposition chronique à l'altitude élevée et les anomalies de développement.
D'un point de vue hémodynamique, ces HTP sont de type pré-capillaire et caractérisées par une augmentation modérée de la PAPm.
Aucun changement n'est proposé dans la nouvelle classification pour ce groupe.

1.2.6. Groupe 4 : HYPERTENSION PULMONAIRE POST-EMBOLIQUE CHRONIQUE ET AUTRES OBSTRUCTIONS DE L'ARTÉRE PULMONAIRE

Le groupe 4 appartient également aux HTP dites « secondaires » et correspond à l'HTP post-embolique chronique (HTPPEC). Le mécanisme principal de l'HTPPEC est une obstruction chronique proximale et/ou distale des artères pulmonaires d'origine thromboembolique.
Ce groupe a été renommé dans la nouvelle classification de 2015 car il inclut à présent d'autres obstructions des artères pulmonaires que sont l'angiosarcome pulmonaire, d'autres tumeurs intravasculaires, les artérites, les sténoses artérielles pulmonaires congénitales, et les parasitoses comme l'hydatidose.
D'un point de vue hémodynamique, l'HTP est de type pré-capillaire.

1.2.7. Groupe 5 : HYPERTENSION PULMONAIRE DE MÉCANISMES MULTIFACTORIELS OU INCERTAINS

Le groupe 5 rassemble un certain nombre d'HTP dont les mécanismes sont multifactoriels ou incertains.

D'un point de vue hémodynamique, l'HTP est de type pré-capillaire.

On y retrouve :

- Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomies et récemment anémie hémolytique chronique (déplacée depuis le groupe 1 comme énoncé précédemment)
- Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularites
- Maladies métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique en dialyse ou non.

Une HTP segmentaire est observée dans les zones pulmonaires discrètes perfusées par les collatéraux aorto-pulmonaires dans les maladies cardiaques congénitales telles que l'atrésie pulmonaire ou tricuspide. Cette caractéristique très inhabituelle a été incluse dans le groupe 5 depuis 2015.

2. Épidémiologie

Les difficultés de l'identification et du diagnostic de l'HTAP rendent délicate l'estimation de la réalité épidémiologique de cette maladie.

En épidémiologie, la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Elle correspond au nombre de sujets atteints par la maladie au sein d'une population.

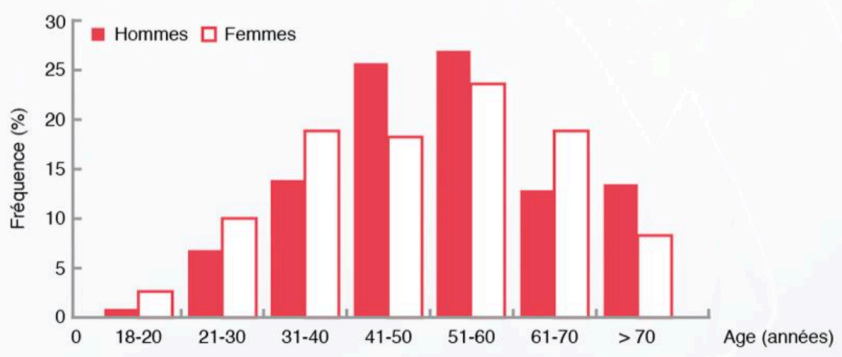
La prévalence de l'HTAP en France, estimée à partir des données du registre français de l'HTAP, est de 15 cas par million d'habitants.[11]

L'incidence d'une pathologie est une mesure du risque pour un individu de contracter cette pathologie pendant une période donnée. Il s'agit du nombre de nouveaux cas ayant développé cette pathologie dans une population pendant une période donnée.

L'incidence de l'HTAP en France est proche de 2,4 cas par million d'habitants adultes et par an.[11]

À partir de ces informations, on peut alors considérer l'HTAP comme une maladie rare qualifiée « orpheline ».

Figure 1. Données générales d'épidémiologie



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Chaouat A

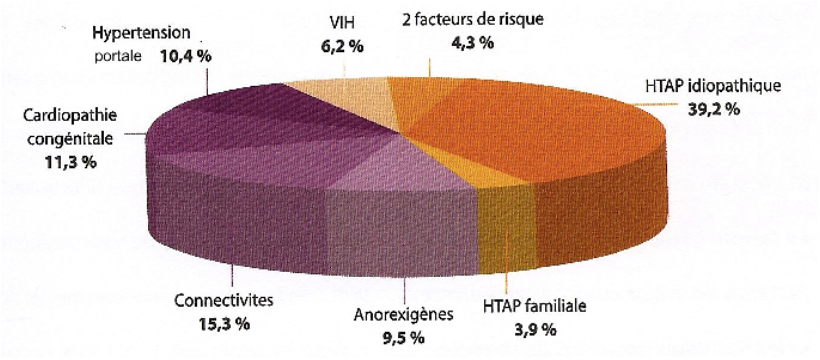
Résultat du registre national [11]

Les données du registre national français de l'HTAP donnent également une idée de la répartition des différents types d'HTAP dans cette population de patients[11] :

- L'HTAP idiopathique s'avère être la forme la plus courante, représentant 39,2% des cas.
- L'HTAP familiale représente 3,9% des cas
- L'HTAP liée à la prise d'anorexigènes est observable dans 9,5% des cas.
- Les HTAP associées constituent environ 43% des HTAP, avec 15,3% des cas associés à une connectivite, 11,3% à une cardiopathie congénitale, 10,4% à une hypertension portale et 6,2% au VIH.

Par ailleurs, dans le groupe des connectivites, la sclérodermie et le lupus érythémateux disséminé sont les plus fréquentes avec respectivement une part de 76% et 15% des cas.

Figure 2. Répartition des types d'HTAP dans le registre National Français



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Chaouat A

Résultat du registre national [11]

Toutefois, en raison de la nature non spécifique des symptômes et du caractère silencieux apparemment bénin des premiers signes, l'HTAP est, dans environ 75% des cas, diagnostiquée alors que les patients ont déjà atteint un stade avancé de la maladie, ce qui suggère que la véritable prévalence pourrait bien être supérieure à celle rapportée dans la littérature.[11]

L'âge de survenue des HTAP idiopathiques est très variable, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans[13], mais cette maladie peut se rencontrer à tous les âges. En effet, la pathologie est de plus en plus diagnostiquée entre 50 et 65 ans.

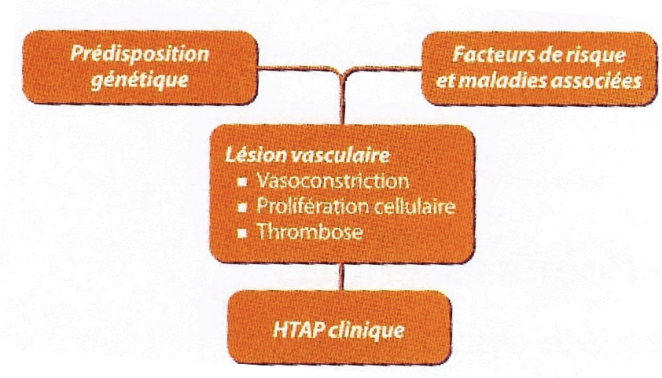
L'HTAP touche les deux sexes, avec une prédominance féminine d'environ 2 cas féminins pour 1 homme affecté, suggérant l'existence de cofacteurs de prédispositions hormonaux ou génétiques liés au chromosome X ou encore une perte des fœtus mâles in utero.[14]

Il s'agit donc d'une maladie rare, orpheline, dont la prise en charge en France est assurée par des équipes multidisciplinaires au sein de centres de compétence répartis sur le territoire Français.

3. Pathogenèse

Bien que l'on ne sache pas exactement pourquoi et comment se développe une HTAP, des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la génétique et de la biologie cellulaire de cette maladie.
Le terrain génétique, l'exposition à des facteurs de risques environnementaux et les maladies acquises, dont aucun ne suffit à lui seul, se combinent pour causer une lésion vasculaire et une activation des voies biologiques conduisant au développement de l'HTAP.

Figure 3. Pathogenèse de l'HTAP



3.1. Prédispositions génétiques et facteurs de risques

3.1.1. Génétique de l'HTAP

La forme familiale représente, à l'échelle mondiale, au moins 6% des cas d'HTAP.[15]
La première forme famille fut décrite en 1954 aux Etats-Unis à propos d'un jeune homme de 21 ans, dont la mère et la tante souffraient d'une HTAP, maladie rare qui semblait donc posséder a priori une composante héréditaire.
Depuis, les études conduites sur des familles atteintes d'HTAP font ressortir trois notions clés essentielles à la compréhension de la maladie[16] :
- la transmission de l'HTAP héritable est **autosomique dominante**, ce qui signifie qu'il suffit qu'un seul parent soit porteur du gène anormal pour que la descendance risque de développer la maladie.[15]
- une autre caractéristique de la forme familiale est son **faible taux de pénétrance** de l'ordre de 10 à 20%, signifiant que seuls 10 à 20% des sujets porteurs de la mutation génétique responsable développent une HTAP[17], ce qui montre d'une part la possibilité de sauts de génération compliquant l'identification des formes familiales, et d'autre part qu'il faut l'intervention de facteurs supplémentaires.
- enfin, l'HTAP familiale fait apparaître le phénomène d'**anticipation génétique**, caractérisé par la survenue plus précoce de la maladie au fil des générations successives. Cette notion, initialement décrite par Loyd a été confirmée par les travaux du Centre National de Référence de l'HTAP : sur 4 générations successives, les générations les plus récentes voient leur maladie identifiée vers l'âge de 20 ans, alors que les premières générations affectées le sont vers 60 ans. Les différences d'âge observées sont trop importantes pour qu'elles puissent être uniquement attribuables à un biais lié à la connaissance de cette maladie dans la famille donnée. En effet, la survie des patients éventuellement identifiés plus précocement ne pourrait pas aboutir à des gains de survie de plusieurs dizaines d'années. Cette notion d'anticipation génétique reste inexpliquée.[18]

Les gènes identifiés comme étant impliqués dans l'HTAP sont :

- BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2)

BMPR2 est le principal gène impliqué dans l'HTAP héritable. Il est aujourd'hui bien connu et caractérisé[19]. Localisé sur le bras long du chromosome 2 en position 2q31-33, il code pour la protéine osseuse BMPR2, membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance

transformant TGF-β, intervenant dans le contrôle de la croissance des cellules vasculaires et dans la différenciation cellulaire, potentiellement impliqué dans le remodelage vasculaire. Ces mutations sont à l'origine d'une diminution de fonction des récepteurs de la superfamille du TGF-β, entrainant une prolifération anormale des cellules musculaires lisses (CML) vasculaires pulmonaires.

On retrouve des mutations de BMRP2 dans 75% des cas d'HTAP familiales, mais aussi dans environ 20% des HTAP apparemment non familiales (idiopathiques ou associées à la prise d'anorexigènes), et peu ou pas dans les autres formes.[20]

- ALK-1 (Activin Receptor-like Kinase 1)

Un autre gène de la famille des récepteurs du TGF-β qui est associé au développement de l'HTAP est ALK-1. Les mutations dans ALK-1 aboutissent à une signalisation qui favorise la croissance des cellules vasculaires.[21]

- 5-HTT (sérotonine transporteur)

Une étude montre qu'une forme du gène 5-HTT entrainant une surexpression du transporteur de la sérotonine (5-HT) est plus fréquente chez les patients atteints d'HTAP que chez les témoins[22]. La 5-HT est un puissant stimulant de la prolifération des CML pulmonaires. La surexpression de ce gène est associée à une augmentation de croissance des CML dans l'artère pulmonaire, ce qui contribue au développement de l'HTAP.

Les gènes anormaux augmentent donc le risque qu'a un sujet de développer une HTAP, ou le « prédisposent » à cette maladie.

En effet, bien que la voie BMRP2 apparaît comme essentielle dans l'HTAP, il est toutefois admis que les mutations germinales de BMRP2 induisent une susceptibilité à l'HTAP mais ne sont ni nécessaires ni suffisantes à la survenue de la maladie.

Un deuxième événement est donc probablement nécessaire à l'expression de la maladie chez les sujets génétiquement prédisposés[23]. Diverses expositions environnementales, facteurs génétiques, infectieux ou inflammatoires surajoutés pourraient jouer un rôle fondamental et favoriser l'émergence de la maladie.

La recherche porte actuellement sur les cofacteurs favorisant la survenue de la maladie chez les porteurs de mutations.

Il est recommandé de proposer un dépistage chez les parents du premier degré des sujets présentant une HTAP idiopathique[24]. Cette attitude permet de rassurer les sujets indemnes de mutation, de limiter le dépistage aux sujets génétiquement à risque et de proposer une intervention thérapeutique précoce chez les malades dépistés.
Si le conseil génétique est un des objectifs principaux des derniers travaux de recherche, il est important d'encadrer ce conseil de précautions particulières, en soulignant les incertitudes des tests et des connaissances actuelles.

3.1.2. Facteurs de risque et maladies associées

La présence d'un certain nombre d'autres maladies ou de drogues/toxines peut augmenter le risque de développer une HTAP.
Le tableau suivant recense ces différents facteurs et montre le degré de risque associé.

Tableau 3. Facteurs de risque et pathologies associées au développement de l'HTAP

	Degré de risque			
	Certain	Très probable	Possible	Improbable
Drogues et toxines	• Aminorex (retiré du marché français en 1967) • Fenfluramine (retiré du marché français en 1997) • Dexfluramine (retiré du marché français en 1997) • Huile de colza toxique lorsqu'elle est chauffée (interdiction en France de la chauffer)	• Amphétamines • L-tryptophane	• Métamphétamines • Cocaïne • Agents de chimiothérapie	• Antidépresseurs • Contraceptifs oraux • Estrogénothérapie • Tabagisme
Facteurs démographiques et états pathologiques	• Sexe (féminin)		• Grossesse • Hypertension systémique	• Obésité
Maladies	• VIH	• Hypertension portale/maladie hépatique • Collagénoses vasculaires • Shunts systémo-pulmonaires congénitaux	• Troubles thyroïdiens	

3.2.Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

3.2.1. Lésions des vaisseaux sanguins pulmonaires et altération du réseau vasculaire

L'HTAP est une conséquence de l'augmentation des RVP au flux sanguin exercées par les artères pulmonaires, qui, normalement, sont des vaisseaux de faible résistance.
L'augmentation des résistances au flux sanguin découle de l'intense remodelage vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petits calibres et des artérioles pré-capillaires, qui semble être prépondérant dans le développement d'une obstruction artérielle fixée.
Comme vu précédemment, les prédispositions génétiques, combinées aux facteurs de risques et/ou aux maladies associées, aboutissent à l'altération et à la synthèse de cellules endothéliales vasculaires anormales, à l'origine d'un dysfonctionnement endothélial.

Cette dysfonction endothéliale se caractérise par un déséquilibre de production de médiateurs endothéliaux favorisant la vasoconstriction et surtout la prolifération musculaire lisse et endothéliale vasculaire pulmonaire caractéristique du remodelage artériel pulmonaire[23]. Cette dysfonction constitue un élément central dans l'apparition de l'HTAP.
Cette dysfonction endothéliale combinée à la diminution du flux sanguin dans les artères pulmonaires favorise également l'apparition de thromboses *in situ* aggravant l'obstruction.

Les principaux changements du réseau vasculaire associés à l'HTAP sont donc[24] :

- Une vasoconstriction
- Un remodelage de la paroi des vaisseaux pulmonaires suite à la prolifération des cellules endothéliales et des CML
- Une thrombose *in situ*
- Une inflammation

3.2.2. Voies biologiques impliquées dans l'HTAP

Trois voies biologiques sont impliquées dans l'HTAP :

- La voie de la prostacycline ou prostaglandine I2 (PGI2)
- La voie de l'Oxyde Nitrique (NO)
- La voie de l'endothéline (ETH-1)

Ces trois médiateurs sont produits par les cellules endothéliales vasculaires. Le dysfonctionnement endothélial induit des variations de concentrations de ces différents facteurs à l'origine de la vasoconstriction, de la croissance des CML et cellules endothéliales, et de thromboses *in situ*. Comme décrit précédemment, ces mécanismes se combinent pour causer une sténose des vaisseaux pulmonaires et l'augmentation de la pression artérielle.
Chacune de ces trois voies constitue donc une cible thérapeutique dans le traitement de l'HTAP.

- Voie de la Prostacycline

La PGI2 est un métabolite de l'acide arachidonique synthétisé par l'endothélium vasculaire. Il agit en augmentant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire.
Il s'agit d'un puissant vasodilatateur endogène qui provoque la relaxation des CML. La PGI2 inhibe aussi la prolifération des CML vasculaires et diminue l'agrégation plaquettaire.
Dans l'HTAP, la production de PGI2 est diminuée[25]. Ceci engendre un défaut de vasodilatation, une suppression de l'effet inhibiteur de la prolifération des CML, et favorise la formation de thrombus *in situ*.

En revanche, le Thromboxane A2 (TXA2) a des effets inverses, c'est un important vasoconstricteur de la voie cyclo-oxygénase, un puissant agrégeant plaquettaire et il stimule la prolifération vasculaire[25].
Dans l'HTAP, la production de TXA2 est augmentée.

- Voie de l'Oxyde nitrique

Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine par action de la NO-synthase. Il augmente les concentrations de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) par le biais de laquelle il exerce une action vasodilatatrice puissante et antiproliférative.
Chez les sujets atteints d'HTAP, la diminution de la NO-synthase engendre une diminution du NO, participant ainsi au défaut de vasodilatation et à la diminution de l'action antiproliférative exercée sur les CML[26].

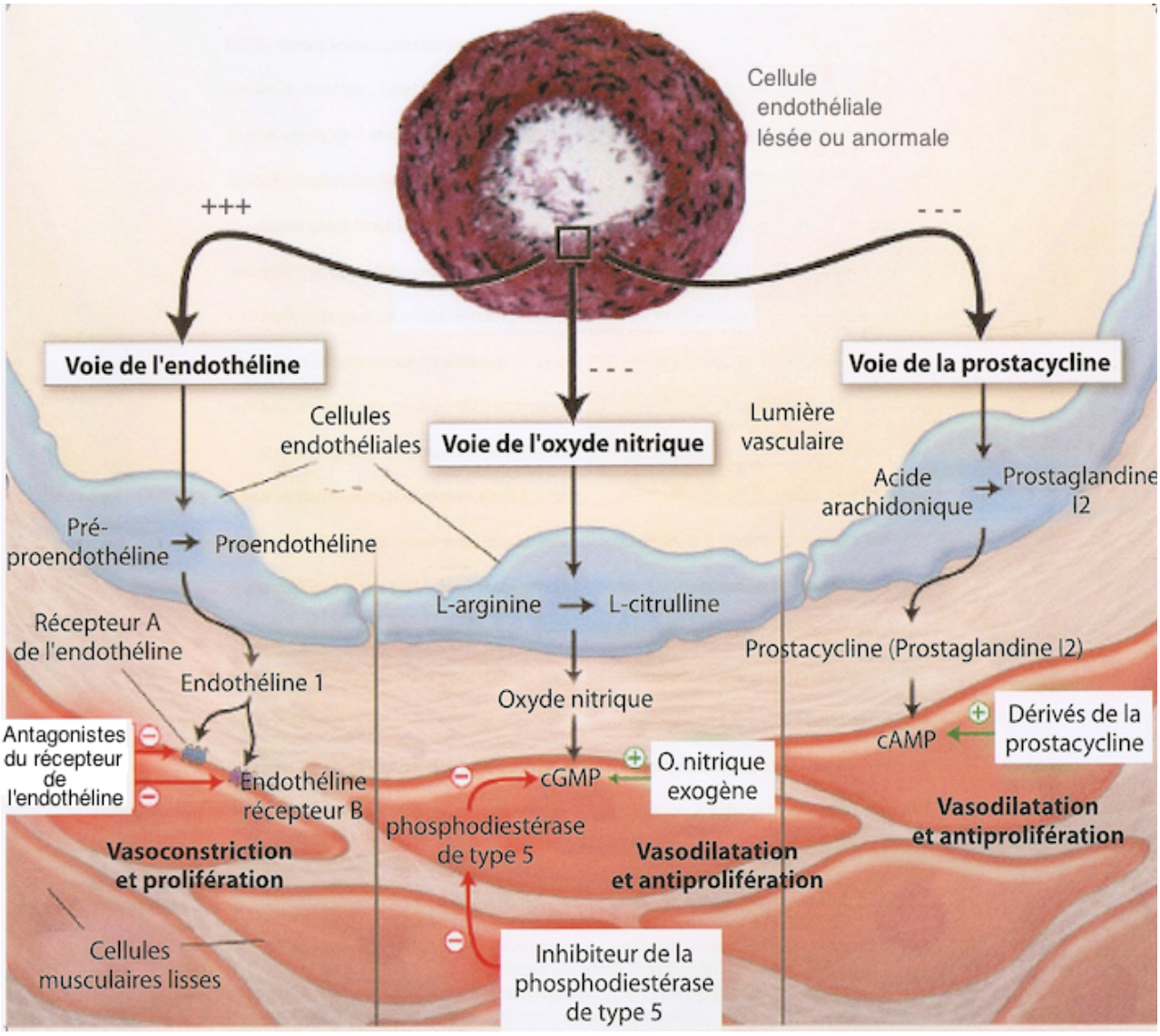
- Voie de l'Endothéline

L'ETH-1 est un puissant vasoconstricteur qui stimule la prolifération des CML.
Les cellules endothéliales lésées ou anormales des artères pulmonaires augmentent la concentration de l'ETH-1[27].

L'ETH-1 se lie aux récepteurs spécifiques de type A (ET_A) et de type B (ET_B). L'activation de l'ET_A et l'ET_B se traduit par une vasoconstriction et une active prolifération des CML. Toutefois, la stimulation des récepteurs ET_B sur les cellules endothéliales entraine une libération secondaire de NO et de PGI2, d'où une vasodilatation. Il existe encore un débat en ce qui concerne l'importance du rôle de ET_B dans l'HTAP.

Par ailleurs, il a été montré chez les sujets atteints d'HTAP une élévation de l'ETH-1 corrélée à la sévérité de la maladie.[28]

Figure 4. Les trois voies biologiques majeures impliquées dans la vasoconstriction et la prolifération cellulaire anormale observée dans l'HTAP



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Traitement of pulmonary arterial hypertension[73]

A côté de cette dysfonction endothéliale qui est à la base des principales thérapeutiques actuelles de l'HTAP, il existe également un certain nombre d'anomalies possiblement impliquées dans la genèse ou l'entretien de l'HTAP :

- Augmentation de l'activité du système 5-HTT, liée aux mutations génétiques évoquées précédemment, favorisant la vasoconstriction et le remodelage vasculaire pulmonaire.
Les transporteurs de la sérotonine (SERT) et du tryptophane hydroxylase 1 (TPH1) sont impliqués dans la synthèse de 5-HT. Les anorexigènes provoquent une HTP en agissant comme substrats du SERT, induisant ainsi la libération de 5-HT.[29]

- Taux réduits du Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) dans le plasma et les poumons. Le VIP, connu comme médiateur neuroendocrinien et vasodilatateur systémique, a un rôle prépondérant dans l'HTP. En effet, on retrouve une diminution de l'expression de VIP dans les tissus pulmonaires et de la concentration sérique chez les patients atteints d'HTP.[30]
Le VIP serait une cible thérapeutique intéressante dans le futur.

- Dysfonction des canaux potassiques voltage dépendants (Kv) dans les CML, provoquant une augmentation du calcium intracellulaire et une contraction des CML des artères pulmonaires.[31,32]

- Surexpression du Platelet-derived growth factor (PDGF) et de ses récepteurs au niveau des petits vaisseaux pulmonaires, favorisant la prolifération des composants de la paroi vasculaire et la migration des CML vasculaires pulmonaires.

- Dilatation des vaisseaux pulmonaires et augmentation du débit sanguin pulmonaire par augmentation des taux plasmatiques d'adrénomédulline. Toutefois, on pense qu'il s'agit plus d'un marqueur de la maladie que d'un facteur qui y contribue[33].

- Augmentation des taux de Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGF) stimulant la croissance et la migration des cellules endothéliales.[34]

- Phénomènes inflammatoires qui pourraient jouer un rôle significatif dans l'induction ou l'entretien d'une HTAP, en particulier lors des connectivites ou lors d'une infection par le VIH.

3.3. Répercutions cardiaques

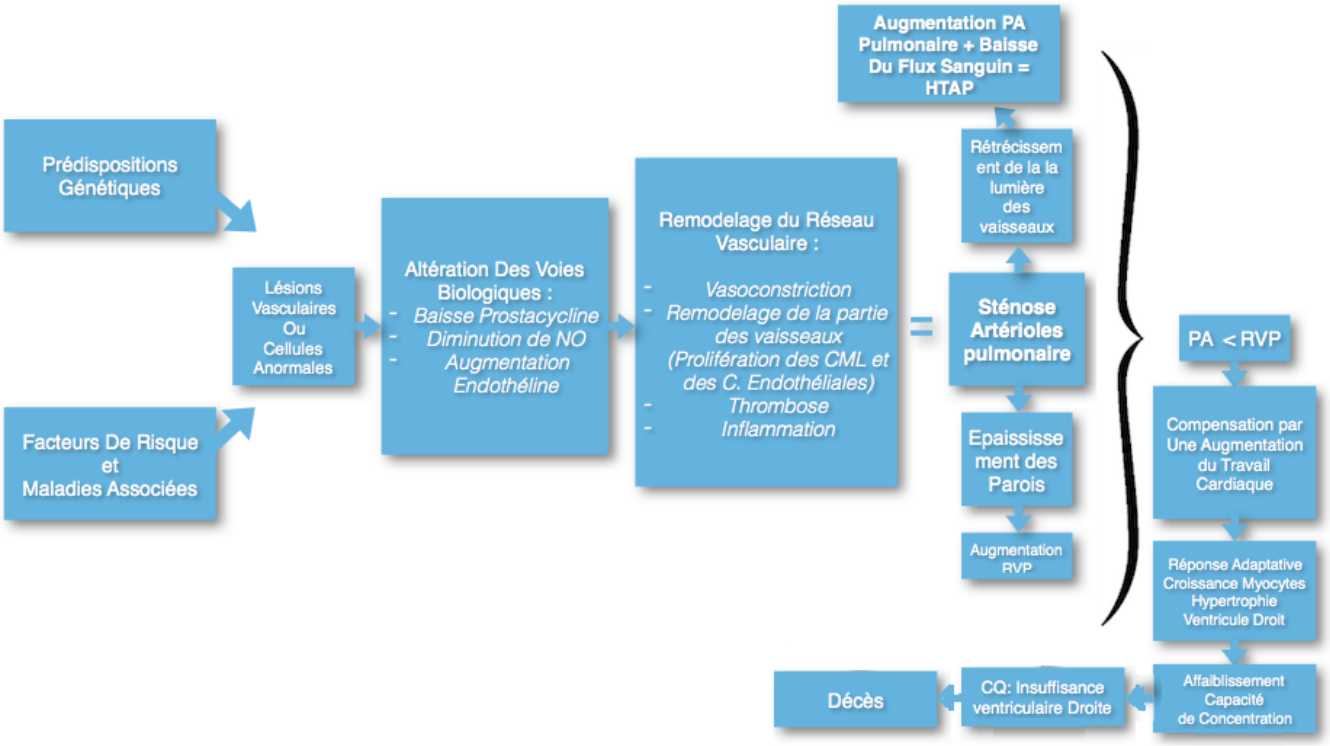
Dans les conditions normales, les capillaires du poumon offrent peu de résistances et maintiennent la pression artérielle à de faibles niveaux. En outre, ils sont capables de se dilater dans les périodes d'augmentation du DC, par exemple pendant un effort, abaissant ainsi encore plus la pression et augmentant le débit sanguin vers les poumons.
Dans les conditions normales, le ventricule droit (VD) du cœur pompe donc le sang contre de faibles résistances.

Dans l'HTAP, la vasoconstriction, la prolifération des CML et des cellules endothéliales ainsi que la thrombose se combinent pour augmenter les résistances des artères pulmonaires au débit sanguin. Ceci, par contrecoup, augmente le travail que doit fournir le VD pour pomper le sang vers les poumons.

Etant donné que le VD pompe le sang contre la pression montante dans les artères pulmonaires, il se produit initialement une croissance des myocytes du cœur droit, pour faire face à la demande croissante. C'est ce que l'on appelle une réponse adaptative. Il s'ensuit une hypertrophie du VD afin de maintenir le DC. Avec le temps, cela affaiblit la capacité de contraction du myocarde.
Les symptômes de l'HTAP se déclarent souvent en raison de problèmes de flux sanguin et de baisse du DC, en général à la suite de l'atteinte fonctionnelle du VD, avec, à terme, une insuffisance ventriculaire droite.

3.4.Schéma bilan

Figure 5. Résumé de la physiopathogenèse de l'HTAP (Pré-capillaire)



PARTIE B : Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire

1. Stratégie diagnostique

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP, les manifestations ne traduisant en effet que le retentissement de la maladie sur le cœur droit ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente (sclérodermie, cirrhose, etc.).
Le diagnostic de l'HTAP est donc un diagnostic d'exclusion.

La stratégie de diagnostic repose sur une démarche clinique rigoureuse selon un processus à quatre étapes incluant les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et les résultats d'explorations complémentaires[35] :

- Suspicion clinique d'HTP
- Détection d'une HTP
- Identification de la classe clinique d'hypertension
- Evaluation de la sévérité et classification fonctionnelle de l'HTAP

Les étapes initiales impliquent l'élimination de tout autre diagnostic alternatif et c'est seulement à l'étape finale que le diagnostic d'HTAP est confirmé.

Ce processus permet d'établir l'existence d'une HTAP selon trois niveaux de diagnostic :

- Diagnostic positif (détection et confirmation de l'HTP)
- Diagnostic étiologique (élimination des autres causes d'HTP et classement en fonction ou non de la présence d'une pathologie associée)
- Diagnostic de sévérité (évaluation de la sévérité)

Tableau 4. Etapes du diagnostic d'une hypertension artérielle pulmonaire

1. Suspicion d'hypertension pulmonaire	• Symptômes et examen clinique • Procédures de dépistage • Observations annexes	
2. Détection de l'hypertension pulmonaire	• Electrocardiogramme • Radiographie du thorax • Echocardiographie Doppler trans-thoracique	
3. Identification de la classe d'hypertension pulmonaire	• Tests fonctionnels pulmonaires et gaz du sang • Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion • Scanner (TDM) à haute résolution • TDM hélicoïdale • Angiographie pulmonaire	
4. Evaluation de l'hypertension artérielle pulmonaire	• Type	• Tests sanguins et immunologiques • Recherche du VIH • Echographie abdominale
	• Capacité d'effort	• Test de marche de 6 minutes • Consommation maximale d'oxygène
	• Hémodynamique	• Cathétérisme cardiaque droit • Vasoréactivité

1.1. Suspicion clinique

Les symptômes de l'HTP sont non spécifiques et principalement liés au dysfonctionnement progressif du VD. Les premiers symptômes sont donc généralement induits par l'effort.

Le diagnostic d'HTAP étant par essence un diagnostic d'exclusion, la présentation d'un patient avec les symptômes décrits ci-dessous doit conduire le spécialiste à suspecter initialement un certain nombre d'affections, dont l'HTP[35] :

- Signes fonctionnels d'appel :

  - Dyspnée : La dyspnée d'effort est le signe le plus fréquent, présent chez 95% des patients. Cette dyspnée s'observe au début lors d'une activité physique intense, puis progressivement, lors d'activités physiques de moins en moins intenses, responsable d'un retentissement fonctionnel sur les activités quotidiennes et pouvant être à l'origine d'une dyspnée au moindre effort à un stade évolué de la maladie.

    L'apparition de cette dyspnée est souvent négligée expliquant le fréquent retard à la prise en charge (environ 2 ans entre le début des symptômes et le diagnostic)
  - Fatigue : La fatigue est souvent un symptôme précoce et chronique qui est causé par des niveaux d'effort de plus en plus faibles.
  - Faiblesses
  - Douleurs de poitrine similaires à celles de l'angor
  - Palpitations
  - Distension abdominale
  - Toux sèche et réfractaire, parfois avec fines traînées de sang dans les expectorations

D'autres symptômes s'observent lorsque l'HTAP devient plus sévère, tels qu'un œdème des jambes, une douleur abdominale due à la congestion du foie, une dilatation des veines du cou, une syncope et des signes témoignant d'une insuffisance cardiaque droite.

- Signes physiques : A l'examen clinique le patient peut présenter un certain nombre de signes en rapport avec une insuffisance cardiaque droite.

  - Signes d'HTP : souffle holosystolique d'insuffisance tricuspidienne se majorant à l'inspiration profonde (signe de Carvalho), éclat en B2 au foyer pulmonaire, souffle systolique d'insuffisance pulmonaire.
  - Signes d'insuffisance cardiaque droite compliquant l'HTAP : tachycardie, galop, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatomégalie, œdème des membres inférieurs, anasarque.

Tableau 5. Signes cliniques et signification pratique

Signe clinique	Présentation et signification clinique
Accentuation du composant pulmonaire de B2	S'il bat normalement, le cœur émet deux bruits B1 et B2. Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire, il y a une augmentation du bruit B2, en raison d'une vitesse accrue du sang traversant la valve triscuspide
Augmentation des pulsations veineuses jugulaires	Chez les patients avec une HTAP, il se produit une altération de l'onde veineuse caractéristique en raison de l'augmentation de la pression auriculaire droite
Souffle pansystolique indiquant une régurgitation tricuspide	Le souffle caractéristique de la régurgitation tricuspide du premier au second cœur s'entend au stéthoscope
Souffle diastolique indiquant une insuffisance pulmonaire	L'insuffisance pulmonaire produit un son reconnaissable qui peut orienter vers diverses pathologies, dont l'hypertension pulmonaire
B3 ventriculaire droit	L'addition d'un troisième bruit du coeur, le B3 (également appelé galop ventriculaire) peut indiquer une insuffisance ventriculaire droite
Choc parasternal gauche	Reflète une régurgitation mitrale/dilatation du ventricule droit

L'observation de l'un de ces signes cliniques peut évoquer la possibilité d'une HTP et donc conduire le clinicien à poursuivre par des tests diagnostiques complémentaires. Toutefois, ces signes sont spécifiques d'une insuffisance cardiaque droite et pas seulement d'une HTP.

Les patients qui présentent une connectivite ou l'une des comorbidités associées à l'HTAP ou qui ont des antécédents familiaux d'HTAP peuvent être examinés pour déterminer leur risque de développer une HTAP. Si ces facteurs de risque sont présents, la suspicion doit être d'autant plus forte.

L'étape suivante dans la confirmation du diagnostic de l'HTP consiste à voir si le patient présente des anomalies de l'électrocardiogramme, de la radiographie du thorax ou de l'échographie.

1.2.Détection d'une hypertension pulmonaire

Cette étape diagnostique consiste à réaliser un certain nombre de tests cliniques pour confirmer la détection de l'HTP. Les directives de l'ESC sur le diagnostic et le traitement de l'HTAP montrent que trois tests diagnostiques sont généralement utilisés à cette étape.[35]
Ces tests sont : l'électrocardiographie (ECG), la radiographie du thorax et l'échocardiographie Doppler trans-thoracique (EDT).

1.2.1. Électrocardiographie

L'ECG mesure l'activité électrique du cœur et permet ainsi de détecter un certain nombre d'anomalies cardiaques telles que :

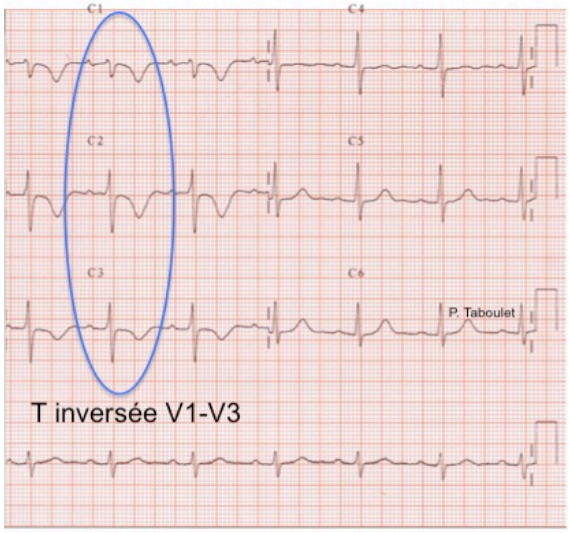
- Une irrégularité du battement cardiaque
- Une hypertrophie auriculaire et/ou ventriculaire droite

Les anomalies de l'ECG dans le cadre de l'HTP peuvent montrer :

- Une tachycardie sinusale (accélération régulière de la fréquence cardiaque FC),
- Une hypertrophie ventriculaire droite franche (épaississement du myocarde droit),
- Une tension montrant une onde R dominante dans l'électrode V1 de l'ECG,
- Une déviation axiale droite (sens de l'onde de dépolarisation cardiaque),
- Un bloc de branche droit (défaut du système de conduction électrique du cœur),
- Une inversion de l'onde T.

L'hypertrophie ventriculaire droite est présente chez 87% des patients avec HTAP et la déviation axiale droite chez 79%.[36]
Toutefois, un ECG normal peut-être parfois observé dans des cas d'HTAP. Il existe des limites à la définition du statut clinique et à l'exclusion d'autres diagnostics avec l'ECG.[37] Pour cette raison, l'ECG doit être utilisé avec d'autres paramètres pour confirmer le diagnostic et détecter avec rigueur la classe fonctionnelle de la maladie.

Figure 6. Electrocardiogramme d'un patient présentant une HTAP sévère



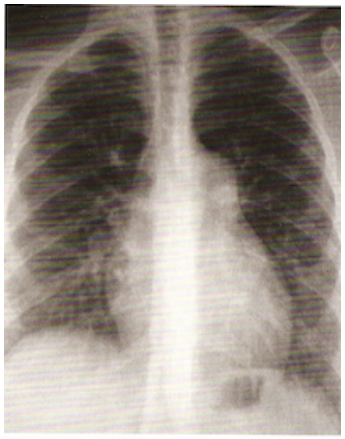
1.2.2. Radiographie du thorax

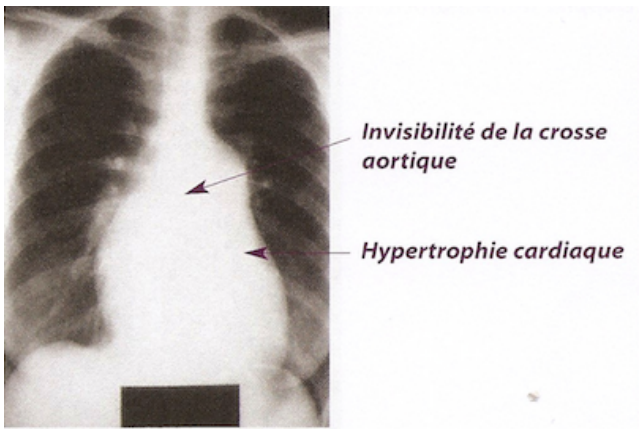
Les radiographies du thorax peuvent mettre en évidence un certain nombre de problèmes[38,39] orientant vers une HTP, y compris :

- Dilatation du tronc de l'artère pulmonaire
- Hypertrophie du ventricule droit
- Invisibilité des vaisseaux sanguins périphériques

La radiographie thoracique retrouve le plus souvent une hypertrophie du tronc et des branches proximales des artères pulmonaires et permet aussi de rechercher des anomalies parenchymateuses témoignant d'une maladie respiratoire associée.

Figure 7. Radiographies thoraciques de patients ayant une HTAP





1.2.3. Echographie Doppler trans-thoracique

L'EDT est une technique non-invasive couramment utilisée pour la phase de détection du diagnostic. L'EDT met en œuvre des ondes sonores pour mesurer la vitesse et la direction du flux sanguin dans le cœur et donc d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) Dans des conditions optimales, elle permet de mesurer la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd) et le DC mais ces conditions sont rarement rassemblées en pratique.

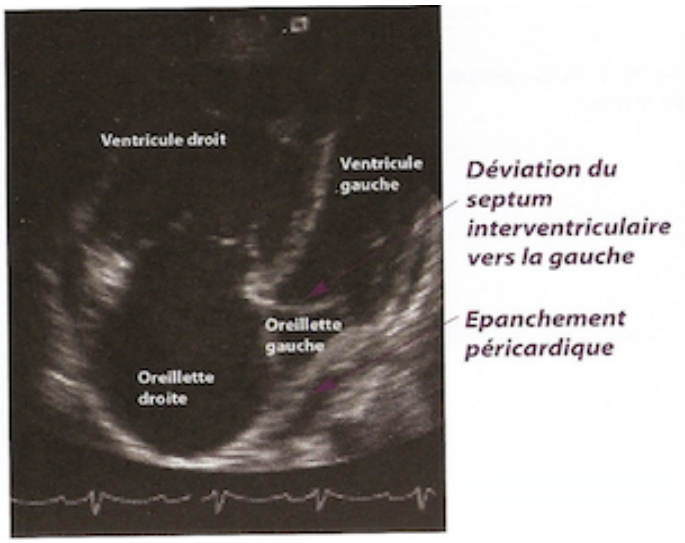
L'EDT est fréquemment utilisée dans l'exploration des patients risquant de développer une HTAP. Il s'agit d'un excellent examen de dépistage mais il est très insuffisant pour établir avec certitude le diagnostic d'HTP.

L'EDT peut être utilisée pour mettre en évidence des problèmes tels que :

- Épaississement des ventricules droit et gauche
- Hypertrophie des cavités gauche et droite du cœur
- Déviation du septum interventriculaire vers la gauche
- Epanchement péricardique (élément de mauvais pronostic)
- Cardiopathie congénitale

On retrouve en général une dilatation des cavités droites.
L'EDT est également utilisée fréquemment dans le suivi de l'évolution de la maladie.

Figure 8. Échocardiographie Doppler trans-thoracique



1.3.Identification de la classe clinique d'HTAP

A ce stade du processus de diagnostic, on suspecte maintenant que le patient est atteint d'HTP. Il faut alors déterminer à quel groupe clinique le patient appartient.
Les méthodes suivantes sont utilisées pour déterminer la classe de la maladie :

1.3.1. L'Échocardiographie Doppler trans-thoracique

Dans le processus de classification de la maladie, l'EDT apporte des informations complémentaires sur un certain nombre de paramètres clés dont :

- La taille de la veine cave inférieure
- La régurgitation tricuspide/vélocité maximale
- La taille de l'atrium et du ventricule droit
- La fonction systolique et diastolique du ventricule gauche
- La présence d'un épanchement péricardique pertinent pour le pronostic

D'après ces mesures, il est possible de déduire des estimations les paramètres clés que sont :

- La pression auriculaire droite moyenne (POD)
- La PAPs
- Le DC
- La RVP
- La PAPm

L'EDT participe au bilan étiologique en recherchant une altération de la fonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique, une pathologie valvulaire ou une cardiopathie congénitale (communication intra-auriculaire, communication intra-ventriculaire, …). Ceci permet d'exclure un diagnostic d'HTP du groupe 2 et aussi de révéler la présence d'une cardiopathie congénitale avec shunt.

L'HTAP légère est définie par une PAPs de 36-50 mmHg.[40]

Les estimations apportées par l'EDT sont à corréler aux résultats apportés par la cathétérisation du cœur indispensable pour confirmer le diagnostic précis d'HTAP et évaluer l'hémodynamique précise de la maladie.[41]

1.3.2. Explorations fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont indispensables devant un tableau d'HTP car elles permettent de rechercher une maladie respiratoire associée.

Les explorations couramment effectuées sont :

- Spirométrie : ces tests mesurent l'expiration de gaz hors des poumons
- Mesure du volume pulmonaire : effectué pour déterminer le volume total des poumons afin de détecter une éventuelle pneumopathie restrictive
- Capacité de diffusion : ce test est conduit pour déterminer la capacité des poumons à transférer le gaz vers la circulation sanguine. Ce test est couramment effectué avec du monoxyde de carbone.

L'objectif de ces explorations est de déterminer la sévérité de l'HTP et d'exclure d'autres diagnostics en détectant et chiffrant un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif, un trouble de la diffusion ou une hypoventilation alvéolaire.

La présence d'un syndrome obstructif ou restrictif associé à une hypoxémie permet de classer l'HTP dans le groupe 3.

Les patients atteints d'HTAP, quant à eux, peuvent présenter une baisse de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone et une réduction légère à modérée du volume pulmonaire[35].

Les données de l'EFR chez les patients avec HTAP montrent[42] :

- Des réductions de Dl_{co} (capacité de diffusion du monoxyde de carbone sur une seule respiration)
- Une hypoxémie modérée
- Une capacité vitale (CV) en principe normale
- Un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en principe normal
- Ainsi donc un rapport CV/VEMS normal

1.3.3. Gaz du sang artériel

Tout comme les EFR, la gazométrie artérielle est indispensable car elle permet également de rechercher une maladie respiratoire associée.

Les gaz du sang artériel permettent de déterminer[43] :

- Le pH
- La pression d'oxygène artérielle PaO_2
- La pression de dioxyde de carbone artérielle $PaCO_2$

La mesure de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ permet de déterminer les déplacements d'oxygène entre les poumons et le sang et l'élimination du CO_2 de l'organisme.

Les valeurs artérielles normales de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ sont respectivement de 85-100 mmHg et 35-45 mmHg. Une étude a montré que chez les patients atteints d'HTAP, les valeurs de PaO_2 et $PaCO_2$ étaient respectivement de 69 mmHg et 32 mmHg. Cette étude a montré qu'une hypocapnie est un marqueur indépendant du pronostic chez les patients atteints d'HTAP[44].

1.3.4. Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion est une technique utilisant l'inhalation d'un gaz radioactif et l'injection d'albumine radioactive pour déterminer le flux d'air et l'apport de sang dans les poumons.
Elle est conduite pour déterminer le statut respiratoire et circulatoire dans les poumons.
Elle est systématique afin d'éliminer une pathologie thromboembolique chronique. En effet, des études ont montré qu'il s'agit d'un test de haute sensibilité pour l'HTPPEC, avec une spécificité de 86%.[45]

Pour déterminer séparément la respiration et la circulation, les tests sont conduits de différentes manières. Dans la scintigraphie de perfusion, le patient reçoit une injection d'albumine radioactive qui est immédiatement suivie pour déterminer le trajet de la radioactivité dans la circulation.
Dans la scintigraphie de ventilation, le patient inhale un gaz radioactif pendant qu'il est dans le scanner.

Ces tests montreront s'il existe des obstructions, indiquant potentiellement la présence d'une HTPPEC. C'est le seul examen permettant d'écarter une origine thromboembolique.

1.3.5. Tomodensitométrie à haute résolution du poumon

La tomodensitométrie (TDM) ou scanner, consiste en une série de radiographies segmentaires qui sont traitées pour créer une image tridimensionnelle de l'organe exploré. Les données produites par la TDM à haute résolution du poumon donnent d'excellentes images de la structure et de l'architecture pulmonaires. Cette technique permet d'exclure des maladies telles que la pneumopathie interstitielle et l'emphysème.
La TDM à haute résolution peut également apporter des données suggérant la présence d'une hémangiomatose capillaire pulmonaire.

1.3.6. TDM hélicoïdal à renforcement de contraste

Il s'agit d'une autre forme de TDM utilisée dans le processus de diagnostic. La TDM hélicoïdale à renforcement de contraste est généralement utilisée lorsque la scintigraphie de ventilation montre des défauts segmentaires de perfusion avec une ventilation normale.

1.3.7. Angiographie pulmonaire

L'angiographie pulmonaire consiste à injecter un produit de contraste dans les artères pulmonaires du patient. La progression du produit est ensuite suivie dans tout le poumon.
L'angiographie pulmonaire est aujourd'hui considérée comme facultative dans le processus diagnostique d'une HTAP et n'est donc pas souvent utilisée.
Les images d'angiographies pulmonaires peuvent déterminer la présence d'un caillot et indiquer si les vaisseaux fonctionnent correctement.

1.3.8. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) consiste à utiliser des champs magnétiques de haute puissance pour construire une image du cœur. Bien qu'une IRM soit un outil facultatif dans le diagnostic de l'HTP, elle n'est pas utilisée fréquemment dans la pratique. Cependant cette technique suscite un grand intérêt scientifique et de nombreuses recherches comme outil diagnostique non-invasif.

Les clichés d'IRM peuvent révéler :

- Des problèmes structuraux dans les artères pulmonaires
- La structure du ventricule droit
- L'épaisseur de la paroi du ventricule droit.

1.3.9. Polysomnographie

Cette série de tests est conduite quand le patient est endormi, afin de déterminer s'il présente des apnées du sommeil. Dans ce test, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la pression d'oxygène et le rythme cardiaque sont mesurés. On considère aujourd'hui que la polysomnographie est facultative dans le processus diagnostique d'une HTP, elle est donc rarement utilisée.

1.4.Evaluation de l'HTAP

Après le diagnostic d'HTAP (Groupe clinique OMS 1), il reste essentiel de déterminer si le patient a des affections sous-jacentes. Cette étape aboutira à un diagnostic complet, y compris le groupe. Ce point est important pour déterminer le pronostic du patient et le profil du traitement.

1.4.1. Tests sanguins et immunologie

Les tests sanguins et d'immunologie ne servent pas à proprement parler au diagnostic d'HTP mais sont nécessaires pour identifier l'étiologie de certaines formes d'HTP.
Les patients doivent subir des tests courants pour vérifier la biochimie sérique, l'hémogramme et la fonction thyroïdienne[38]. Des tests sanguins sont pratiqués pour rechercher une connectivite, la présence de VIH et d'anticorps antiphospholipides. Ces tests comprendront également une numération formule sanguine complète et des tests fonctionnels hépatiques[39].
Notons en particulier le dosage du peptide natriurétique cérébral (Brain Natriuretic Peptide BNP). Ce biomarqueur actuel est une protéine sécrétée par les ventricules cardiaques en réponse à l'étirement des cellules musculaires. C'est un marqueur utile dans l'insuffisance cardiaque et les risques cardiovasculaires.
Le BNP est une hormone dont on pense qu'elle stabilise la fonction circulatoire. Il est démontré que le BNP peut être un marqueur utile pour distinguer les patients dyspnéiques atteints de

maladies inflammatoires et ceux atteints de maladies cardiaques. Une augmentation des taux de BNP est un signe de dysfonction ventriculaire. Les taux peuvent être différents selon que l'insuffisance cardiaque est gauche ou droite. Pour cette raison, il peut faciliter le diagnostic d'HTAP et présenter un intérêt comme marqueur de l'efficacité du traitement.

1.4.2. Echographie abdominale

L'échographie abdominale peut exclure un diagnostic potentiel de cirrhose du foie et/ou d'hypertension portale.

1.4.3. Capacité d'effort

Une méthode essentielle pour déterminer la classe fonctionnelle est d'examiner la capacité d'effort d'un patient. En effectuant une épreuve d'effort, il est possible de déterminer la tolérance maximale à l'effort du patient ou de caractériser ses capacités fonctionnelles en déterminant quel est son niveau d'effort confortable. Les épreuves d'effort les plus courantes sont le test de marche de 6 minutes (TM6) et l'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EECP)[39].

- Test de marche de 6 minutes

L'évaluation de la dyspnée est à compléter par un TM6. Le TM6 a été développé à l'origine pour évaluer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, mais il est aujourd'hui couramment utilisé chez les patients atteints d'HTAP. C'est un test simple et peu coûteux. Les patients marchent sur une certaine distance et on détermine la distance maximale qu'ils peuvent parcourir pendant 6 minutes. Les patients marchent à leur propre rythme mais ils doivent aller le plus loin possible pendant la période attribuée.[46]

Une des raisons de l'utilisation du TM6 est sa capacité à évaluer la sévérité de la maladie, l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Une période de 3 mois entre deux épreuves différentes peut révéler une baisse spectaculaire du statut fonctionnel par une baisse de la distance parcourue. Les résultats peuvent également montrer que le TM6 est significativement corrélé au DC, à la résistance pulmonaire totale (RPT) et à la POD. La baisse de la distance parcourue est associée à une augmentation de la mortalité.[47]

Ce test doit être associé à la mesure continue de l'oxymétrie, de la FC et l'évaluation par le patient d'un score de dyspnée (échelle de Borg).

- Epreuve d'effort cardiopulmonaire

L'EECP consiste à mesurer la ventilation et les échanges gazeux pulmonaires qui se produisent pendant une séance d'effort. Pour cette raison, l'EECP apporte davantage d'informations que les autres épreuves d'effort[48]. Par exemple, la consommation maximale d'oxygène (VO_2 ou volume maximal d'oxygène consommé pendant une période d'effort) et la pente du rapport Ve/VCO_2 (rapport entre la ventilation à l'effort Ve et le volume maximal de dioxyde de carbone rejeté pendant cette même période d'effort VCO_2) font partie des facteurs pronostiques dans l'HTAP et constituent une mesure plus exacte de la capacité aérobie d'un patient que le TM6, qui peut être influencé par d'autres facteurs tels que l'effort, l'âge, le sexe, le poids et la longueur des pas. Toutefois, elle est limitée par le fait qu'elle est plus difficile à mettre en œuvre et qu'elle nécessite un équipement de mesure inutile dans un test plus simple tel que le TM6.

1.4.4. Cathétérisme cardiaque droit et autres paramètres hémodynamiques

L'examen des paramètres hémodynamiques est l'un des derniers stades du processus de diagnostic. Il est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic d'HTP.[38]

Les paramètres hémodynamiques mesurés sont la pression auriculaire droite (PAD), la PAPm, la PCP, le DC et la pression artérielle. D'autres mesures incluent les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires et la saturation en oxygène du sang artériel et veineux.

- Le cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit (KTD) consiste à faire passer un cathéter dans une veine du cou ou de l'aine. Le cathéter est ensuite poussé dans l'organisme jusqu'à ce qu'il atteigne l'artère pulmonaire. On peut ainsi mesurer directement la pression à l'intérieur de l'oreillette droite, du ventricule droit et des artères pulmonaires.

Le KTD est indispensable pour confirmer le diagnostic d'HTAP et son mécanisme pré ou post-capillaire, évaluer la sévérité de l'atteinte hémodynamique et tester la vasoréactivité de la circulation pulmonaire. II est également établi que le KTD a une signification pronostique.[38]

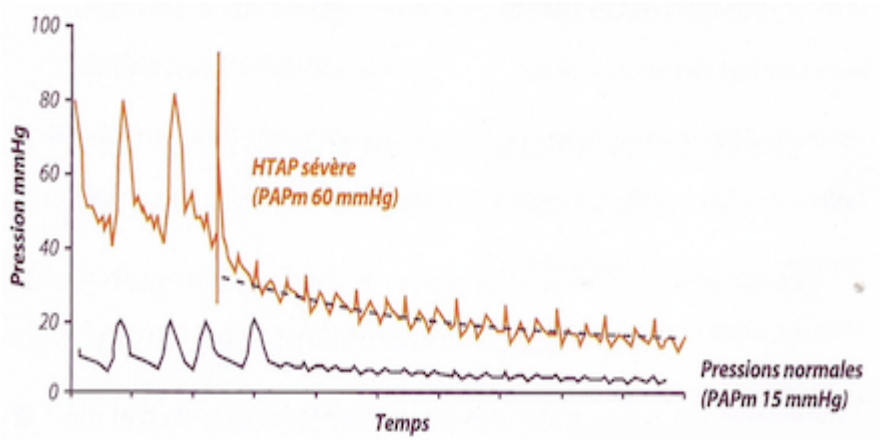
L'HTAP est définie ainsi :

- PAPm > 25 mmHg au repos
- PAPm > 30 mmHg à l'effort
- PCP ≤ 15 mmHg
- RVP > 3 unités Wood

Le DC est également requis pour calculer les RVP.

Le diagnostic d'HTAP est confirmé en cas de mesure d'une PAPm soutenue > 25 mmHg au repos ou > 30 mmHg à l'effort, avec pressions normales dans le cœur gauche, représentées par une PCP ≤ 15 mmHg. Les données apportées par le KTD sont présentées ci-dessous.

Figure 9. Représentation graphique des mesures de pressions par le KTD



Cette mesure peut être affinée par la réalisation d'un test de remplissage vasculaire afin de démasquer une dysfonction ventriculaire gauche diastolique (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée).

- Autres paramètres hémodynamiques

Plusieurs autres paramètres hémodynamiques sont mesurés et répertoriés dans le tableau ci-après.[38,49,50]

Tableau 6. Autres paramètres hémodynamiques

Hémodynamique	Valeur normale	Valeur en cas d'HTAP
Fréquence cardiaque (FC) – Nombre de pulsations cardiaques par minute	60-100	Peut être normale
Pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne – Pression artérielle dans l'artère pulmonaire (mmHg)	10-20	> 25 au repos > 30 à l'effort
Pression capillaire pulmonaire (PCP) – Pression mesurée à l'extrémité d'une sonde de Swan-Ganz qui est introduite dans le cœur pour donner une mesure indirecte de la pression artérielle gauche (mmHg)	5-10	≤ 15
Index cardiaque – Débit cardiaque (volume de sang pompé par le cœur en une minute) rapporté au mètre carré de surface corporelle (L/min/m^2)	3,0-4,2	Dans le bas de la plage normale ou < 2,8
Pression auriculaire droite (PAD) – Pression à l'intérieur de l'oreillette droite (mmHg)	1-7	Dans la plage normale ou > 10
Pression artérielle (PA) – Force exercée par le sang circulant sur les parois artérielles (mmHg)	90-140/60-90	Dans la plage normale (ou basse)
Résistances vasculaires pulmonaires – Résistance opposée par les poumons au flux sanguin (unités Wood)	1,25-2,5	> 3
Saturation d'oxygène dans le sang artériel (SaO_2) – Saturation du sang artériel en oxygène.	> 95%	Dans la plage normale ou ≤ 90%
Saturation d'oxygène dans le sang veineux mêlé – Saturation du sang artériel pulmonaire en oxygène.	> 68%	Dans la plage normale ou < 65%

1.4.5. Vasoréactivité

Les antagonistes calciques (AC) sont l'un des moyens thérapeutiques dans la prise en charge de l'HTAP. Toutefois, l'usage de ces composés ne se justifie que dans le sous-ensemble de patients qui présentent une vasoréactivité.

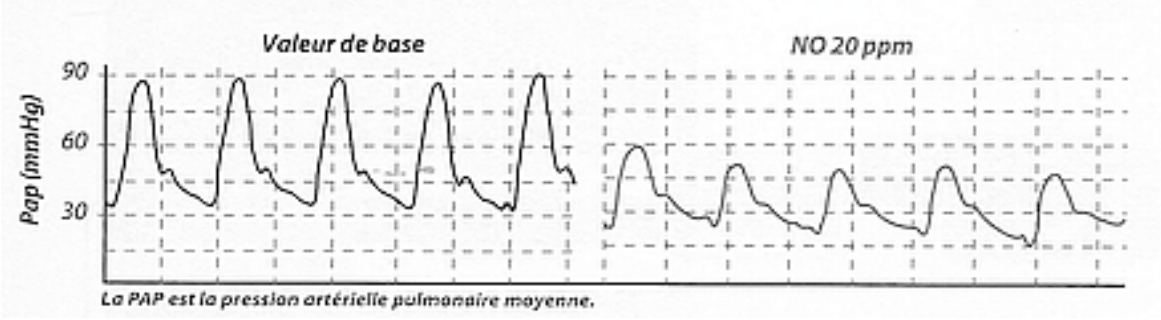
Le test de vasoréactivité pulmonaire en aigu permet de déterminer les patients dits « répondeurs » susceptibles d'être traités efficacement par AC.

Ce test consiste à administrer un vasodilatateur d'action courte, tel que l'époprosténol ou l'adénosine par voie intraveineuse, ou le NO par inhalation, administré pendant que le patient subit un KTD[38]. La réponse au test de vasoréactivité se manifeste par un changement de la PAPm.

Une baisse de la PAPm de 10 mmHg pour atteindre une valeur ≤ 40 mmHg, avec une augmentation ou une stabilité du DC et une stimulation aiguë par un vasodilatateur pulmonaire, est considérée comme une réponse vasoréactive aiguë positive.[35]

Le médicament le plus utilisé pour tester cette vasoréactivité est le NO inhalé. Il est cependant également possible d'utiliser l'époprosténol ou l'adénosine mais ces médicaments sont également des vasodilatateurs systémiques exposant au risque d'hypotension et de mauvaise tolérance. L'iloprost inhalé est également une alternative.

Figure 10. Réponse aigue au NO (PAP 60-32mmHg)



Les agents utilisés dans les tests de vasoréactivité aiguë sont présentés ci-dessous.[38]

Tableau 7. Agents utilisés dans les tests de vasoréactivité

Agent	Voie	Demi-vie	Plage de doses[a]	Incréments[b]	Durée[c]
Flolan	Intraveineuse	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adénosine	Intraveineuse	5-10 sec	50-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Oxyde nitrique	Inhalé	15-30 sec	10-20 ppm	-	5 min[d]

Les patients montrant une réponse vasoréactive positive aiguë sont considérés comme répondeurs à un traitement par AC.

Toutefois, la population de patients concernés est faible. Des études ont montré qu'une réponse bénéfique de longue durée aux AC s'observe chez moins de 10% des patients. Cela dit, chez les patients qui répondent au traitement par AC, le pronostic est souvent meilleur que chez les non répondeurs.[51]

2. Algorithmes diagnostiques

Comme on l'a déjà vu, la démarche diagnostique met en œuvre un grand nombre d'examens indispensables pour le diagnostic. Le but de ces examens et d'exclure les autres diagnostics.
A chaque étape du processus, d'autres diagnostics peuvent être exclus, jusqu'à ce qu'il n'en reste plus qu'un : celui de l'HTAP.

On peut distinguer les examens essentiels et les examens complémentaires. Les examens essentiels sont indispensables pour diagnostiquer et pleinement caractériser la maladie et s'imposent dans toutes les procédures diagnostiques. Les examens complémentaires peuvent être réalisés ou non, selon le patient, mais peuvent apporter des informations supplémentaires utiles.

Au tout début du processus diagnostique, le patient présente à son médecin un ensemble de symptômes. Selon le cas, ils peuvent être vus par un généraliste ou un médecin d'un service d'urgences. Toutefois, dans les deux cas, le patient sera adressé à un spécialiste, tel qu'un cardiologue ou un pneumologue, afin de subir la série d'examens nécessaires pour un diagnostic d'HTAP.

D'après les informations apportées par l'examen clinique (ex. bruits du cœur et pression veineuse jugulaire) et par les techniques avancées détaillées précédemment de l'ECG, de la radiographie thoracique et de l'EDT, le spécialiste suspectera une HTP.

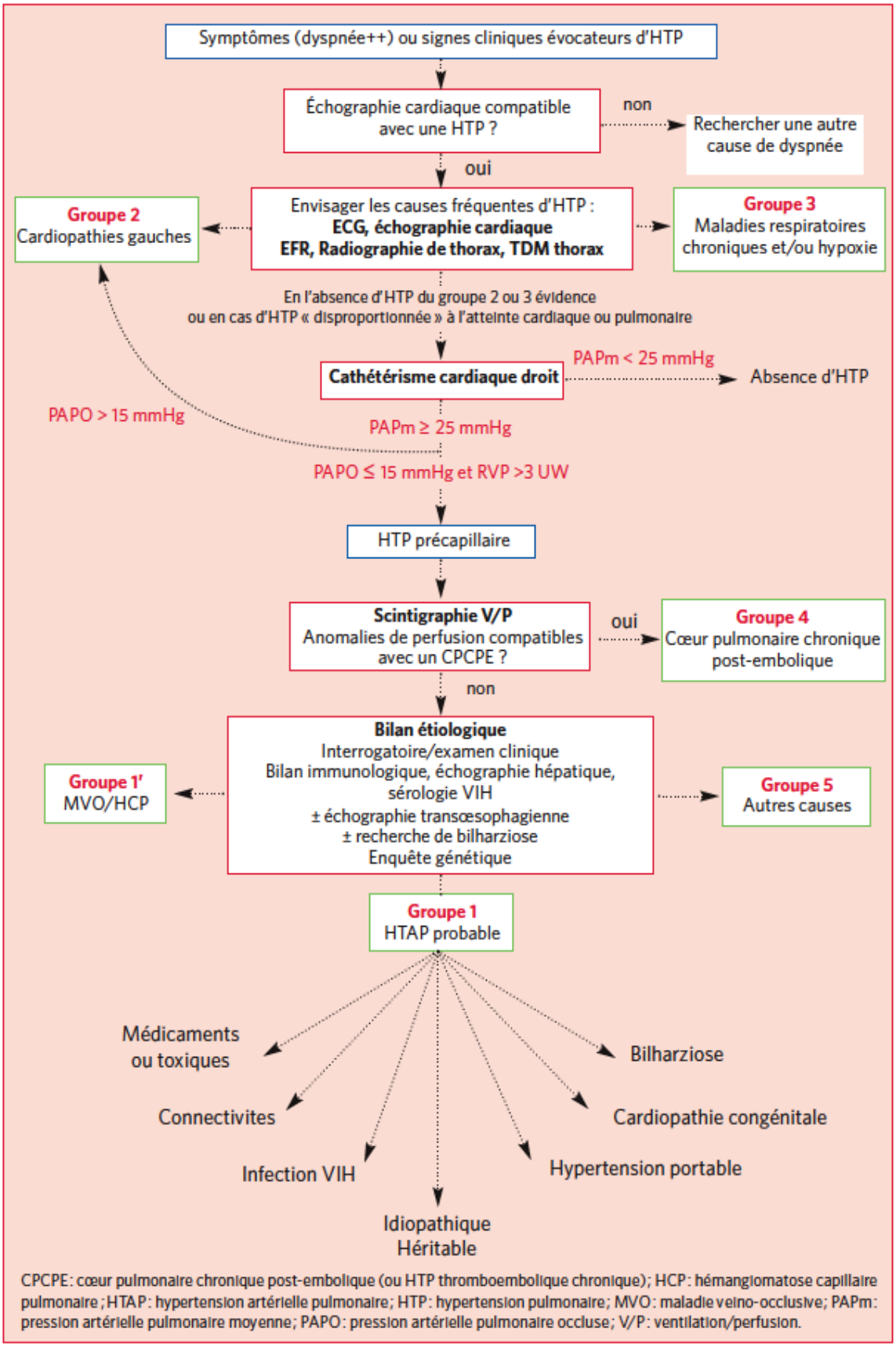
L'augmentation du doute clinique doit conduire à des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic d'HTAP. Ces examens sont une nouvelle EDT, des EFR et une scintigraphie ventilation/perfusion.
A ce stade, pour confirmer définitivement le diagnostic, un KTD s'impose afin d'évaluer la PAPm, et ainsi initier un test de vasoréactivité.

Tableau 8. Résumé des mesures établissant un diagnostic positif de l'HTAP

Étape	Intérêt	Examen pratiqué		Remarques
1. Suspicion clinique	Signes physiques et cliniques non spécifiques	Examen clinique	Dyspnée + Fatigue	Dans 95% des cas Apparition progressive Souvent négligée
2. Détection de l'HTAP	Mettre en évidence les anomalies cardiaques	2.1. ECG	• Activité électrique du cœur	Signes d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire droit MAIS peut être normal n'excluant pas le diagnostic d'HTAP
		2.2 Radiographie thoracique	• Remodelage	Hypertrophie du tronc et des branches des artères pulmonaires le plus souvent + Anomalies parenchymateuses témoignant d'une maladie respiratoire associée
		2.3 EDT	• Vitesse et Flux sanguin : Estimation de la PAPs (+ POD, DC, RVP, PAPm)	On retrouve généralement une dilatation des cavités droites Examen de référence pour le dépistage mais très insuffisant pour établir avec certitude le diagnostic d'HTAP
3. Identification de la classe clinique	Diagnostic positif et étiologie par exclusion	3.1 EDT		
		3.2 EFR		Indispensables car permettent de rechercher une maladie respiratoire associée
		3.3 Gazométrie artérielle		
		3.4 Scintigraphie pulmonaire		Seul examen permettant d'exclure une origine thromboembolique
		3.5 TDM à haute résolution du poumon		
		3.6 TDM hélicoïdal ou à renforcement de contraste		
		3.7 Angiographie pulmonaire		
		3.8 IRM		
		3.9 Polysomnographie		

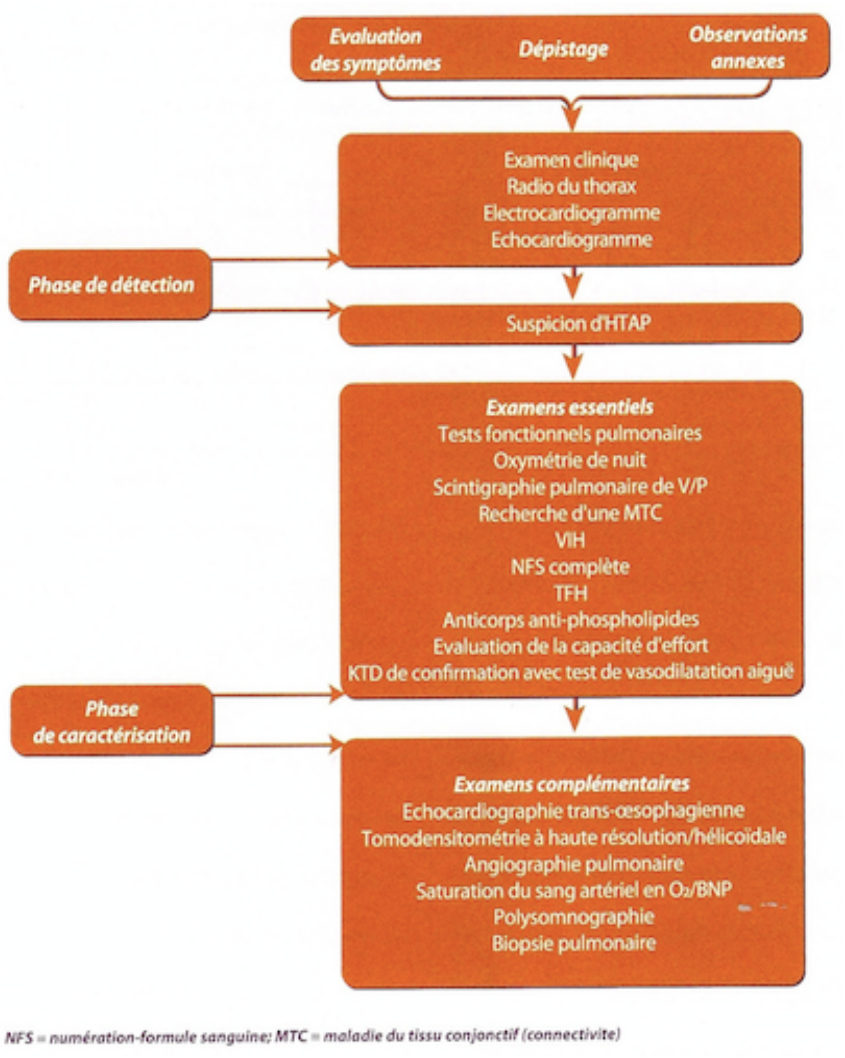
4. Évaluation de l'HTAP	• Diagnostic complet y compris le groupe • Détermination du pronostic • Établissement du profil du traitement	4.1 Tests sanguins et immunologie	Identifier l'étiologie de certaines formes d'HTAP	Recherche marqueurs sanguins : VIH, Fonctions hépatiques et thyroïdienne, Hémogramme, Anticorps, BNP, etc.
		4.2 Echographie abdominale	Exclure diagnostic de cirrhose et/ou hypertension portale	
		4.3 Capacité d'effort : • TM6 • EECP	Détermination de la classe fonctionnelle de la maladie, la sévérité, l'évolution et l'efficacité du traitement	
		4.4 Cathétérisme cardiaque droit et autres paramètres hémodynamique	SEUL examen permettant d'affirmer le diagnostic d'HTAP, et le mécanisme pré/post-capillaire, confirmé en cas de mesure : • PAPm ≥ 25 mmHg au repos • PAPm ≥ 30 mmHg à l'effort • PAPO ≤ 15 mmHg • RVP > 3 UW	Le KTD consiste à faire passer un cathéter dans l'artère pulmonaire via une veine du cou, afin de mesurer directement la pression à l'intérieur de l'oreillette et du ventricule droit et des artères pulmonaires. Permet également d'évaluer la sévérité de l'atteinte et le pronostic
		4.5 Vasoréactivité	Détermination des patients dits "répondeurs" susceptibles d'être traités efficacement par inhibiteur calcique	Pendant un KTD, administration d'un vasodilatateur court (NO, Epoprosténol, Adénosine, Iloprost) Réponse positive si : Baisse de PAPm ≥ 10 mmHg pour atteindre PAPm ≤ 40 mmHg, avec augmentation ou stabilisation du débit cardiaque

Figure 11. Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTAP (1)



Source : JIM.fr - Hypertension pulmonaire : classification et outils diagnostiques

Figure 12. Algorithme diagnostique devant une suspicion d'HTAP (2)



Source : D'après Barst RJ, McGoon M, Torbicki A

Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension [39]

3. Sévérité du diagnostic et classification fonctionnelle de l'HTAP

L'évaluation de la sévérité est la dernière étape indispensable de l'évaluation d'un patient souffrant d'HTAP. La prise en charge thérapeutique est guidée par cette évaluation qui se fait non seulement au diagnostic mais également au cours du suivi. Celui-ci doit être régulier et inclure non seulement la répétition d'examens simples (clinique, épreuves d'exercice, échocardiographies, etc.) mais aussi d'examens invasifs comme le KTD, indispensable pour ajuster la thérapeutique.

3.1.Classification fonctionnelle NHYA

L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classification fonctionnelle de l'HTAP de la New York Heart Association (NYHA) adaptée pour les patients atteints d'HTAP permettant une évaluation simple et reproductible au cours du suivi.

La classification fonctionnelle de la NYHA décrit la sévérité de la maladie de par les limites qu'elle impose sur la capacité du patient à mener une activité physique. La classification fonctionnelle est importante, car c'est un élément de prévision de la mortalité[52] et de choix du traitement.[53]

Cette classification pour les symptômes de l'insuffisance cardiaque a été modifiée par l'OMS pour les patients atteints d'HTAP, au 2ème Symposium Mondial sur l'Hypertension artérielle pulmonaire, en 1998. Quatre classes fonctionnelles ont été proposées, en fonction du degré de difficultés respiratoires et des limitations de l'activité physique que connaît le patient.

Tableau 9. Classification fonctionnelle de la dyspnée de l'HTAP

Tableau 9. Classification fonctionnelle de la dyspnée adaptée à l'HTAP (version modifiée de la classification de la NYHA).

- **Classe I**. Patients atteints d'HTP ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, pas de douleur thoracique ou de sensation lipothymique.
- **Classe II**. Patients atteints d'HTP, 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'HTP, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques mêmes légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
- **Classe IV**. Patients atteints d'HTP, incapables de mener n'importe quelle activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peuvent être présentes même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

Source : Rubin LJ,

Diagnosis and Management of pulmonary hypertension : ACCP evidence-based clinival practice guideline[133]

Cette classification fonctionnelle est également désignée sous le terme WHO-FC (World Health Organisation Fonctional Classification), notamment dans l'article de *l'European Heart Journal*[3] où ont été publiées les dernières recommandations européennes concernant le traitement de l'HTAP.

3.2.Sévérité du diagnostic et valeurs pronostiques

En raison des difficultés à identifier une HTAP, le décalage entre les premiers symptômes présentés par un patient et le diagnostic peut être de 2-3 ans. Malheureusement à ce stade, la majorité des patients présentent déjà des symptômes sévères, 75% d'entre eux étant en classe fonctionnelle III ou IV.[11]

Un certain nombre de facteurs pronostiques établis au moment du diagnostic ont été identifiés :

- La classification fonctionnelle est un élément pronostique majeur, les patients en classe fonctionnelle III ou IV ayant une survie très inférieure à celle des patients en classe fonctionnelle I ou II[54]. Ainsi, dans le registre du National Institute of Health (NIH) établi il y a une vingtaine d'années, à une époque où aucun traitement spécifique n'était disponible, la médiane de survie était de[55] : 58,6 mois pour les patients en classe I-II, 31,5 mois pour les classes III et 6 mois pour les classes IV ;
- La distance parcourue au TM6 est également un indicateur important du pronostic, et ce quels que soient les traitements entrepris[56] ;
- Bien que controversée, une désaturation en oxygène de plus de 10 % au cours du TM6 constituerait également un critère de mauvais pronostic, avec un risque de mortalité multiplié par 2,9 dans les 2 ans[57] ;
- Au cours de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire, un pic de consommation d'oxygène VO_2 < 10,4 ml/kg et l'absence d'élévation de la pression artérielle systémique au-dessus de 120 mmHg à l'effort sont associés à une évolution péjorative de la maladie[58] ;
- Lors du KTD, la mesure d'une POD élevée, d'un index cardiaque diminué, d'une saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO_2) basse sont des critères de mauvais pronostic[59].

  À l'opposé, l'existence d'une réponse en aigu aux vasodilatateurs (NO ou PGI2) est un élément de bon pronostic
- Parmi les paramètres échocardiographiques, ceux ayant fait la preuve de leur valeur pronostique sont les suivants : la surface de l'oreillette droite, l'index d'excentricité du ventricule gauche et l'existence d'un épanchement péricardique[60], l'augmentation de l'index systolodiastolique de fonction ventriculaire droite[61], et plus récemment l'amplitude du déplacement de l'anneau tricuspide en mode TM [62]. Cependant, tous ces paramètres échographiques n'ont été testés que dans des études comprenant de petits effectifs, et aucun travail prospectif n'a évalué à grande échelle leur valeur pronostique dans l'évaluation de la fonction ventriculaire droite dans une population d'HTAP ;

- Enfin, le dosage plasmatique de certaines substances est corrélé à la sévérité de la maladie. C'est le cas en particulier du BNP[63], de son fragment N-terminal (NT-pro-BNP)[64], mais aussi de l'ETH-1[65], de l'uricémie[66] et de la troponine T[67].

Si tous ces paramètres ont été évalués au moment du diagnostic, très peu ont été analysés au cours de l'évolution de la maladie.

Ces 20 dernières années ont vu naitre plusieurs options thérapeutiques pour l'HTAP qui ont eu des effets bénéfiques sur la survie des patients. Par exemple, l'arrivée de traitements spécifiques de l'HTAP tels que l'époprosténol a prolongé la survie par rapport aux traitements de soutien généraux tels que la warfarine, la digoxine et/ou les diurétiques.

Comme la classe fonctionnelle laisse prévoir la survie, l'objectif du traitement est d'améliorer ou de stabiliser la classe fonctionnelle (entre autres paramètres) afin d'éviter une évolution et une aggravation de la maladie.

Ainsi, la classe fonctionnelle évaluée après 3 mois[68] ou 1 an[69] de traitement par époprosténol est très fortement corrélée au pronostic, les patients passant en classe fonctionnelle I ou II sous traitement ayant une bien meilleure survie que ceux restant en classe III ou IV.[68,69]

De même, la distance parcourue au TM6 après 3 ou 4 mois de traitement par époprosténol[68] ou bosentan[70] est également bien corrélée au pronostic. En ce qui concerne les paramètres hémodynamiques mesurés après 3 mois de traitement par époprosténol, la persistance d'une POD élevée > 12 mmHg ou d'une SvO_2 basse < 62 %, l'absence d'augmentation significative de l'index cardiaque < 0,5 l/min/m^2 ou de diminution substantielle des RPT sont associées à un plus mauvais pronostic.[68]

La persistance d'une concentration élevée de BNP au cours de l'évolution de l'HTAP est également associée à un pronostic péjoratif.[63]

Enfin, très peu de travaux et aucun travail prospectif n'ont évalué la combinaison de paramètres pronostiques pouvant définir des objectifs thérapeutiques : dans la cohorte de 178 patients avec HTAP idiopathique ayant reçu de l'époprosténol en première intention, l'association classe fonctionnelle I-II et baisse des RPT > 30 après 3 mois de traitement était associée à un excellent pronostic (près de 90 % de survie à 5 ans et plus), mais seuls 27 % des patients répondaient à ces critères.[68] De même, les patients traités par AC et ayant après 1 an de traitement une classe fonctionnelle I-II et une hémodynamique quasi normale ont une probabilité de survie à long terme > 95 %.[59]

3.3.Etat actuel de la réflexion

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques ont été considérables au cours de ces dernières années et ont permis d'améliorer de manière significative l'espérance et la qualité de vie des malades souffrant d'HTAP. On est ainsi passé en quelques années d'une maladie incurable au pronostic sombre à une maladie qu'il est souvent possible de contrôler.

Une détection précoce et une classification clinique adéquate de la maladie, une meilleure évaluation du pronostic et une amélioration des stratégies thérapeutiques, voilà les défis majeurs pour le clinicien dans les années qui viennent. On pense que la détection et le traitement de l'HTAP à ses débuts, c'est à dire aux stades peut-être encore réversibles, pourraient améliorer la survie. Les patients en classe fonctionnelle II pourraient également tirer bénéfice d'un traitement plus précoce. Les résultats de l'étude EARLY, conduite chez des patients en classe fonctionnelle II, tendent à prouver que ces patients tirent bénéfice d'un traitement précoce[71], comme le montre l'allongement du délai d'aggravation clinique[72].

PARTIE C : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

1. Vue d'ensemble des thérapeutiques

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement permettant de guérir de l'HTAP.
Les différents types de traitements disponibles visent à améliorer la capacité à l'effort et la qualité de vie des patients, éviter les complications et freiner l'évolution de la maladie.

Il existe un certain nombre d'approches thérapeutiques pour la prise en charge de l'HTAP. Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. Les innovations thérapeutiques récentes découlent directement de la compréhension des anomalies physiopathologiques de l'HTAP.[73]
Ces approches peuvent, en première approximation, se diviser en deux catégories :

- Les stratégies thérapeutiques générales incluent l'usage d'agents tels que les anticoagulants, qui préviennent la formation de caillots sanguins et d'une thrombose, et les agents vasodilatateurs, utilisés chez les patients qui présentent une vasoréactivité aiguë comme les AC ou les diurétiques, qui abaissent la pression artérielle.
- Les agents thérapeutiques spécifiques visent les voies biologiques impliquées dans le développement de l'HTAP. Comme explicité précédemment, les traitements actuels de l'HTAP ont pour cible la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires. Celle-ci se traduit par une diminution de la production par les cellules endothéliales de PGI2 et de NO, associée à une augmentation de la production d'ETH-1. Ces modifications conduisent à une vasoconstriction et une prolifération des CML pulmonaires.[73]

Ils incluent les antagonistes du récepteur de l'endothéline (ARE), les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5i), la prostacycline exogène et les analogues des prostanoïdes, et depuis plus récemment les stimulateurs de la guanylate cyclase et les agonistes du récepteur de la prostacycline.
Différents essais cliniques ont démontré l'efficacité de ces traitements, qui ont grandement aidé les patients atteints d'HTAP. Toutefois, une certaine partie de la population de patients reste insensible aux traitements, ou présentera une dégradation clinique au fil du traitement. Dans

cette population, il faut recourir à des interventions chirurgicales, telles que la septostomie auriculaire à ballonnet et la transplantation cœur-poumons. La tendance croissante dans la prise en charge de l'HTAP est d'employer des stratégies plus agressives, comprenant des traitements combinés utilisant deux agents spécifiques ou plus et/ou une mise en œuvre plus précoce du traitement.

Plusieurs médicaments ciblant d'autres mécanismes physiopathologiques sont en cours d'évaluation (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de tyrosine kinase...).

Il existe également des conseils et mesures d'ordre général qui seront présentés dans la dernière partie de ce travail.

1.1. Revue historique des traitements

Jusqu'à ces derniers temps, l'HTAP était considérée comme intraitable. Il était admis que la transplantation pulmonaire et cœur-poumons était le seul moyen de prévenir ou de retarder l'issue fatale. Dans les années 1980, la médiane de survie des patients était de 2,8 ans après le diagnostic.[74] L'HTAP était très souvent méconnue, en raison de la nature très générale des premiers symptômes. Le diagnostic tardif signifiait que, dans la majorité des cas, le traitement était commencé à un stade avancé de la maladie. L'arrivée du premier agent spécifique contre l'HTAP, l'époprosténol sodique Flolan®, a procuré aux patients une amélioration de la survie et un pronostic plus favorable.

1.2. Critères des essais cliniques

Les critères suivants sont utilisés pour déterminer l'efficacité du traitement chez les patients atteints d'HTAP.[75] Un certain nombre de ces critères sont également utilisés dans le processus de diagnostic, pour évaluer et classifier les types d'HTP. Ces critères sont les suivants :

- Capacité d'effort
  - Test de marche en 6 minutes (TM6)
  - Épreuve d'effort cardio-pulmonaire (EECP)
- Classe fonctionnelle NYHA
- FVD (fonction ventriculaire droite)
- Indice de dyspnée de Borg (IDB)
- Qualité de vie
- Cathétérisation du cœur droit

    - Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)
    - Résistances vasculaires pulmonaires (RVP)
    - Débit cardiaque (DC)
- Echocardiographie
- Taux de peptide natriurétique cérébral (BNP)
- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

2. Traitement général et de soutien

Suivant l'algorithme fourni avec les lignes directrices de l'ESC sur le diagnostic et le traitement de l'HTAP, un certain nombre d'approches thérapeutiques générales/de soutien sont utilisées dans la prise en charge précoce des patients atteints d'HTAP, notamment :

- Antagonistes calciques (AC)
- Diurétiques
- Anticoagulants

2.1. Antagonistes calciques

Les AC (ou inhibiteurs calciques) sont couramment utilisés pour réduire la pression en bloquant le canal calcique lent et ainsi s'opposer à la vasoconstriction. En effet, les premières études ont montré que les AC abaissent la pression artérielle pulmonaire et les RVP chez certains patients atteints d'HTP primitive.[76]
Toutefois ils ont peu d'effets sur le remodelage vasculaire pulmonaire. Chez certains patients, les phénomènes de vasoconstriction prédominent largement sur les phénomènes de remodelage vasculaire, et les AC peuvent apporter un bénéfice clinique.

Des études plus récentes ont tenté de définir quelle catégorie de patients bénéficient d'un traitement par AC. Ces patients dits « répondeurs » sont identifiés par un test de vasoréactivité en aigu réalisé au cours de la première évaluation par KTD.[77,78]
Comme vu précédemment, on définit comme « répondeurs » les patients présentant une baisse de la PAPm d'au moins 10 mmHg jusqu'à un niveau < 40 mmHg, avec un DC normal ou augmenté au cours de l'inhalation de NO.[79]
Malheureusement, ils ne représentent qu'environ 10 % de l'ensemble des patients présentant une HTAP idiopathique ou associée à la prise d'anorexigènes.[79]

Chez ces patients, le **diltiazem**, la **nifédipine** ou l'**amlodipine** à doses sensiblement plus élevées que dans d'autres indications, permettent une réponse clinique et hémodynamique très satisfaisante et un pronostic excellent.[79] À l'inverse, les patients non répondeurs au NO ne répondent jamais aux AC au long cours.

Le choix des AC est basé sur le rythme cardiaque de référence du patient : une bradycardie relative favorise la prescription de nifédipine et d'amlodipine, tandis que la tachycardie favorise le choix du diltiazem.[80,81]

Les doses journalières ayant montré une efficacité sont relativement élevées : 120-240 mg pour le nifédipine, 240-720mg pour le diltiazem et jusqu'à 20 mg pour l'amlodipine.
Il est recommandé de démarrer avec une dose initiale réduite, par exemple 30 mg de nifédipine à libération lente deux fois par jour ou 60 mg de diltiazem trois fois par jour ou 2,5 mg d'amlodipine puis procéder à une augmentation progressive des doses.
Si le patient ne montre pas de réponse adéquate, une thérapie supplémentaire devrait être mise en place.

2.2.Diurétiques

Les patients atteints d'HTAP peuvent présenter une rétention excessive de liquides.
Les diurétiques (**furosémide**, **spironolactone**) en association avec le régime sans sel permettent de réduire la volémie, de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base, présence d'œdème des membres inférieurs) mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage cardiaque droit mesurées lors des bilans échocardiographiques et hémodynamiques.[82]
Les diurétiques améliorent également des symptômes tels que la dyspnée.[83]

2.3.Anticoagulants

La justification de l'usage des anticoagulants, tels que la **warfarine**, repose sur les changements spécifiques qui se produisent dans l'HTAP, tels que l'augmentation des RVP, le remodelage vasculaire et la thrombose.
Le traitement anticoagulant permet de diminuer la mortalité des patients souffrant d'HTAP, par la réduction probable des phénomènes de thrombose *in situ*.

Les anticoagulants sont utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins et de thromboses[74,84], et améliorer ainsi le flux sanguin.
En conséquence, le traitement anticoagulant oral par anti vitamine K (AVK) est proposé de manière systématique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication (objectif d'INR de 1,5 à 2,5).

2.4.Oxygénothérapie

Théoriquement, l'hypoxie peut aggraver l'HTP par augmentation de la vasoconstriction hypoxique. La supplémentation en oxygène est utilisée pour augmenter les taux d'oxygène dans le sang.
Une oxygénothérapie doit donc être envisagée chez les patients présentant une hypoxie sévère (PaO_2 < 60 mmHg). Cependant, ce traitement est essentiellement symptomatique.[82]

Tableau 10. Résumé des traitements de support

Patients "Vasoréactifs" *Sont définis comme "répondeurs" les patients présentant une baisse de la PAPm ≥ 10 mmHg pour atteindre un niveau inférieur de PAPm ≤ 40 mmHg, avec un débit cardiaque normal ou augmenté au cours de l'inhalation de l'oxyde nitrique lors d'un cathétérisme cardiaque droit.*	**Antagonistes calciques : Nifédipine, diltiazem, amlodipine** • Bénéfice clinique chez les patients pour qui la vasoconstriction prédomine par rapport au remodelage vasculaire • les AC peuvent s'opposer à la vasoconstriction mais n'ont pas d'effet sur le remodelage vasculaire pulmonaire • Recommandés à doses élevées chez les patients répondeurs au test de vasoréactivité aigue avec une HTAP idiopathique, héritable ou induite par les médicaments • Un suivi rapproché avec une réévaluation après 3-4 mois de thérapie est recommandé
Patients "Non vasoréactifs"	**Anticoagulation orale : Anti-vitamines K** • Peut être envisagée chez les patients avec HTAP idiopathique, héritable et due aux anorexigènes • Justification de l'anticoagulation orale dans l'HTAP : *_ Prévalence élevée de lésions thrombotiques vasculaires à l'examen post-mortem de patients avec une HTAP idiopathique* *_ Anomalies des voies fibrinolytiques et de coagulation* *_ Augmentation des facteurs de risque non spécifiques de thromboembolie veineuse (insuffisance cardiaque et immobilité)*

	Diurétiques
	• Recommandés chez les patients avec HTAP ayant des signes d'insuffisance ventriculaire droite et rétention de liquide, entrainant une augmentation de la pression veineuse centrale, une congestion hépatique, de l'ascite et des œdèmes périphériques • Surveillance de la fonction rénale et de la biochimie sanguine pour éviter l'hypokaliémie et les effets d'une diminution du volume intravasculaire menant à une insuffisance pré-rénale
	Oxygénothérapie
	• Réduit les RVP • Oxygénothérapie continue à long terme recommandée chez les patients avec HTAP quand la pression artérielle en oxygène est constamment inférieure à 8 kPa (60 mmHg)
	Digoxine et autres traitements cardiovasculaires
	• Améliore le débit cardiaque dans l'HTAPI • Les IEC, les ARA II, les bêta-bloquants et l'ivabradine ne sont pas recommandés chez les patients avec HTAP, à moins qu'ils ne soient nécessaires pour les comorbidités (HTA, coronaropathie ou insuffisance cardiaque gauche)
	Anémie et statut ferrique
	• Déficit en fer fréquent chez les patients avec HTAP : la corrélation de l'anémie et/ou du statut ferrique peut être envisagée chez les patients avec HTAP

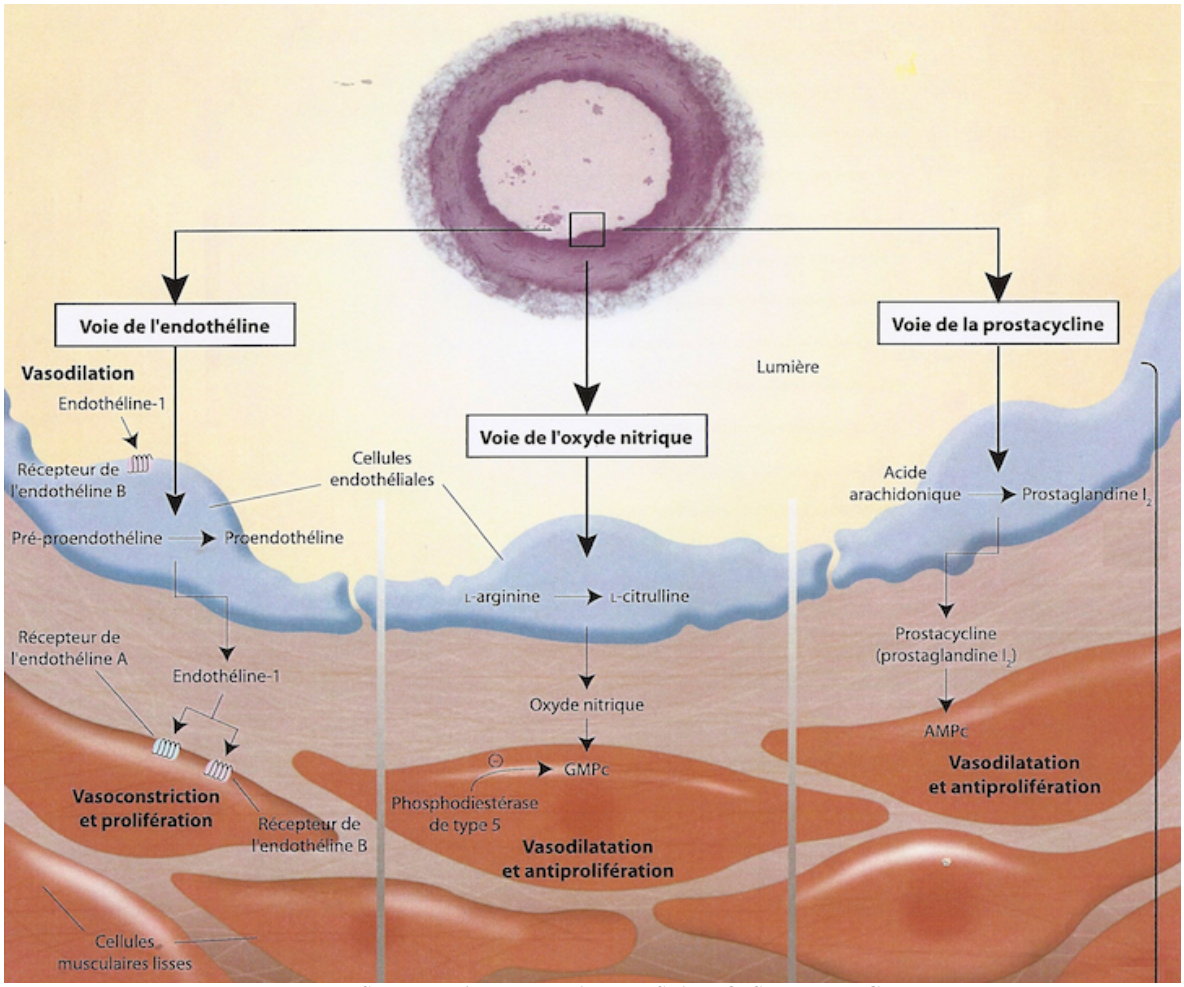
3. Voies spécifiques de l'HTAP

Il existe 3 voies biochimiques majeures visées par les agents spécifiques contre l'HTAP.
Il s'agit de :

- De la voie de l'endothéline ETH-1
- De la voie du NO
- De la voie de la prostacycline PGI2

La voie de l'ETH-1 est un facteur majeur de la vasoconstriction et de la prolifération cellulaire, la stratégie thérapeutique consiste donc en l'inhibition de cette voie par des antagonistes ; tandis que les voies du NO et de la PGI2 jouent un rôle vasodilatateur et anti-prolifération, les thérapeutiques viseront donc à potentialiser ces 2 voies.

Figure 13. Voies biochimiques spécifiques de l'HTAP

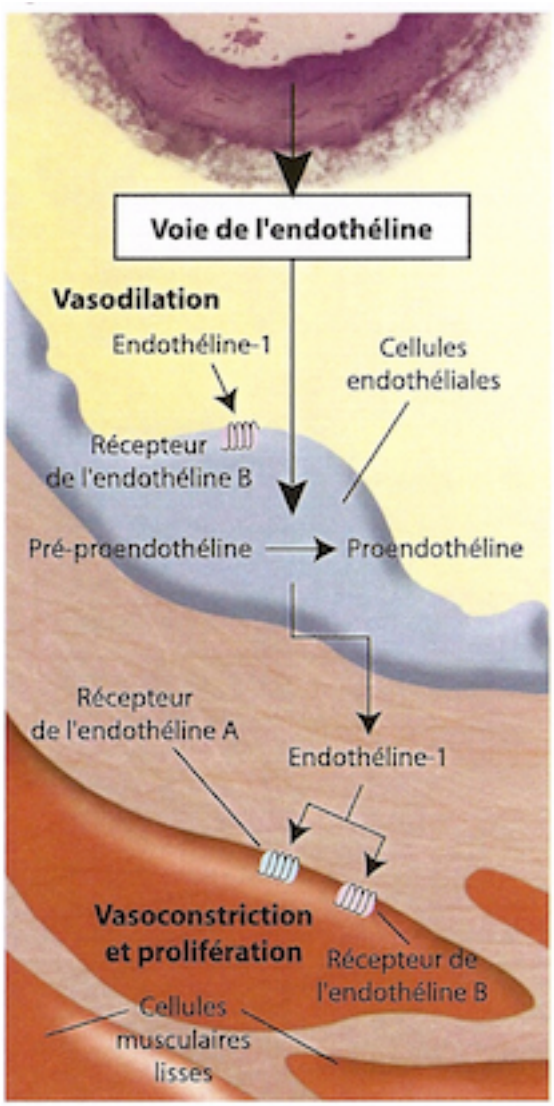


Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Traitement of pulmonary arterial hypertension[73]

3.1. Voie de l'endothéline : Antagonistes des récepteurs à l'endothéline (ARE)

L'ETH-1 est capable d'induire la prolifération de certains types de cellules. Elle contribue donc ainsi à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et à l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires. Chez les patients atteints d'HTAPI, les taux d'ETH-1 sont augmentés, ce qui augmente la constriction des vaisseaux sanguins.

Figure 14. Voie cellulaire de l'endothéline



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Traitement of pulmonary arterial hypertension[73]

La prévention de cette vasoconstriction en inhibant la liaison de l'ETH-1 aux récepteurs cibles est une stratégie thérapeutique séduisante.

3.1.1. Bosentan TRACLEER®

Le bosentan (Tracleer®) est le premier ARE mis sur le marché et il est disponible dans la plupart des pays. C'est un sulfamide antagoniste mixte des deux types de récepteurs : ET_A et ET_B.[85] Comme tous les ARE il exerce un effet vasodilatateur.

Indications

Traitement de l'HTAP pour améliorer la capacité d'effort et les symptômes chez les patients au statut fonctionnel de degré II et III.

Son efficacité a été démontrée dans :

- L'HTAP primitive idiopathique et familiale
- L'HTAP secondaire à une sclérodermie, sans pneumopathie interstitielle significative
- L'HTAP associée à des shunts systémo-pulmonaires congénitaux et à un complexe d'Eisenmenger.

Le bosentan est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodermie systémique et atténuer les ulcères digitaux présents.

Posologie[86]

Le bosentan est un médicament oral qui doit être pris deux fois par jour, à une dose d'entretien de 125 mg par prise (avec une dose de départ de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis augmentée jusqu'à un maximum de 250 mg par prise). Le bosentan se prend avec ou sans aliments. Il doit être pris régulièrement.

Le Tracleer® en comprimés pelliculé existe sous deux formes[86] :

- **62,5 mg** : comprimé blanc orangé, rond, pelliculé, gravé « 62.5 » sur une face, contient 62,5 mg de monohydrate de bosentan
- **125 mg** : comprimé blanc orangé, ovale, pelliculé, gravé « 125 » sur une face, contient 125 mg de monohydrate de bosentan.

Depuis Juin 2010, il existe également une nouvelle formulation pédiatrique du bosentan sous forme de suspension orale (6,25 mg/mL), indiquée à partir de 1 an, évaluée lors de l'étude FUTURE-1.

Etudes cliniques

L'efficacité du bosentan a été démontrée par 6 essais cliniques : STUDY 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY et COMPASS2. L'un des essais majeurs avec le bosentan était l'étude BREATHE-1.[87]

Ils ont montré une amélioration de la capacité physique, de la FC, de l'hémodynamique, des paramètres échocardiographiques, des facteurs de Doppler et le temps de détérioration clinique[88-92].

Evénements indésirables

Les études avec le bosentan ont mis en évidence des événements indésirables plus fréquents sous bosentan que sous placebo, à savoir céphalées, bouffées vasomotrices, œdèmes des membres inférieurs et anémie. [86]

Les ARE de la classe des sulfamides inhibent la pompe d'éjection des sels biliaires (PESB), ce qui entraîne une accumulation intracellulaire de sels biliaires, avec risque de lésions hépatiques. Le bosentan a été associé à des augmentations des taux d'enzymes hépatiques (transaminases), qui étaient plus de trois fois supérieurs à la limite supérieure de la normale (3 × LSN) chez 11,2% des patients sous bosentan, contre 1,8% des patients sous placebo, ce qui nécessite une surveillance mensuelle des transaminases. [86] Il a été prouvé qu'elle est dose-dépendante et réversible après une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Le traitement est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale.

Interactions médicamenteuses

Le bosentan induit des enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP450) hépatique, qui intervient fréquemment dans le métabolisme des médicaments. Ce système est une voie métabolique commune à un certain nombre d'agents thérapeutiques largement utilisés chez les patients atteints d'HTAP avec lesquels peuvent avoir lieu des interactions médicamenteuses[86] :

- le sildénafil — la co-administration du bosentan avec le sildénafil réduit la biodisponibilité du sildénafil tout en augmentant celle du bosentan
- les contraceptifs hormonaux (la co-administration de contraceptifs hormonaux et de bosentan entraîne des réductions individuelles de plus de 50% de la biodisponibilité de la noréthistérone et de l'éthinyl estradiol. Pour cette raison, les contraceptifs hormonaux

ne sont pas fiables chez les patients recevant le bosentan. Il est souvent nécessaire d'utiliser des méthodes contraceptives additionnelles ou alternatives)

- les antifongiques
- la warfarine
- l'atazanivir
- la carbamazépine
- la clarithromycine
- la cyclosporine A
- le glibenclamide
- l'imatinib
- le lopinavir
- le maraviroc
- les statines
- le millepertuis
- la névirapine
- le phénobarbital
- la phénytoïne
- la quinidine
- la rifampicine
- le ritonavir
- le sirolimus
- le tacrolimus

Contre-indications

Usage du bosentan déconseillé dans les circonstances ci-après[86] :

- Allergie au bosentan, ou à l'un des excipients du médicament
- Grossesse
- Fonction hépatique modérément ou gravement réduite
- Prise de cyclosporine A
- Prise de glibenclamide

Précautions d'emploi en cas de[86] :

- **Anémie**
- **Arrêt du traitement :** Réduction progressive de la dose du médicament, sous surveillance, jusqu'à l'arrêt complet de sa prise.
- **Insuffisance cardiaque :** les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque chronique grave pourraient constater une aggravation de leur état au tout début du traitement par le bosentan. Un des effets secondaires du bosentan – la rétention d'eau – pourrait en être la raison.
- **Pression artérielle basse**
- **Problèmes hépatiques :** Tout traitement par bosentan nécessite une surveillance hépatique régulière. Les personnes dont la fonction hépatique est modérément à gravement altérée ne devraient pas employer le bosentan. Il est nécessaire de signaler au médecin tout signe de troubles hépatiques comme le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une douleur abdominale ou une urine sombre. Les personnes atteintes d'une maladie du foie devraient discuter avec leur médecin de la façon dont ce médicament pourrait influer sur leur affection, comment leur affection pourrait influer

sur l'administration et l'efficacité de ce médicament, et de la pertinence d'une surveillance médicale.

- **Grossesse :** ce médicament ne devrait pas s'employer durant la grossesse, car il pourrait avoir un effet nuisible sur le fœtus pouvant causer de graves malformations congénitales. La prescription de ce médicament nécessite un test de grossesse préalable, puis tous les mois. Le bosentan diminue également l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Une méthode de contraception fiable doit être utilisée durant un traitement par ce médicament. Si une grossesse advient pendant l'utilisation ce médicament, il est nécessaire de prendre contact avec un médecin immédiatement.
- **Allaitement :** on ignore si le bosentan passe dans le lait maternel, par mesure de précaution l'usage du bosentan pendant l'allaitement est à discuter.
- **Enfants :** Ni l'innocuité ni l'efficacité de ce médicament n'a été établie en ce qui concerne les enfants.

3.1.2. Sitaxentan THELIN®

Le sitaxentan (Thelin®) est, historiquement, le second ARE mis sur le marché. Le sitaxentan est un ARE de la classe des sulfamides, mais, contrairement au bosentan, c'est un antagoniste spécifique du récepteur ET_A.
Comme tous les ARE il exerce un effet vasodilatateur.

En décembre 2010, les autorités de santé européennes et françaises ont été informées par les laboratoires Pfizer du retrait progressif du marché de Thelin® au niveau international et de l'arrêt des essais cliniques en cours. La décision du laboratoire fait suite à la déclaration de trois cas d'atteintes hépatiques avec décès en Angleterre, en Inde et en Ukraine. L'AMM de sitaxentan a été abrogée en janvier 2011.

3.1.3. Ambrisentan VOLIBRIS®

L'ambrisentan (Volibris®) est un ARE de nouvelle génération. C'est un puissant ARE de la classe de l'acide propanoïque, actif par voie orale et sélectif de l'ET_A pour le traitement de l'HTAP. Comme tous les ARE il exerce un effet vasodilatateur.

Indication

Volibris®, utilisé seul, est un médicament de première ligne dans le traitement de l'HTAPI ou associé à une connectivite chez les patients de classe II et III. [96]

L'ambrisentan est également prescrit en première intention dans les protocoles de traitement en association, dont nous verrons le détail dans la section suivante.

Il s'utilise aussi dans le traitement de l' HTAP provoquée par des affections du tissu conjonctif comme l'arthrite, quand d'autres thérapies contre l'HTAP n'ont pas donné une réponse satisfaisante.[96]

Posologie [96]

La biodisponibilité et la demi-vie (9-15 heures) autorisent une posologie à une dose initiale de 5 mg par jour et peut être augmentée jusqu'à 10mg par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. L'ambrisentan se prend avec ou sans aliments. Le comprimé doit être avalé en entier, sans être fractionné, écrasé ni mâché.

Le Volibris® en comprimés pelliculé existe sous deux formes[96] :

- **5 mg** : Comprimé rose pâle, carré, pelliculé, portant l'inscription « GS » tracée en creux sur une face, et « K2C » sur l'autre, contient 5 mg d'ambrisentan
- **10 mg** : Comprimé rose vif, ovale, pelliculé, portant l'inscription « GS » tracée en creux sur une face, et « KE3 » sur l'autre, contient 10 mg d'ambrisentan.

Etudes cliniques

Son efficacité a été démontrée dans les essais cliniques ARIES-1 et ARIES-2.

Une autre étude plus récente concernant l'ambrisentan est l'étude AMBITION qui explore l'efficacité de l'association d'emblée de l'ambrisentan avec un PDE5i qui est le tadalafil.

Evénements indésirables

Le risque d'anomalie hépatique semble plus faible qu'avec les autres ARE. Les événements indésirables les plus fréquents associés à l'ambrisentan dans les essais cliniques étaient à type d'œdèmes périphériques, de céphalées, d'infections respiratoires hautes et de vertiges.

Interactions médicamenteuses

La seule interaction médicamenteuse cliniquement significative est avec la Ciclosporine A, majorant l'effet vasodilatateur.

Il est nécessaire de tenir compte des précautions d'emplois lors de la co-administration avec la Rifampicine et autres traitements ciblés de l'HTAP (prostanoïdes et stimulateurs de la guanylate cyclase).
En revanche, contrairement au bosentan et sitaxentan, la co-administration avec le kétoconazole, les contraceptifs oraux, les PDE5i, la warfarine et la digoxine, sont autorisés[96].

Contre-indications
Usage du bosentan déconseillé dans les circonstances ci-après[96] :

- une allergie à l'ambrisentan ou à l'un des excipients du médicament
- une fibrose pulmonaire idiopathique
- une grossesse confirmée ou prévue.

Précautions d'emploi en cas de [96] :

- **Anémie**
- **Trouble de la fonction hépatique**
- **Rétention d'eau**
- **Grossesse**
- **Allaitement**
- **Enfants**
- **Personnes âgées :** les personnes âgées de plus de 70 ans sont plus susceptibles de constater une enflure des mains, des chevilles et des pieds pendant le traitement par l'ambrisentan.[96]

3.1.4. Macitentan OPSUMIT®

Le Macitentan est le dernier-né de la classe des ARE.
Cet ARE est un antagoniste des ET_A et ET_B, qui, comme tous les ARE, induit un effet vasodilatateur.

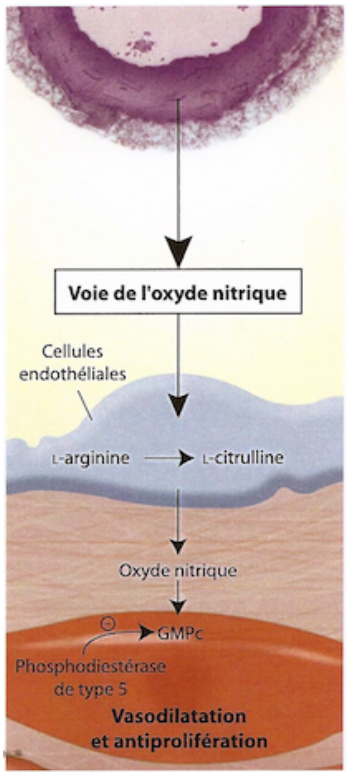
Indication
Depuis décembre 2013, Opsumit® a l'autorisation de mise sur le marché (AMM), en monothérapie ou en association, pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II ou III.

Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique et héritable, associée aux connectivites et associée à des cardiopathies congénitales simples corrigées.[97]
Il n'est toutefois pas encore commercialisé en France.

3.2. Voie du NO : Inhibiteurs de la PDE5 (PDE5i) et stimulateurs de la guanylate cyclase

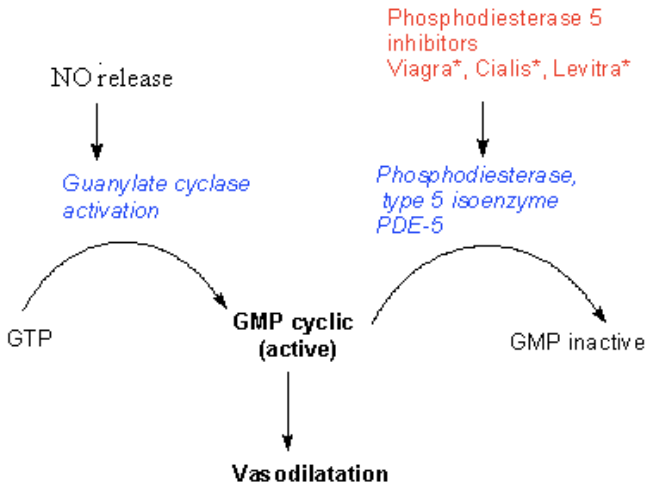
La phosphodiestérase type 5 (PDE5) est une enzyme clé dans la voie du NO. Le NO est un messager cellulaire vital qui favorise la création du "second messager", le GMPc, lequel favorise la vasodilatation par relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et inhibe la prolifération des CML. La PDE5 régule ce processus en dégradant, donc en inactivant, le GMPc. Les PDE5i empêchent donc la dégradation du GMPc, ce qui influe sur la vasodilatation cellulaire.

Figure 15. Voie du NO



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Traitement of pulmonary arterial hypertension[73]

Figure 16. Biotransformations du GMPc



3.2.1. Sildénafil REVATIO®

Le sildénafil (Revatio®) est le premier PDE5i à être enregistré pour le traitement de l'HTAP. Comme tous les PDE5i, il exerce un effet vasodilatateur.

Indication

Traitement des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle NYHA II et III, pour améliorer la capacité d'effort. Son efficacité est démontrée dans l'hypertension pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension pulmonaire associée à une connectivite.[99]

Posologie [99]

Le sildénafil se présente sous forme orale et doit être pris, en indication du traitement de l'HTAP, à la dose de 20 mg trois fois par jour. Les doses devraient se prendre à un intervalle d'environ 6 ou 8 heures, avec ou sans aliments.

Le Revatio® existe sous deux formes[99] :

- **20 mg** : Chaque comprimé blanc, pelliculé, rond, gravé « RVT 20 » sur une face et « PFIZER » sur l'autre, contient 20 mg de sildénafil.
- **0,8 mg/mL solution pour injection** : Chaque mL de solution stérile transparente pour injection contient 0,8 mg de sildénafil sous forme de citrate de sildénafil. Cette forme galénique est toutefois non commercialisée.

Pour les populations pédiatriques[99], le Revatio® existe également sous forme de poudre pour suspension buvable (10 mg/mL), à administrer chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans, à la dose recommandée de :

- Poids corporel ≤ 20 kg : 10 mg (1 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour
- Poids corporel >20 kg : 20 mg (2 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour.

Notons que le sildénafil est également disponible comme traitement de la dysfonction érectile, sous le nom de Viagra®, aux doses de 25 mg, 50 mg ou 100 mg.

Evénements indésirables [99]

L'avantage du traitement par sildénafil est l'absence d'effets secondaires hépatiques. Les événements indésirables sous sildénafil comparé au placebo étaient, pour la plupart, liés à la vasodilatation, à type de céphalées, bouffées vasomotrices, dyspepsie, diarrhées et douleurs dans les membres.

Interactions médicamenteuses

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 et 2C9 du CYP450. Les inhibiteurs et inducteurs de ces enzymes peuvent donc affecter l'exposition au sildénafil.

Il pourrait se produire une interaction entre le sildénafil et l'un des agents ci-après[99] :

- Bosentan — la coadministration du bosentan avec le sildénafil entraîne une augmentation de 50 % de la biodisponibilité du bosentan tout en réduisant celle du sildénafil.
- Les inhibiteurs de protéase du VIH (par exemple l'atazanavir, l'indinavir, le ritonavir, le saquinavir) augmentent les taux plasmatiques et la biodisponibilité du sildénafil.
- Le kétoconazole et l'itraconazole (inhibiteurs puissants du CYP3A4) augmentent la biodisponibilité du sildénafil
- Les inhibiteurs intermédiaires du CYP3A4 tels que les antibiotiques macrolides (par ex. la clarithromycine, l'érythromycine) et la néfazodone peuvent augmenter l'exposition au sildénafil.
- l'acide fusidique
- les agonistes alpha
- l'alcool
- les alphabloquants
- l'alprostadil
- l'amiodarone
- les antagonistes du calcium
- l'aprépitant
- les barbituriques
- les bêta bloquants

- les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine
- le bocéprévir
- la carbamazépine
- la cimétidine
- la clonidine
- le cobicistat
- le conivaptan
- la cyclosporine
- le dasatinib
- le déférasirox
- les dérivés nitrés
- la désipramine
- la dexaméthasone
- l'halopéridol
- l'enzalutamide
- l'hydralazine
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase
- les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH
- le jus de pamplemousse
- les statines
- le métronidazole
- la mifépristone
- le millepertuis
- le mitotane
- la norfloxacine
- l'oxcarbazépine
- le peginterféron alfa-2b
- la phénytoïne
- d'autres inhibiteurs de la phosphodiestérase
- le pimozide
- la primidone
- la quinidine
- la rifabutine
- la rifampine
- le riociguat
- la sertraline
- le siméprévir
- le télaprévir
- la tétracycline
- le tocilizumab.
- les diurétiques

Contre-indications

Usage du sildénafil déconseillé dans les circonstances ci-après[99] :

- une allergie au sildénafil ou à l'un des excipients du médicament ;
- des antécédents de problèmes de la vue associés à des lésions nerveuses dans la rétine (causées par une baisse du flux sanguin) ;
- la présence d'une HTP causée par la drépanocytose ;
- la prise de kétoconazole, d'itraconazole, de ritonavir ou de riociguat ;
- la prise de trinitrine (sous forme de pulvérisations, d'onguents, de timbres transdermiques cutanés ou de pommades et de comprimés) ou d'autres dérivés nitrés (par ex. le dinitrate d'isosorbide ou le mononitrate d'isosorbide) en raison du risque d'une chute dangereusement basse de la pression artérielle.

Précautions d'emploi en cas de[99] :

- **Déformation du pénis :** les hommes devraient faire l'objet d'une surveillance médicale stricte pendant qu'ils prennent ce médicament s'ils sont atteints d'une déformation anatomique du pénis comme une angulation, une fibrose caverneuse caractéristique de la maladie de La Peyronie.
- **Érection prolongée :** précaution si cas d'antécédents d'érection qui a duré plus de 4 heures, ou si drépanocytose ou leucémie.
- **Problèmes de saignement :** le sildénafil peut causer un allongement du temps de saignement et de coagulation. Si problèmes de saignements ou trouble de la coagulation, il est donc nécessaire discuter avec un médecin de la façon dont ce médicament pourrait influer sur l'affection, l'influence de l'affection sur l'administration et l'efficacité de ce médicament, et de la pertinence d'une surveillance médicale spécifique.
- **Jus de pamplemousse**
- **Médicaments renfermant des dérivés nitrés :** la pression artérielle peut soudainement chuter à un niveau mettant la vie en danger de mort si le sildénafil est pris avec un médicament renfermant un dérivé nitré (par ex. la trinitrine en comprimés, en pulvérisations ou en timbres transdermiques) ou tout autre nitrate (par ex. le dinitrate d'isosorbide ou les nitrites de pentyle populairement appelés « poppers »). Des étourdissements, des syncopes répétées, une crise cardiaque, ou un accident vasculaire cérébral sont possibles.
- **Pression artérielle basse**
- **Problèmes de la vue :** en cas de baisse temporaire de la vue, ou perte de la vue partielle ou complète, et permanente, consécutive à un trouble appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) ou à une rétinite pigmentaire, il est nécessaire de prévenir un médecin avant de prendre ce médicament. Ce médicament peut causer une perte partielle ou complète de la vision. Elle peut être temporaire ou devenir permanente. Si une baisse de l'acuité visuelle se manifeste brusquement dans un œil, ou les deux yeux, ou si d'autres problèmes liés à la vision surviennent, prendre contact avec un médecin immédiatement.
- **Problèmes liés au cœur ou aux vaisseaux sanguins**
- **Problèmes liés à la prostate :** il est utile de prévenir le médecin en cas de problèmes de prostate ou utilisation de médicaments comme des alpha-bloqueurs (par ex. la doxazosine).

- **Troubles pulmonaires :** le sildénafil n'est pas recommandé aux personnes atteintes d'une forme de pression artérielle pulmonaire élevée appelée maladie pulmonaire veino-occlusive.
- **Grossesse**
- **Allaitement**
- **Enfants**

3.2.2. Tadalafil ADCIRCA®

L'efficacité du sildénafil comme traitement chez les patients atteints d'HTAP a conduit à des investigations sur l'usage d'autres PDE5i.
Le tadalafil (Adcirca®) fait partie des PDE5i récemment disponible sur le marché, en ayant obtenu son AMM en novembre 2009. [100]
Comme tous les PDE5i, il exerce un effet vasodilatateur.

Indication
Le tadalafil est un médicament de première ligne dans la prise en charge de l'HTAPI et l'HTAP associée à une connectivite de classe fonctionnelle II et III. [100]

Posologie [101]
Le tadalafil se présente sous forme orale.
La posologie recommandée est de 40 mg (2×20 mg) en une prise quotidienne, avec ou sans prise de nourriture.

L'Adcirca® existe sous une seule forme[101] :

- **20 mg** : comprimé pelliculé orange, en forme d'amande, portant l'inscription « 4467 » en creux sur une face, contient 20 mg de tadalafil.

Etude clinique
Une ECR composé de 406 patients (dont 53% de thérapie secondaire au bosentan) traité avec du tadalafil 2,5, 10, 20 ou 40 mg une fois par jour a montré des résultats favorables à la dose la plus forte vis à vis des capacités physiques, des symptômes, des paramètres hémodynamiques et du temps de détérioration clinique[102].

Effets indésirables [101]

Les effets secondaires sont similaires à ceux du sildénafil : absence d'effets secondaires hépatiques, pour la plupart, liés à la vasodilatation, à type de céphalées, bouffées vasomotrices, dyspepsie, diarrhées et douleurs dans les membres.

Interactions médicamenteuses

Il pourrait se produire une interaction entre le tadalafil et l'un des agents ci-après[101] :

- l'alcool
- les alphabloquants
- l'alprostadil
- les antagonistes du calcium
- les antibiotiques macrolides
- les antifongiques
- les autres PDE5i
- les bêta bloquants
- les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine
- le bocéprévir
- le bosentan
- la carbamazépine
- la clarithromycine
- la clonidine
- le conivaptan
- les dérivés nitrés
- les diurétiques
- l'enzalutamide
- l'hydralazine
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH
- les inhibiteurs de la protéase du VIH
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase
- le jus de pamplemousse
- le méthyldopa
- la mifépristone
- la néfazodone
- le phénobarbital
- la phénytoïne
- la primidone
- la rifabutine
- la rifampine
- le riociguat
- le stiripentol
- la tamsulosine
- le télaprévir

Contre-indications

Usage du tadalafil déconseillé dans les circonstances ci-après [101] :

- une allergie au tadalafil ou à l'un des excipients du médicament ;
- un antécédent de problèmes visuels associés à une lésion nerveuse à la rétine provoquée par une réduction de la circulation sanguine ;
- la prise du médicament riociguat ;
- la prise de trinitrine (en aérosols, onguents, timbres transdermiques, pommades ou comprimés) ou d'autres dérivés nitrés en raison du risque d'une chute dangereusement basse de la pression artérielle.

Précautions d'emploi en cas de[101] :

- **Troubles sanguins :** précautions particulières en cas d'anémie falciforme ou de leucémie.
- **Pression artérielle :** effet antihypertenseur de médicaments traitant l'hypertension artérielle pourrait s'ajouter à celui du tadalafil.
- **Déshydratation :** la perte d'une grande quantité de liquides corporels par sudation excessive, manque d'ingestion de liquides ou à cause d'affections accompagnées de fièvre, vomissements ou diarrhée peut rendre susceptible à l'apparition d'un épisode de baisse de la pression artérielle lors de la prise de tadalafil.
- **Jus de pamplemousse**
- **Troubles auditifs**
- **Anomalies cardiaques**
- **Trouble de la fonction rénale**
- **Trouble de la fonction hépatique**
- **Troubles pulmonaires**
- **Médicaments renfermant des dérivés nitrés**
- **Déformation du pénis**
- **Érection prolongée**
- **Problèmes de la vue**
- **Grossesse**
- **Allaitement**
- **Enfants**

3.2.3. Vardénafil LEVITRA®

Le vardénafil est un PDE5i. Une ECR composé de 66 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement, traités avec du vardénafil à hauteur de 5 mg deux fois par jour, a montré des résultats favorables par rapport à leurs capacités physiques, leur hémodynamique et le temps de détérioration clinique[103]. Les effets secondaires sont similaires à ceux du sildénafil.

Le Levitra® n'est cependant indiqué que dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

3.2.4. Riociguat ADEMPAS®

Alors que les PDE5i tels que le sildénafil, le tadalafil et le vardenafil améliorent la voie NO/GMPc en ralentissant la dégradation du GMPc, les stimulateurs de la guanylate cyclase quant à eux, augmentent la production de GMPc.[104]

Le riociguat fait partie des traitements les plus récents de l'HTAP. Il a obtenu son AMM en juillet 2014.
Bien qu'apparenté aux PDE5i de par sa voie biochimique impliquée dans l'HTAP, le riociguat, qui est un stimulateur de la guanylate cyclase, exerce un effet vasodilatateur par stimulation de la guanylate cyclase.

Indication
Adempas® a l'AMM dans le traitement de [105] :

- L'HTAP en classe fonctionnelle OMS II ou III, en monothérapie ou en association avec un ARE
- L'HTPPEC en classe fonctionnelle OMS II ou III, inopérable ou persistante/récurrente après traitement chirurgical.

Posologie [106]
Le Riociguat® est administré par voie orale.
La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise.
La dose sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour, si la pression artérielle systolique est ≥ 95 mmHg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension.
Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au TM6.
En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mmHg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose sera maintenue ; si le patient présente des signes ou symptômes d'hypotension, la dose devra être réduite de 0,5 mg trois fois par jour.

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour). En cas d'oubli, le traitement sera poursuivi en prenant la dose suivante à l'heure habituelle. En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée. Prise alimentaire : les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

L'ADEMPAS® existe sous cinq formes[106] :

- **0,5 mg** : comprimé rond, blanc, pelliculé portant la croix de Bayer sur une face et « 0.5 » et « R » sur l'autre, contient riociguat 0,5 mg
- **1 mg** : comprimé rond, jaune-pâle, pelliculé portant la croix de Bayer sur une face et « 1 » et « R » sur l'autre, contient riociguat 1 mg
- **1,5 mg** : comprimé rond, jaune-orange, pelliculé portant la croix de Bayer sur une face et « 1.5 » et « R » sur l'autre, contient riociguat 1,5 mg
- **2 mg** : comprimé rond, orange-pâle, pelliculé portant la croix de Bayer sur une face et « 2 » et « R » sur l'autre, contient riociguat 2 mg
- **2,5 mg** : comprimé rond, rouge-orange, pelliculé portant la croix de Bayer sur une face et « 2.5 » et « R » sur l'autre, contient riociguat 2,5 mg.

Etudes cliniques

Une étude[107] effectuée sur 443 patients (44% et 6% sous ARE ou prostanoïdes, respectivement) traités avec du riociguat allant jusqu'à 2,5 mg 3 fois par jour a démontré des résultats favorables par rapport à leurs capacités physiques, leur hémodynamique et le temps de détérioration clinique. L'amélioration de la capacité d'exercice a aussi été démontrée chez les patients sous thérapie secondaire.

La combinaison de riociguat et de PDE5i est contre-indiquée à cause de l'hypertension et d'autres effets secondaires détectés lors d'une phase ouverte d'une ECR.[108]

Evénements indésirables

La plupart des effets indésirables sont liés à l'effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenus chez ≥ 10 % des patients traités par Adempas® (jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour), ont été : céphalées, sensations vertigineuses, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhées et vomissements.[106]

Interactions médicamenteuses

Il pourrait se produire une interaction entre la riociguat et l'un des médicaments ci-après[106] :

- Traitement concomitant par les PDE5i tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil
- l'amiodarone
- l'anagrélide
- les antiacides
- les antifongiques
- le bosentan
- la carbamazépine
- le carvédilol
- la clarithromycine
- la cyclosporine
- le dabrafénib
- le déférasirox
- la dexaméthasone
- le dipyridamole
- l'enzalutamide
- l'erlotinib
- le géfitinib
- le jus de pamplemousse
- les inhibiteurs de la protéase du VIH
- la milrinone
- les dérivés nitrés
- l'oxcarbazépine
- le phénobarbital
- la phénytoïne
- la primidone
- les inhibiteurs de la pompe à protons
- la quinidine
- la rifabutine
- la rifampine
- le roflumilast
- le millepertuis
- le tacrolimus
- le tamoxifène
- le télaprévir
- la théophylline
- le tocilizumab
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase
- le vérapamil

Contre-indications

Usage du sildénafil déconseillé dans les circonstances ci-après[106] :

- l'allaitement au sein actuel ou éventuel ;
- une allergie à la riociguat ou à l'un des excipients du médicament ;
- un antécédent d'hémoptysie importante (présence de sang dans les crachats) ;
- une grossesse en cours ou potentielle ;
- la prise de l'un des médicaments ci-après :
    - les donneurs d'oxyde nitrique (par ex. le nitrite d'amyle) ;
    - les médicaments nitrés (par ex. comprimé, vaporisateur, ou onguent) ;
    - les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (par ex. le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil) ;
- antécédent embolisation artérielle bronchique ;
- antécédent de maladie veino-occlusive pulmonaire.

Précautions d'emploi en cas de[106] :

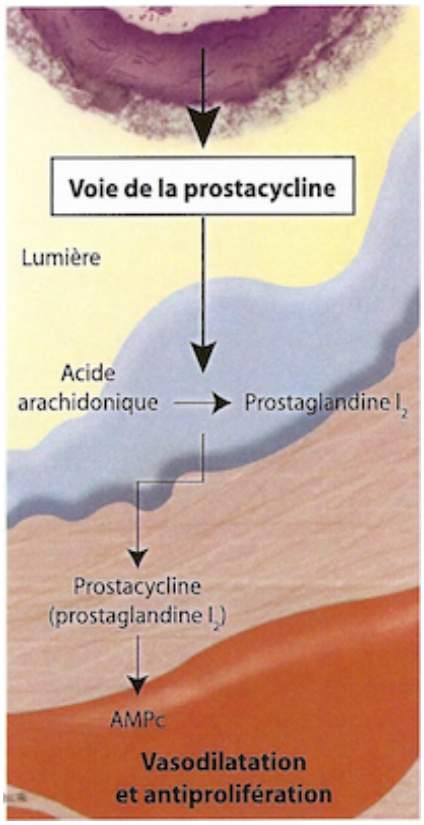
- **Étourdissements** et somnolence
- **Fonction rénale**
- **Fonction hépatique**
- **Pression artérielle basse :** le riociguat peut causer une baisse de la pression artérielle. En cas d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique < 95 mmHg) ou d'une maladie cardiaque (par ex. une maladie coronarienne, de l'hypovolémie, une obstruction importante du débit du ventricule gauche, une dysfonction autonome) ou si prise de médicaments qui abaissent la pression artérielle, il est nécessaire de discuter avec un médecin de la façon dont ce médicament pourrait influer sur l'affection, de l'influence de l'affection sur l'administration et l'efficacité de ce médicament, et de la pertinence d'une surveillance médicale spécifique.
- **Tabagisme**
- **Enfants**

3.3. Voie de la prostacycline : Analogues de la prostacycline, prostacycline de synthèse et agoniste du récepteur de la prostacycline

La dernière voie thérapeutique spécifique de l'HTAP est la voie de la PGI2. La PGI2 endogène, produite par les cellules endothéliales, stimule la production d'AMPc, ce qui induit une relaxation des CML vasculaires et une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Mais ce sont surtout pour ses effets antiprolifératifs sur les CML que ses dérivés sont utilisés dans le traitement de l'HTAP.

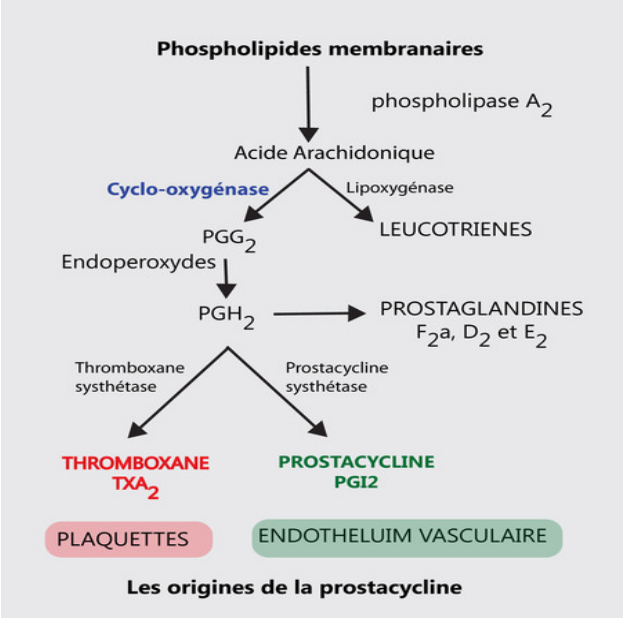
Chez les patients atteints d'HTAP, les niveaux de prostacycline sont réduits. Cela rend intéressant l'usage d'analogues de la PGI2, qui miment la fonction de la prostacycline, ainsi que de prostacycline de synthèse.

Figure 17. Voie cellulaire de la prostacycline



Source : D'après Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Traitement of pulmonary arterial hypertension[73]

Figure 18. Biosynthèse de la prostacycline endogène



3.3.1. Béraprost

Le bérapost est le premier analogue de la prostacycline chimiquement stable et actif.
Le béraprost est utilisé depuis plusieurs années au Japon et en Corée du Sud où ce traitement est approuvé pour l'HTAP. Plusieurs études à court terme et une étude rétrospective avec des résultats encourageants ont conduit à la réalisation d'une étude multicentrique européenne (étude ALPHABET) évaluant l'efficacité du béraprost chez 130 patients souffrant d'HTAP sévère.[109]
Le béraprost administré à une dose médiane de 80 μg quatre fois par jour pendant douze semaines a permis une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 (+ 25 mètres par rapport au groupe placebo) avec parallèlement une amélioration significative du score de dyspnée de Borg. Il était cependant noté des différences importantes entre les HTAP idiopathiques (amélioration plus nette : + 46 mètres) et les HTAP associées à un facteur de risque (aucune amélioration). De plus, aucune amélioration hémodynamique et aucun effet sur la survie n'ont pu être mis en évidence dans cette étude à court terme. Les effets indésirables imputables au béraprost étaient fréquents, essentiellement liés à la vasodilatation systémique (céphalées, bouffées de chaleur, douleurs des membres inférieurs, troubles du transit, etc.). De plus, les phénomènes de tolérance semblent pouvoir affecter l'efficacité du béraprost au long cours. Ainsi, lors d'une deuxième étude contre placebo, l'efficacité à court terme du béraprost a été confirmée chez des patients présentant une HTAP en classe fonctionnelle II ou III, mais le bénéfice obtenu après trois et six mois de traitement avait disparu après neuf et douze mois.[110]
Du fait de ces résultats contradictoires, ce médicament n'a pas obtenu d'agrément de la part des autorités de santé européenne et nord-américaine.

3.3.2. Epoprosténol : FLOLAN® et VELETRI®

L'époprosténol est une prostacycline exogène de synthèse qui améliore les symptômes, l'hémodynamique et la survie chez les patients atteints d'HTAP sévère.
L'époprosténol, administré en perfusion intraveineuse continue, existe selon deux spécialités différentes : Flolan® et Veletri® qui diffèrent par leur formulation galénique.
En effet, le Veletri®, ayant obtenu son AMM en mars 2013, assure une plus longue stabilité de la solution à température ambiante que le Flolan®, permettant un changement de cassette une seule fois par jour.
Permettant un meilleur confort, le Veletri® est une formulation thermostable de l'époprosténol

qui ne requiert pas d'ensemble de refroidissement afin de maintenir la stabilité durant 8 à 12 heures. Il peut donc être une alternative à Flolan® chez les patients avec HTAP en classe fonctionnelle III ou IV.

Indication

L'époprosténol est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à des connectivites chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) pour améliorer la capacité à l'effort. [111]

L'époprosténol est aussi le seul médicament bénéficiant d'une recommandation IA (voir niveaux de preuve d'efficacité et recommandations dans la section suivante) pour les patients en classe fonctionnelle NYHA IV.

A ce titre, l'époprosténol est considéré par le monde médical comme le traitement de référence de l'HTAP avancée.

Notons que l'époprosténol est aussi indiqué pour une utilisation au cours de l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée.[111]

Posologie[111]

L'administration d'époprosténol, en perfusion intraveineuse continue sur 24 h nécessite un cathéter veineux central (cathéter sous-clavier tunnélisé) et un dispositif à pompe connecté. La pompe assure 24 heures de perfusion. Pour cette raison, il est important que le patient comprenne parfaitement le fonctionnement de la pompe, les principales alarmes de la pompe, et la façon de résoudre les éventuels problèmes. De plus, comme la pompe est portée en permanence par le patient, elle nécessite un certain nombre de réglages pour que le patient puisse continuer à vivre le plus normalement possible.

Le Flolan® n'est stable à température ambiante que pendant 8 heures et, du fait de sa très courte ½ vie (3-5 min), il doit être refroidi puis administré en perfusion IV continue, via le cathéter veineux central et le dispositif à pompe connecté. Il est reconstitué une ou deux fois par jour, avec une pochette réfrigérée. La reconstitution exige une technique aseptique rigoureuse juste avant l'injection intraveineuse, au moyen du diluant stérile spécifique à l'époprosténol. La solution obtenue doit s'utiliser dans les 24 heures. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, cette solution doit être mise au réfrigérateur où elle peut être conservée à l'abri de la lumière, jusqu'à 40 heures avant emploi, à une température réglée entre 2 °C et 8 °C.

A la différence, le Veletri®, est stable à température ambiante, ce qui représente un avantage majeur sur le Flolan®, permettant un changement de cassette qu'une seule fois par jour. La solution reconstituée doit être diluée immédiatement jusqu'à la concentration finale.
Les solutions diluées d'époprosténol préparées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être administrées immédiatement à 25°C, ou conservées dans la cassette à l'abri de la lumière pendant 8 jours maximum à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Quand les patients entament le traitement par époprosténol, le débit est ajusté sous surveillance médicale.
La perfusion est débutée avec un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.[111]

Les doses d'époprosténol seront augmentées en fonction des récidives ou des aggravations des symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire, sur l'objectivation d'une baisse de la tolérance à l'exercice sur les tests de marche (6 min) répétés et sur les paramètres hémodynamiques.[111]

Les symptômes de l'HTAP peuvent revenir graduellement en cours de traitement. En général, ils répondent bien à de faibles augmentations de dose d'époprosténol.
Lorsque les signes d'HTAP se majorent, la dose perfusée sera augmentée par paliers de 1 ng/kg/min en respectant des intervalles de temps suffisamment longs (1 à 4 semaines) pour permettre l'évaluation de la réponse clinique.
Les débits de perfusion doivent être réévalués à intervalles réguliers. A titre indicatif, lors des essais cliniques, l'augmentation de la dose a été en moyenne de 1 ng/kg/min par mois, mais la variabilité était considérable. [111]

La survenue de signes cliniques témoignant d'un surdosage ou d'une élévation trop importante du débit cardiaque (dyspnée, fatigue, perte de poids, tachycardie, vomissements…) peut obliger à réduire la dose d'époprosténol perfusé. Ce phénomène disparaît parfois sans ajustement de posologie et il est souvent difficile de différencier ces symptômes de signes évoquant une insuffisance de traitement, d'où la nécessité d'une surveillance clinique et hémodynamique.

La diminution de dose doit se faire progressivement, par paliers de 2 ng/kg/min, toutes les 15 minutes ou plus, jusqu'à disparition des effets limitants en rapport avec la dose administrée.[111]

La dose optimale varie selon les patients d'un point de vue individuel, se glissant dans la majorité entre 20 et 40 ng/kg/min.

Etudes cliniques

L'efficacité d'une administration intraveineuse d'époprosténol a été testée durant trois ECR[112,113,114] chez les patients souffrant d'HTAPI de classe fonctionnelle III et IV ainsi que chez ceux atteints d'HTAP associée au spectre de la sclérodermie. L'époprosténol améliore les symptômes, la capacité physique ainsi que l'hémodynamique dans les essais cliniques et est le seul traitement dont la réduction de la mortalité en cas d'HTAPI a été démontrée dans une ECR. La méta-analyse de la mortalité totale des trois ECR où l'époprosténol a été inclus a montré une réduction du risque de mortalité d'environ 70%. Une persistance sur le long-terme de l'efficacité a aussi été montrée en cas d'HTAPI aussi bien que dans d'autres cas d'HTAPA et dans une HTPPEC inopérable.

Malgré les bénéfices cliniques clairs démontrés pour les deux catégories NYHA, l'époprosténol est souvent utilisé en "dernier ressort", pour la forme d'HTAP la plus sévère (classe fonctionnelle IV NYHA), stade auquel il est difficile d'améliorer le pronostic.

Le traitement par Flolan® est perçu comme peu commode, nécessitant une perfusion continue longue à demeure, avec préparation deux fois par jour dans une poche froide pour assurer la stabilité du produit sur 24 heures, un cathéter veineux central et une pompe à perfusion portative. C'est peut-être pourquoi les patients de classe fonctionnelle III NYHA sont souvent maintenus sous traitement oral, même lorsque leur état ne s'améliore pas. Toutefois, l'inconfort relatif de l'administration d'époprosténol est largement contre balancée par des preuves cliniques solides et variées montrant ses bénéfices chez les patients de classe fonctionnelle III et IV NYHA.

Aujourd'hui, l'usage de l'époprosténol tend à s'améliorer avec l'arrivée du Veletri®

Événements indésirables[111]

Les évènements indésirables les plus fréquents sous époprosténol sont à type de céphalées, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements, gêne abdominale, douleur de la mâchoire, anxiété, nervosité, tachycardie et bradycardie.

Ces manifestations, bien que fréquentes, sont doses-dépendantes et le plus souvent modérées, ne nécessitant pas l'interruption du traitement. Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration par cathéter : thromboses et surtout infections (incidence de l'ordre de 0,1 à 0,6 cas par an et par patient).
De sérieux événements indésirables liés au système de diffusion incluent un dysfonctionnement de la pompe, une infection localisée, une obstruction du cathéter et une septicémie. Des directives générales pour les infections reliées aux cathéters intravasculaires centraux ont été proposées[115]. Une interruption abrupte de la perfusion de l'époprosténol devrait être évitée, car elle pourrait conduire à un rebond de l'HTAP chez certains patients, accompagnée d'une détérioration symptomatique, voire de la mort.

Les complications liées à la mise en place d'un cathéter veineux central pour l'administration intraveineuse d'époprosténol ont justifié le développement d'analogues de la prostacycline délivrés sous d'autres formes (sous-cutanée, inhalée ou orale).

Interactions médicamenteuses[111]
Il pourrait se produire une interaction entre l'époprosténol et l'un des agents ci-après :

- les antagonistes du calcium (par ex. l'amlodipine, le diltiazem, la nifédipine, le vérapamil) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (par ex. l'ibuprofène, le kétorolac, le naproxène) ;
- les bêtabloquants (par ex. l'aténolol, le propranolol, le timolol) ;
- les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (par ex. l'irbésartan, le losartan, le valsartan) ;
- les diurétiques (par ex. le furosémide, l'hydrochlorothiazide, l'indapamide, la spironolactone) ;
- l'hydralazine (par ex. le captropril, l'énalapril, le ramipril) ;
- les médicaments antiplaquettaires (par ex. l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, la ticlopidine).

Contre-indications

Usage de l'époprosténol déconseillé dans les circonstances ci-après[111] :

- une allergie à l'époprosténol ou à l'un des excipients du médicament ;
- une allergie à un médicament ayant une structure chimique semblable à l'époprosténol ;
- l'apparition d'un œdème pulmonaire au début du traitement ;
- une insuffisance cardiaque congestive.

Précautions d'emploi en cas de[111] :

- **Arrêt du médicament**
- **Infection :** étant donné que ce médicament s'administre par voie intraveineuse au moyen d'un cathéter veineux central, le risque d'infection du sang, potentiellement fatale, se trouve accru. Il est nécessaire de surveiller l'apparition subite de fièvre, de fatigue, ou de maux de tête.

  L'administration du médicament par voie intraveineuse expose également à un risque accru d'infection au point d'injection. Il est nécessaire de surveiller l'apparition des symptômes comme une rougeur, une douleur à la pression, une enflure, ou du pus au point d'injection de la perfusion.
- **Pression artérielle basse (hypotension) :** l'époprosténol réduit la pression à laquelle sont soumis les vaisseaux sanguins en les dilatant. Sont à éviter les situations susceptibles d'accroître davantage la dilatation des vaisseaux sanguins, comme le sauna, les bains chauds et les bains de soleil.
- **Saignement**
- **Somnolence ou vigilance réduite**
- **Grossesse**
- **Allaitement**
- **Enfants**
- **Personnes âgées**

3.3.3. Trépostinil REMODULIN®

Le tréprostinil (Remodulin®) est un analogue exogène de la PGI2 avec une stabilité chimique suffisante pour être administré à température ambiante. Il exerce un effet vasodilatateur par stimulation de la production d'AMPc.

Indication

Traitement de l'HTAP idiopathique ou familiale, dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients de classe fonctionnelle NYHA III.[117]

Posologie

Il est administré en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continu à l'aide d'une mini pompe de perfusion semblable à celle utilisée pour la délivrance de l'insuline. En raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves systémiques, la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé et la perfusion intraveineuse continue ne devra être envisagée que chez des patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.[117]

Le débit de perfusion préconisé pour la mise en route du traitement est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée le débit de perfusion sera réduit à 0,625 ng/kg/min.

Le débit de la perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par paliers de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine. [117]

L'augmentation des doses est limitée par les effets secondaires (douleur localisée, rougissements, céphalées). Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les doses moyennes atteintes ont été de 26 ng/kg/min, après 12 mois de traitement, 36 ng/kg/min après 24 mois et 42 ng/kg/min après 48 mois.[117]

Le Remodulin® existe sous 4 formes[117] :

- **1 mg par ml** : chaque mL de Remodulin injectable, 1 mg par mL, contient 1 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique)
- **2,5 mg par mL** : chaque mL de Remodulin injectable, 2,5 mg par mL, contient 2,5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique)
- **5 mg par mL** : chaque mL de Remodulin injectable, 5 mg par mL, contient 5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique)
- **10 mg par mL** : chaque mL de Remodulin injectable, 10 mg par mL, contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

Evénements indésirables[117]

Une des principales limitations du tréprostinil est la douleur au point de perfusion. Ces douleurs constituent parfois un facteur limitant l'augmentation des doses et conduisent à l'arrêt du traitement dans environ 8% des cas et limitent l'augmentation des doses chez une proportion importante de patients[118].

Les évènements indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques (> 3 %) étaient à type de douleur et réaction au point de perfusion, céphalées, diarrhées, nausées, éruptions cutanées, douleurs à la mâchoire, vasodilatation, vertiges, œdèmes, prurit et hypotension.

Interactions médicamenteuses[117]

Il pourrait se produire une interaction entre le tréprostinil et l'un des agents ci-après :

- des médicaments anticoagulants (par ex. la warfarine) ;
- les inhibiteurs plaquettaires (par ex. le clopidogrel, l'acide acétylsalicylique ou l'acide acétyl salicilique) ;
- les médicaments qui abaissent la pression artérielle.

Contre-indications

Quiconque ayant une allergie au tréprostinil, à l'un de ses excipients, ou à un médicament ayant une structure chimique semblable, ne devrait pas utiliser ce médicament. [117]

Précautions en cas de[117] :

- Affection du rein ou du foie
- Arrêt du médicament
- Infection
- Grossesse
- Allaitement
- Enfants
- Personnes âgées

3.3.4. Iloprost VENTAVIS®

L'iloprost (Ventavis®) est un analogue exogène de la PGI2, stable et disponible pour une administration par voie inhalée.

Il exerce un effet vasodilatateur par stimulation de la production d'AMPc.

Indication

Traitement des patients atteints d'HTAP primitive, de classe fonctionnelle NYHA III, pour améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes.[119]

Posologie

A la différence du tréprostinil, l'iloprost se présente sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur. Il est administré en inhalations répétées pendant toute la journée, avec différents dispositifs d'aérosols.

Le traitement par Ventavis® sera débuté avec une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes doivent être réalisées à la dose de 5 microgrammes d'iloprost et maintenues à cette dose. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle doit être ramenée à 2,5 microgrammes d'iloprost. [119]

La courte durée d'action de l'iloprost constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de séances d'inhalations effectuées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Selon le type d'inhalateur utilisé le processus lui-même peut prendre 15 minutes.

Ces 2 points constituent la limite majeure associée à l'usage de l'Iloprost.

La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Le Ventavis® existe sous deux formes[119] :

- **10 microgrammes/ml** : solution pour inhalation par nébuliseur limpide et incolore, 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
  Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.
  Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.
- **20 microgrammes/ml** : solution pour inhalation par nébuliseur limpide et incolore à légèrement jaunâtre, 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
  Une ampoule de 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Etudes cliniques

Les effets de l'iloprost ont été étudiés dans différents essais cliniques.

De l'iloprost inhalé a été évalué dans une ECR[120] dans laquelle des inhalations à répétition quotidienne d'iloprost (six à neuf fois, 2,5-5 μg/inhalation, en moyenne 30 μg par jour) étaient comparées à des inhalations de placebo sur des patients atteints d'HTAP et d'HTPPEC[121]. L'étude a montré une amélioration de la capacité physique et une amélioration des symptômes, de la résistance vasculo-pulmonaire et des événements cliniques chez les patients inscrits.

Une seconde ECR comportant 60 patients déjà traités avec du bosentan a montré une amélioration de la capacité physique (p 0,051) chez les sujets habitués à l'addition d'iloprost inhalé comparé au placebo[122].

Une autre étude similaire a été interrompue prématurément pour cause d'inutilité[123].

En définitive, l'iloprost inhalé était bien toléré, des rougissements et des douleurs à la mâchoire étant les effets secondaires les plus fréquents. Une administration par intraveineuse continue d'iloprost s'est montrée aussi efficace que l'époprosténol sur un petit groupe de patients atteints d'HTAP et d'HTPPEC[124].

Les effets de l'iloprost administré par voie orale n'ont pas été démontrés en cas d'HTAP. Les résultats à long terme obtenus avec l'iloprost en monothérapie sont malheureusement assez décevants.

Evénements indésirables

Les événements indésirables les plus fréquents sont à type de gêne dans la poitrine, d'irritation de la gorge et de nausées, ainsi que de la toux et d'autres symptômes liés à la vasodilatation.[119]

Interactions médicamenteuses

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec les substances suivantes peut augmenter l'inhibition plaquettaire induite par l'iloprost et, en conséquence, le risque de saignement[119] :

- Des anticoagulants, tels que l'héparine, ou les anticoagulants oraux (soit de type coumarinique ou directs),
- Ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que
    - l'acide acétylsalicylique,
    - les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
    - les inhibiteurs non sélectifs de la phosphodiestérase telle que la pentoxifylline,
    - les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiestérase 3 (PDE3) tels que le cilostazol

ou l'anagrélide,
- la ticlopidine,
- le clopidogrel,
- les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa
- le défibrotide.

Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire est recommandée.[119]

Contre-indications

L'usage de l'iloprost est déconseillé dans les circonstances suivantes[119] :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis® sur les plaquettes
- Coronaropathie sévère ou angor instable
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents
- Insuffisance cardiaque décompensée sans étroite surveillance médicale
- Arythmies sévères
- Troubles cérébro-vasculaires (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents
- HTP liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non lies à l'HTP.

Précautions d'emploi en cas de[119] :

- L'utilisation de Ventavis® est déconseillée chez les patients atteints d'HTP instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.
- **Hypotension** : La pression artérielle systémique doit être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis®. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est requise notamment en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis® ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inferieure à 85 mmHg.

- **Syncope** : L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'HTP doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement.
- **Patients atteints d'affections respiratoires** : L'inhalation de Ventavis® peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique. En outre, le bénéfice de Ventavis® n'a pas été établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.
- **Maladie veino-occlusive pulmonaire :** Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'état cardiovasculaire des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'un œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis® doit être interrompu.
- **Interruption du traitement**
- **Insuffisance rénale ou hépatique**
- **Glycémie :** L'administration orale d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée prolongée allant jusqu'à un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis®.
- **Exposition accidentelle à Ventavis® :** Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis® avec des nébuliseurs déclenchés par l'inspiration (tels que le Breelib® ou l'I-Neb®) dans une pièce bien ventilée. Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis® dans l'air ambiant.
- **Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale :** la solution de Ventavis® pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis® doit être évitée. L'inhalation du produit doit être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

3.3.5. Selaxipag UPTRAVI®

Le selexipag est un agoniste sélectif du récepteur de PGI2. Bien que le selexipag et ses métabolites aient des modes d'action similaires à ceux de la PGI2endogène, ils sont chimiquement distincts de la PGI2avec une pharmacologie différente.

Le selexipag (Uptravi®) dispose d'une AMM pour le traitement par voie orale de certaines formes HTAP. Cette spécialité, disponible en France depuis mai 2016, est soumise à une prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou médecine interne. Elle est commercialisée dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis.

Suite à la déclaration en France de 5 cas de décès survenus précocement après le début du traitement par Uptravi®, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a saisi le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin notamment qu'une évaluation de ce signal soit réalisée au niveau européen. Dans l'attente des résultats des investigations à l'échelle internationale, l'ANSM avait demandé aux prescripteurs, dans un communiqué publié par le 24 janvier 2017 de ne pas initier de nouveaux traitements par Uptravi®.[125]

En date du 7 avril 2017, le PRAC a conclu que les données issues des essais cliniques réalisés avec le selexipag ainsi que la revue synthétique des données de pharmacovigilance internationale collectées depuis la commercialisation d'Uptravi®, ne suggèrent pas de surmortalité avec Uptravi® comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP. Aucune mesure concernant l'AMM européenne n'a donc été requise.

La sécurité d'emploi d'Uptravi® continue toutefois d'être surveillée au niveau européen et toute donnée issue d'essais cliniques ou de notifications de pharmacovigilance fera l'objet d'une étude approfondie. Ainsi, l'ANSM considère que les initiations de traitement avec Uptravi® dans le traitement de l'HTAP peuvent reprendre.

L'ANSM renouvelle néanmoins ses recommandations de respecter les contre-indications et mises en garde mentionnées dans l'AMM. [125]

Les patients ne doivent pas arrêter ou modifier leur traitement en cours sans prendre avis auprès du médecin ayant prescrit le traitement de l'HTAP précise l'autorité de santé. [125]

Indication

Le selexipag est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment

contrôlés par un traitement par un antagoniste des ARE et / ou par un PDE5i, soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. [126]
L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héritables, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée. [126]

Posologie
La posologie doit être adaptée individuellement pour chaque patient en augmentant progressivement la dose administrée jusqu'à la dose maximale tolérée. La dose initiale de selexipag recommandée est de 200 µg pris par voie orale, 2 fois par jour. Les doses doivent être espacées d'environ 12 heures les unes des autres. La dose est augmentée graduellement chaque semaine par paliers de 200 μg jusqu'à atteindre la dose efficace. La dose d'entretien sera ainsi établie de façon individuelle pour chaque patient pouvant aller de 200 μg 2 fois par jour à 1 600 μg 2 fois par jour (dose individuelle d'entretien). [126]

A l'initiation du traitement et pour chaque augmentation de dose, il est recommandé de prendre la première prise le soir. Des réactions indésirables en relation avec le mécanisme d'action d'Uptravi® (tels que : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs des extrémités, arthralgies et bouffées vasomotrices), peuvent apparaitre au cours de cette période d'ascension de doses. Ces réactions sont habituellement transitoires ou peuvent régresser avec un traitement symptomatique. Néanmoins, lorsque le patient atteint une dose qu'il ne peut pas tolérer, le traitement sera poursuivi à la dose du palier précèdent (dose individuelle maximale tolérée). [126]
Ce médicament peut se prendre avec ou sans aliments. L'ingestion de nourriture avec ce médicament peut réduire l'intensité des effets secondaires. [126]

L'Uptravi® existe sous plusieurs formes[126] :

- **200 µg** : comprimé pelliculé jaune clair, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 2 » marqué en creux, contient 200 µg de selexipag
- **400 µg** : comprimé pelliculé rouge, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 4 » marqué en creux, contient 400 µg de selexipag
- **600 µg** : comprimé pelliculé violet clair, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 6 » marqué en creux, contient 600 µg de selexipag

- **800 µg** : comprimé pelliculé vert, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 8 » marqué en creux, contient 800 µg de selexipag
- **1000 µg** : comprimé pelliculé orange, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 10 » marqué en creux, contient 1000 µg de selexipag
- **1200 µg** : comprimé pelliculé violet foncé, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 12 » marqué en creux, contient 1200 µg de selexipag
- **1400 µg** : comprimé pelliculé jaune foncé, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 14 » marqué en creux, contient 1400 µg de selexipag
- **1600 µg** : comprimé pelliculé brun, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 16 » marqué en creux, contient 1600 µg de selexipag.

Evénements indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des diarrhées, des nausées et des vomissements, des douleurs de la mâchoire, des myalgies, des douleurs des extrémités, des arthralgies et des bouffées vasomotrices. Ces réactions sont plus fréquentes pendant la période initiale d'adaptation de la posologie. L'intensité de la majorité de ces effets indésirables était légère à modérée. [126]

Le profil de sécurité du selexipag a été évalué au cours d'une étude de phase III à long terme, contrôlée contre placebo chez 1 156 patients présentant une HTAP symptomatique. La durée moyenne de traitement a été de 76,4 semaines (médiane 70,7 semaines) dans le groupe de patients traités par le selexipag et de 71,2 semaines (médiane 63,7 semaines) dans le groupe placebo. La durée d'exposition maximum au selexipag a été de 4,2 années. [126]

Interactions médicamenteuses

Il pourrait se produire une interaction entre le selexipag et l'un des agents ci-après[126] :

- l'abiratérone
- le célécoxib
- le clopidogrel
- le déférasirox
- l'éfavirenz
- l'eltrombopag
- la félodipine
- le gemfibrozil
- l'irbésartan
- le lapatinib
- le losartan
- le lumacaftor
- la mifépristone
- le nilotinib
- la quinine
- le rabéprazole
- le ritonavir
- le sorafénib
- le stiripentol
- le tamoxifène
- Thiazolidinédione
- le triméthoprime

Contre-indications

Allergie au selexipag ou à l'un des excipients de ce médicament. [126]

Précautions d'emploi en cas de : [126]

- **Trouble de la fonction hépatique**
- **Pression artérielle basse**
- **Problèmes de thyroïde :** quelques personnes ont observé des modifications dans le fonctionnement de leur thyroïde pendant qu'elles employaient ce médicament. Les symptômes liés à ces changements comprenaient l'impression d'avoir constamment froid ou chaud, une humeur changeante, des fluctuations pondérales (des gains ou des pertes de poids sans avoir entrepris une modification du régime alimentaire ni de la pratique d'exercices physiques).
- **Grossesse**
- **Allaitement**
- **Enfants**

Tableau 11. Résumé des traitements spécifiques

Voie		Classe	Molécule	Mécanismes	Forme galénique
Endothéline	*Effet vasodilatateur par fixation aux récepteurs de l'endothéline*	**ARE**	Bosentan (TRACLEER®)	*Antagoniste mixte ET_A et ET_B*	• Voie Orale • Suspension orale (pédiatrique)
			Sitaxentan (THELIN®) *ARRETÉ*	*Antagoniste sélectif ET_A*	Voie Orale
			Ambrisentan (VOLIBRIS®)	*Antagoniste sélectif ET_A*	Voie Orale
			Macitentan (OPSUMIT®)	*Antagoniste mixte ET_A et ET_B*	Voie Orale
NO	*Effet vasodilatateur par production de GMPc*	**PDE5i**	Sildénafil (REVATIO®)	*Inhibiteur sélectif des PDE5*	• Voie Orale • Injectable • Suspension orale (pédiatrique)
			Tadalafil (ADCIRCA®)	*Inhibiteur sélectif des PDE5*	Voie Orale
			Vardénafil		
		Stimulateur de la GC	Riociguat (ADEMPAS®)	*Stimulateur de la GC*	Voie Orale
Prostacycline	*Effet vasodilatateur par stimulation de la production d'AMPc*	**Analogue de la prostacycline**	Béraprost *Pas d'agrément EU et US*	*Analogue Prostacycline*	Voie Orale
			Époprosténol (FLOLAN®, VELETRI®)	*Prostacycline de synthèse*	Perfusion IV continue
			Tréprostinil (REMUDULIN®)	*Analogue Prostacycline*	Perfusion IV continue Perfusion SC continue
			Iloprost (VENTAVIS®)	*Analogue Prostacycline*	Inhalation
		Agoniste des récepteurs à la Prostacycline	Selexipag (UPTRAVI®)	*Agoniste récepteur prostacycline*	Voie Orale

3.4.Composés expérimentaux et stratégies

Malgré les progrès dans le traitement de l'HTAP, la limitation fonctionnelle et la survie de ces patients demeure insatisfaisante. Il existe trois parcours bien connus qui contribuent à la pathogène de la HTAP : l'ETH-1, le NO et la PGI2. Les traitements visant ces trois parcours sont bien établis dans la pratique clinique, tels que les ARE, PDE5i et les prostanoïdes. Des stratégies thérapeutiques supplémentaires visant des changements pathobiologiques divers ont été explorées afin d'améliorer au mieux les symptômes ainsi que le pronostic. Ces parcours ont été explorés avec des résultats décevant en utilisant les composés suivants : peptides intestinaux vasoactifs inhalés, inhibiteurs de la tyrosine kinase et antagoniste de la 5-HT.

Les composés suivants se trouvent à un stade de développement précaire :

- Inhibiteurs de la Rho-Kinase
- Inhibiteurs des récepteurs des facteurs de croissance endothéliaux vasculaires
- Inhibiteurs de l'angiopoietine-1
- Inhibiteurs de l'élastase.

Les stratégies de thérapies géniques ont été testées sur des animaux. L'efficacité de la thérapie par cellules souches a été prouvée sur le modèle de rat monocrotalin et est à présent en cours de test dans une démonstration de faisabilité et une étude visant à déterminer la posologie appropriée pour les patients atteints d'HTAP.

3.5.Associations thérapeutiques

On a vu que la physiopathologie de l'HTAP était complexe et qu'elle englobe un grand nombre d'altérations biologiques spécifiques. A l'heure actuelle, comme détaillé précédemment, il existe trois voies d'approches thérapeutiques spécifiques de l'HTAP : voie de l'endothéline (ARE), voie du NO (PDE5i et stimulateurs de la GC) et voie de la PGI2 (analogues et agonistes de la PGI2).

La combinaison de ces approches, qui consiste à utiliser 2 ou 3 catégories de médicaments simultanément, visant des voies physiologiques différentes, peut augmenter la probabilité de réponse au traitement. Dans l'alternative, des traitements supplémentaires peuvent être ajoutés au traitement principal pour aider les patients qui répondent mal ou qui ne parviennent pas à l'objectif thérapeutique avec un seul médicament. L'efficacité de cette démarche est démontrée

chez les patients atteints d'HTAP sévère. Toutefois, l'emploi d'associations thérapeutiques peut être limité par le potentiel d'interactions médicamenteuses entre les différentes classes thérapeutiques.[129]

L'association de différents traitements est une stratégie de plus en plus utilisée dans la prise en charge de l'HTAP.
Il existe deux principales raisons de rechercher une association thérapeutique dans l'HTAP. D'abord, aucune des options thérapeutiques disponibles ne guérit l'HTAP et la maladie finira par progresser malgré un traitement actif. Ensuite, les cinq classes de substances actuellement disponibles pour le traitement de l'HTAP agissent sur des voies intracellulaires différentes, comme décrit précédemment. Les preuves cliniques préliminaires accumulées jusqu'ici tendent à prouver que la co-administration de médicaments ciblant des voies biologiques différentes a des effets hémodynamiques aigus synergiques favorables. De plus, lorsque l'effet bénéfique initial d'un médicament s'affaiblit au cours d'un traitement chronique, l'addition d'un second médicament, ciblant une voie pathogénique différente, peut rétablir le bénéfice perdu.

A ce jour, peu d'essais cliniques ont évalué de manière prospective les associations thérapeutiques chez des patients atteints d'HTAP. L'étude Ambition décrite ci-après vise à démontrer si une stratégie favorisant la co-administration précoce (association précoce) d'une association de deux ou plusieurs agents est meilleure que l'utilisation d'un traitement associé séquentiel (association séquentielle).

La thérapie combinée peut être appliquée de manière séquentielle ou initiale. La thérapie combinée séquentielle est la stratégie la plus largement utilisée dans la pratique clinique : dans les cas de résultats cliniques inadéquats ou de détérioration, à partir de la monothérapie initiale, on additionne un second voire même un troisième médicament.

Nous verrons plus en détail les recommandations européennes concernant les associations dans la section suivante.

4. Étude Ambition : Ambrisentan et tadalafil, une nouvelle association thérapeutique indiquée dans le traitement de l'HTAP

Récemment, l'étude AMBITION[130], comparant l'association d'emblée d'ambrisentan et de tadalafil à la monothérapie (ambrisentan ou tadalafil), a montré une nette supériorité de la bithérapie initiale.

4.1.Contexte et méthodologie de l'étude

- Etude clinique de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle utilisant un comparateur actif
- Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association ambrisentan + tadalafil en première intention (bithérapie) comparativement un traitement par ambrisentan ou tadalafil (monothérapie)
- Population : 610 patients randomisés dont 500 répondant aux critères d'inclusion du protocole amendé ont fait l'objet de l'analyse principale.

4.2. Critères d'évaluation et résultats du critère principal

- Critère principal : Délai de survenue du premier échec clinique

L'association de l'ambrisentan et du tadalafil en 1e intention a réduit significativement (50%) le risque de survenue d'échec clinique par rapport aux monothérapies groupées.[130]

Le taux d'échec clinique a été de 18 % (46/253) dans le groupe bithérapie contre 31 % (77/287) dans le groupe des monothérapies groupées.[130]

L'efficacité de ta bithérapie sur le critère principal a été retrouvée lors de la comparaison avec chacune des monothérapies et dans les sous-groupes d'âge, d'origine ethnique, de région géographique, d'étiologie d'HTAP (idiopathique ou familiale et HTAP associée à une connectivite).[96]

L'effet était significatif pour les patients en classe fonctionnelle II et pour les patients en classe fonctionnelle III.[96]

5. Traitement non-médicamenteux

L'intervention chirurgicale est le dernier stade de l'algorithme de traitement et doit être utilisée si les patients ne répondent pas ou restent insensibles à tous les autres traitements.

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la chirurgie et de l'immunologie, la transplantation pulmonaire s'est historiquement imposée comme le traitement de choix des formes graves d'HTAP résistantes aux traitements médicamenteux. Cependant, ce traitement chirurgical particulièrement lourd ne peut être proposé qu'à un petit nombre de patients souffrant d'HTAP. De plus, les résultats à long terme restent décevants, avec une survie d'environ 50 % à 5 ans. L'atrioseptostomie constitue une alternative thérapeutique palliative interventionnelle. Elle permet d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie des formes graves d'HTAP[131]. Elle n'exclut pas la transplantation et peut même être indiquée comme « pont vers la transplantation ».[132]

5.1. Atrioseptostomie

L'atrioseptostomie, ou septostomie auriculaire à ballonnet, consiste à créer une communication intracardiaque à l'étage auriculaire. Le septum interne auriculaire sépare l'oreillette gauche et l'oreillette droite du cœur. Cette technique met en œuvre un cathéter à ballonnet qui est introduit dans l'oreillette droite jusqu'au septum de l'oreillette gauche. Le ballonnet est gonflé puis le cathéter est retiré, laissant un défaut septal créant un shunt droite-gauche.

L'objectif principal est de diminuer le volume du cœur droit, soumis à un excès de charge provoqué par l'élévation des résistances pulmonaires.[134] La présence d'un shunt droit-gauche (secondaire à une malformation cardiaque congénitale ou à la persistance d'un foramen ovale) chez des patients présentant une HTAP sévère semble être un facteur de meilleur pronostic, vraisemblablement grâce à une meilleure préservation à long terme de la fonction ventriculaire droite[135]. La création d'un shunt droit-gauche entraîne une diminution de la PAD, une augmentation du débit systémique et, à plus long terme, une diminution de la tension du ventricule droit[134]. Malgré la désaturation artérielle induite par le shunt, le transport en oxygène est amélioré[134]. Plusieurs équipes expérimentées ont rapporté leur expérience, permettant d'évaluer les résultats et d'en déterminer les indices pronostiques[134]. Malheureusement, la mortalité immédiate est élevée, atteignant 14 % au cours de la première semaine, en particulier chez les patients les plus graves ayant une faible SaO_2, ou des signes d'insuffisance ventriculaire

droite. Chez les patients survivants, l'amélioration des symptômes et de de la capacité fonctionnelle peut être spectaculaire.

Les bénéfices exacts de l'usage de la septostomie auriculaire à ballonnet restent à déterminer, car les données sont issues de petites études ou de compte-rendus de cas. Cependant, les données démontrent pour l'essentiel une amélioration des signes et symptômes d'insuffisance ventriculaire droite et de l'endurance à l'effort (TM6).

L'atrioseptostomie constitue probablement une alternative intéressante au cours des HTAP sévères, en particulier pour les patients en attente de transplantation pulmonaire continuant de se dégrader malgré un traitement médicamenteux maximal[132]. Dans tous les cas, l'atrioseptostomie ne peut être réalisée que dans des centres possédant une large expérience tant en cardiologie interventionnelle que dans la prise en charge de l'HTAP.

5.2.Transplantation

La transplantation cœur-poumon ou double transplantation pulmonaire représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par le traitement médicamenteux[68]. De nombreux patients ont bénéficié de transplantations mono-pulmonaires avec de bons résultats à long terme[136,137]. Néanmoins, la majorité des centres préfèrent actuellement réaliser des transplantations bi-pulmonaires, à l'origine de moins de complications postopératoires. [138]

La transplantation cardiopulmonaire doit être réservée aux patients non-éligibles à la transplantation pulmonaire. Elle peut être nécessaire pour des patients présentant une insuffisance cardiaque droite terminale ou une cardiopathie congénitale complexe.[139] Les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire ont une survie de 80 % à 1 an et de 50 % à 5 ans[140]. La mortalité précoce est avant tout d'ordre infectieux, alors que la mortalité tardive reflète surtout les problèmes de rejets pulmonaires chroniques (bronchiolite oblitérante). La survie à long terme ainsi que la qualité de vie de ces patients sont ainsi limitées par la forte incidence de survenue de ce rejet chronique. Les contre-indications usuelles à la transplantation sont l'âge (> 55-60 ans), l'existence d'une maladie systémique associée significative, d'un diabète, d'antécédents carcinologiques, de signes d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévères, des antécédents de chirurgie cardiothoracique majeure, une corticothérapie prolongée à plus de 30 mg/jour et un profil psychologique instable. Les carences en greffons expliquent la mortalité non négligeable sur liste de greffe et posent le problème du moment optimal d'inscription.

6. Exigences de surveillance

L'HTAP étant une maladie à évolution rapide et à l'issue fatale, il est vital de débuter le traitement tôt, lorsque le pronostic peut encore être amélioré. Une fois que le traitement est mis en œuvre, une surveillance étroite est importante pour évaluer la réponse du patient au traitement et pour s'assurer que le traitement peut être ajusté si nécessaire.

Le développement des traitements de l'HTAP pose la question de savoir comment surveiller au mieux les effets à long terme du traitement. Les marqueurs non invasifs de sévérité de la maladie, tels que le TM6 et l'évaluation de la classe fonctionnelle NYHA, sont utiles pour déterminer la stabilité ou la dégradation de l'état du patient. Les indices échocardiographiques (taille et état fonctionnel du cœur droit) peuvent également être utiles pour une surveillance non invasive du traitement. La cathétérisation cardiaque répétée doit être envisagée lorsque les mesures non invasives suggèrent une dégradation et si l'on prévoit des traitements alternatifs, car le choix du traitement peut être régi par la sévérité des anomalies hémodynamiques. Des biomarqueurs tels que le BNP et la troponine, ou des tests physiologiques tels que l'EECP, sont également utiles pour suivre l'évolution clinique.[141]

Les critères de surveillance couramment utilisés sont :

- Capacité d'effort :
  - TM6
  - Epreuve d'effort cardiopulmonaire (EECP)
- Classe fonctionnelle NYHA
- FVD (fonction ventriculaire droite)
- Indice de dyspnée de Borg (IDB)
- Qualité de vie
- Cathétérisation du cœur droit
  - Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)
  - Résistances vasculaires pulmonaires (RVP)
  - Débit cardiaque
- Echocardiographie
- Taux de BNP
- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Selon le concessus établi par les spécialistes de l'HTAP quant aux objectifs du traitement et au suivi des patients, la bonne pratique clinique serait de suivre les patients régulièrement (de préférence à 3 mois) après l'initiation du traitement, puis à intervalles réguliers, en fonction de la sévérité de la maladie.

PARTIE D : Recommandations pour la prise en charge de l'HTAP

Les Recommandations de Bonne Pratique clinique (RBP), aussi appelées Guideline ou Guide de Pratique Clinique (GPC), proposent des recommandations applicables en pratique par le clinicien, fondées sur le consensus de plusieurs experts.

Les récents congrès de l'ESC et de l'ERS ont été l'occasion de présenter les nouvelles RBP jointes de ces deux sociétés en septembre 2015 dans l'European Heart Journal et l'European Respiratory Journal et décrivent la marche à suivre en pratique lors de la suspicion d'une HTAP[3].

Cette section fait part des recommandations européennes, mais il est toutefois utile de préciser que des recommandations françaises sont à paraitre, basées notamment sur l'étude Ambition. Elles feront mention de l'actualité française spécifiquement qui se différencie en préconisant d'emblée un schéma de traitement par bithérapie.

1. Evaluation de la gravité

1.1. Paramètres cliniques, imagerie et hémodynamique

1.1.1. Evaluation clinique

Comme détaillé précédemment, l'évaluation clinique demeure une partie essentielle de l'examen des patients atteints d'HTAP, dans la mesure où elle fournit d'importantes informations permettant de déterminer la gravité de la maladie, son amélioration, sa détérioration ou sa stabilité. [142,143,144]

Les symptômes relevés lors de visites de suivi traduisent l'évolution de la capacité physique, des épisodes de douleur thoracique, d'arythmie, d'hémoptysie ou de syncopes, des changements de traitement ainsi que la réponse aux médicaments prescrits. Un examen physique fournit des indications quant à la présence ou non d'une cyanose centrale ou périphérique, de veines jugulaires dilatées, d'un œdème, d'ascites et d'épanchements pleuraux ainsi que des indications sur le rythme cardiaque, la pression sanguine et le flux sanguin.

La classification fonctionnelle internationale de l'HTAP, émise par la NYHA et revu régulièrement par l'OMS, et également désignée sous le terme de WHO-FC, est la plus fiable en matière de prédiction de survie, non seulement lors du diagnostic, mais également durant le suivi en lui-même. Le déclin du patient au sein de cette classification indique une progression de la maladie de façon particulièrement alarmante, et devrait conduire à des investigations diagnostiques plus poussées afin d'identifier les causes d'une telle détérioration clinique.[142,143,144]

1.1.2. Echocardiographie

La fonction du VD est un élément déterminant en ce qui concerne la capacité physique et les résultats de patients atteints d'HTAP. De plus, l'échographie demeure un outil de suivi important. Contrairement à l'idée répandue, la systolique estimée par la mesure de la PAPs au repos n'est généralement pas un élément pertinent dans la prise de décisions thérapeutiques.[142,143,144]

Une augmentation des PAPs ne signifie pas nécessairement une progression de la maladie, de même qu'une diminution des PAPs ne reflète pas nécessairement un signe d'amélioration.

Une échographie en trois dimensions peut constituer une meilleure estimation qu'un examen standard en deux dimensions, cependant il a été signalé que les mesures des volumes et des fractions d'éjection sont moins précises.[145]

Étant donné la géométrie complexe dont est constitué le VD, aucun de ces éléments n'est suffisant seul afin de décrire son fonctionnement. De plus, il est important de souligner qu'en pratique, l'impression générale d'un médecin expérimenté est souvent plus importante que de simples facteurs.

Une échographie durant un effort physique fournit des informations supplémentaires sur le fonctionnement du VD. Notons qu'une augmentation > 30 mmHg des PAPs survenant pendant l'effort reflète mieux le fonctionnement du VD et est mieux associée à un résultat sur le long terme que lorsqu'il y a peu ou pas du tout d'augmentation.[146]

Il a récemment été démontré que cette sorte de réserve contractile constitue un outil de pronostic pour les patients atteints d'une HTAP sévère.[146]

1.1.3. IRM

L'IRM cardiaque est plus précise lors de l'analyse de la morphologie et de la fonction du VD que l'échocardiographie. Elle permet aussi la mesure du volume systolique ainsi que du DC.

1.1.4. Cathétérisme cardiaque droit

L'hémodynamique évaluée par KTD fournit d'importantes informations pronostiques, à la fois durant la phase diagnostique puis pendant le suivi. La pression dans l'atrium droit, l'indice cardiaque et la saturation d'oxygène sont les indicateurs les plus forts concernant la fonction du VD et le pronostic, tandis que la PAPm fournit peu d'informations au sujet du pronostic. [142-146]

Des incertitudes demeurent encore et toujours quant au moment optimal pour initier un suivi par KTD. Les stratégies varient selon les centres. Rien ne prouve qu'une approche impliquant un KTD régulier engendrera de meilleurs résultats qu'une stratégie impliquant un suivi principalement non-invasif. Néanmoins, il existe un consensus entre certains experts, impliquant que le KTD devrait être exécuté lorsque l'on peut s'attendre à des décisions thérapeutiques faisant suite aux résultats, qui peuvent inclure des modifications des traitements et/ou avoir une influence sur la liste pour les transplantations.

1.2.Evaluation de la capacité physique

1.2.1. Test de marche des 6 minutes

Le TM6, reste l'évaluation la plus largement utilisée dans les centres spécialisés. Ce test facile et peu couteux est, comme pour toutes les évaluations, effectué dans les centres spécialisés. Les résultats du TM6 doivent toujours d'être interprétés en tenant compte du contexte clinique.

Le TM6 est influencé par plusieurs facteurs : le sexe, l'âge, la taille, le poids, les comorbidités, les besoins en O_2, la courbe d'apprentissage et la motivation.

Il n'y a néanmoins aucun seuil simple applicable à tous les patients. [147,148,149] Il est donc recommandé d'utiliser le score de Borg afin de déterminer le niveau d'effort.

1.2.2. Epreuve d'effort cardio-pulmonaire

L'EECP est d'habitude effectuée de la même façon qu'un test d'effort d'intensité maximale et fournit d'importantes informations sur la capacité physique, sur l'efficacité de la ventilation et sur la fonction cardiaque durant l'exercice. La plupart des centres spécialisés utilisent un protocole d'*Incremental Ramp*, bien que ce test n'ait pas encore été standardisé pour cette population de patients.

Les différentes variables mesurées par EECP fournissent des informations sur le pronostic, bien que le pic de volume du dioxygène consommé VO_2 soit plus largement utilisé en vue de la prise de décisions thérapeutiques.

Les informations concernant le diagnostic et le pronostic fournies par EECP s'ajoutent à celles déjà fournies par le TM6. [150]

1.3.Marqueurs biochimiques

Aucun marqueur spécifique concernant l'HTAP n'existe à ce jour, bien qu'une large variété de biomarqueurs ait été explorée dans ce domaine. On peut citer de manière non-exhaustive :

- Les marqueurs de la dysfonction vasculaire (le dimethylarginine asymétrique, l'ETH-1, l'angiopoïetine, le facteur Willebrand), [151-156]
- Les marqueurs de l'inflammation (la protéine C réactive, l'interleukine 6, les chimiokines),[157-160]
- Les marqueurs de stress myocardiaque (le peptide natiurétique atrial, le BNP / NT-proBNP, les troponines), [161-164]
- Les marqueurs de DC bas et/ou d'hypoxie tissulaire ($PaCO_2$), l'acide urique, growth-differentiation factor 15 (GDF15),
- Les marqueurs de dégâts d'organe secondaires (créatinine, bilirubine). [165]

Cette liste s'allonge sans cesse, mais pour l'instant le BNP et le NT-proBNP restent les seuls biomarqueurs couramment utilisés en routine dans les centres spécialisés de l'HTAP aussi bien que lors d'essais cliniques. Les taux de BNP / NT-proBNP correspondent au dysfonctionnement

myocardique et fournissent des informations sur le pronostic au moment du diagnostic et durant les évaluations de suivi. [166]

Ils ne sont pas spécifiques à l'HTAP mais peuvent être inclus dans le dépistage de la plupart des pathologies cardiaques.

Les concentrations en BNP / NT-proBNP sont assez variables et doivent être interprétées selon le contexte clinique.

Il n'existe aucun avantage clair quant au fait d'utiliser le BNP plutôt que le NT-proBNP. Le BNP semble partager une correspondance plus étroite avec la fonction hémodynamique pulmonaire et paraîtrait moins affecté par la fonction rénale ; tandis que le NT-proBNP semble constituer un meilleur indicateur de pronostic.[165]

1.4.Evaluation pronostique et définition du statut à risque

Il est recommandé aux patients atteints d'HTAP d'effectuer des contrôles réguliers dans des centres spécialisés de l'HTAP, ainsi que des évaluations complètes car il n'y a aucune variable simple fournissant des informations diagnostiques et pronostiques suffisantes.

Tableau 12. Evaluations suggérées et calendrier pour le suivi des patients atteints d'HTAP

	Avant traitement	Tous les 3-6 mois [a]	Tous les 6-12 mois [a]	3-6 mois après changement de traitement [a]	En cas d'aggravation clinique
Evaluation médicale et détermination de la classe fonctionnelle	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X
Test de marche de 6 minutes / Score de dyspnée de Borg	X	X	X	X	X
Epreuve d'effort cardio-respiratoire	X		X		X[e]
Echocardiographie	X		X	X	X
Analyses de laboratoire de base [b]	X	X	X	X	X
Analyses de laboratoire approfondies [c]	X		X		X
Analyse des gaz du sang [d]	X		X	X	X
Cathétérisme cardiaque droit	X		X[f]	X[e]	X[e]

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; INR : International Normalized Ratio
(a) Intervalle à ajuster en fonction des besoins des patients ; (b) Incluent NFS, INR (chez les patients sous anti-vitamine K), créatinine sérique, sodium, potassium, ASAT/ALAT (chez les patients recevant des ARE), bilirubine et BNP/NT-proBNP ; (c) Incluent TSH, troponine, acide urique, statut en fer (fer, ferritine, récepteur soluble de la transferrine) et autres variables selon les besoins individuels des patients ; (d) A partir du sang artériel ou de capillaire artériel ; Peut être remplacée par la saturation en oxygène périphérique chez les patients stables ou si une analyse des gaz du sang n'est pas disponible ; (e) Doit être considéré ; (f) Certains centres effectuent un cathétérisme cardiaque droit à intervalles réguliers au cours du suivi.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

Les questions les plus importantes devant être abordées à chaque visite :

- Y a-t-il une preuve de détérioration clinique depuis le dernier contrôle ?
- Si oui, la détérioration clinique est-elle causée par la progression de l'HTAP ou par une maladie concomitante ?
- La fonction du VD est-elle stable et suffisante ?
- Le statut actuel est-il compatible avec un bon pronostic à long terme, c'est-à-dire le patient répond-t-il selon les critères de risque faible ?

Pour répondre à ces questions, une approche multidimensionnelle est nécessaire. Le tableau suivant liste les variables qui sont plus fréquemment utilisées, et permet d'établir une évaluation du risque en tenant compte de ces paramètres.

Attention toutefois, c'est l'évaluation complète des patients de manière individuelle qui doit guider les décisions concernant le futur traitement. Le risque individuel est modifié par d'autres facteurs, comme le taux de progression de la maladie, la présence ou l'absence des signes d'insuffisance cardiaque ou de syncope, l'âge, le sexe, la thérapie de fond et le sous-type d'HTAP, entre autres.

En se basant sur l'évaluation complète décrite dans la section précédente, le patient peut répondre à 3 statuts : risque faible, risque intermédiaire ou risque élevé.

- Les patients identifiés comme étant à risque faible voient leur mortalité évaluée à 1 an < 5 %.

  Ces patients présentent essentiellement une maladie non-progressive de type WHO-FC I ou II avec un TM6 < 440 m et aucun signe de dysfonctionnement du VD qui soit cliniquement pertinent.
- La mortalité évaluée à 1 an dans le groupe de risque intermédiaire est de 5 à 10 %. Ces patients sont typiquement présents dans le groupe WHO-FC III, avec une capacité physique modérément détériorée et des signes de dysfonctionnement du VD, mais pas de rupture de ce dernier.
- Les patients placés dans le groupe à risque élevé ont une mortalité évaluée à 1 an > 10 %. Ces patients sont présents dans le groupe WHO-FC III ou IV avec une maladie progressive et des signes de dysfonctionnement du VD graves, ou bien une rupture de ce dernier ainsi qu'un dysfonctionnement des organes secondaires.

Tableau 13. Évaluation du risque dans l'HTAP

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation progressive des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue au test de marche de 6 minutes	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO_2 > 15 ml/min/kg (> 65 % de la prédite) Pente V_E/VCO_2 < 36	Pic VO_2 11-15 ml/min/kg (35-65 % de la prédite) Pente V_E/VCO_2 : 36-44,9	Pic VO_2 < 11 ml/min/kg (< 35 % de la prédite) Pente V_E/VCO_2 ≥ 45
BNP/NT-pro-BNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Échocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm^2 Absence d'épanchement péricardique	Surface OD : 18-26 cm^2 Épanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm^2 Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m^2 SvO_2 > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m^2 SvO_2 : 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m^2 SvO_2 < 60 %

NYHA : *New York Heart Association* ; Pic VO_2 : consommation d'oxygène au pic d'exercice ; V_E/VCO_2 : équivalent respiratoire en CO_2 ; BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; NT-pro-BNP : *N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide)* ; OD : oreillette droite ; POD : pression auriculaire droite ; IC : index cardiaque ; SvO_2 : saturation en oxygène du sang veineux mêlé.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

1.5.Objectifs du traitement

L'objectif principal du traitement est d'atteindre le statut de risque faible, qui d'habitude est associé à une bonne capacité physique, une bonne qualité de vie, un bon fonctionnement du VD et un risque de mortalité bas. Il s'agit précisément d'emmener et/ou de garder le patient à un stade WHO-FC II lorsque cela est possible. Chez la plupart des patients, il sera accompagné d'un TM6 normal, ou presque.

Plusieurs valeurs cibles pour le TM6 ont été proposés, y compris > 380 m, > 440 m et >500m.[167:171]

Il est important de noter que ces objectifs censés être atteints grâce au traitement ne sont pas toujours réalistes et il n'est pas toujours possible qu'ils soient accessibles pour des patients dont la maladie est avancée et qui en plus présentent des comorbidités sévères, ou bien chez des patients très âgés.

2. Preuves et niveaux d'efficacité

Afin d'élaborer leurs RPB, l'ESC et l'ERC notent la pertinence de chacune des données évaluées.

A chaque mesure est attribué un niveau de preuve qui justifie son utilisation. Chaque recommandation reçoit également une cotation recommandant son utilisation.

Tableau 14. Classes de recommandation et niveaux de preuve

Classes de recommandation	Définition
Classe I	**Preuve et/ou consensus sur le bénéfice, l'utilité et l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement**
Classe II	Données contradictoires et/ou divergence d'opinions sur l'utilité/l'efficacité d'un traitement ou d'une procédure
Classe IIa	Preuve/opinion en faveur de l'utilité/l'efficacité
Classe IIb	Utilité/efficacité moins bien établie par les preuves/opinions
Classe III	Preuve ou consensus sur l'inutilité/l'inefficacité, voire, dans certains cas, sur l'action délétère d'un traitement ou d'une procédure

Niveau de preuve A	**Données issues de plusieurs études randomisées ou de méta-analyses**
Niveau de preuve B	**Données issues d'un seul essai randomisé ou de plusieurs études non randomisées de grande taille**
Niveau de preuve C	**Consensus ou avis d'experts et/ou études de petite taille, études rétrospectives, registres**

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

Les classes de recommandations sont établies à partir de preuves et/ou de consensus.
Le niveau de ces preuves est évalué sur la base d'études cliniques et/ou de consensus ou avis d'expert. Ces cotations permettent de définir l'ordre d'intention des différentes mesures et traitements à recommander aux patients souffrants d'HTAP.

3. Thérapie

Les thérapies visant à traiter l'HTAP se sont développées progressivement au cours des dernières décennies.
La stratégie de traitement actuelle pour les patients souffrant d'HTAP peut être divisée en trois étapes principales[172] :

- L'approche initiale inclut des mesures d'ordre général :
    - L'activité physique et la réadaptation supervisée, la grossesse, le contrôle des naissances et la thérapie hormonale post-ménopausique, la chirurgie élective, la prévention d'infections, l'assistance psychosociale, l'adhérence aux traitements, le conseil génétique et le voyage ;
    - La thérapie de soutien (anticoagulants administrés par voie orale, diurétiques, O_2, digoxine) ;
    - L'enregistrement auprès de centres de référence afin d'évaluer régulièrement, entre autres, la vasoréactivité aiguë (qui servira de test déterminant pour l'indication éventuelle d'une thérapie par AC.)

- La deuxième étape aborde la thérapie initiale soit par doses élevées d'AC chez des patients vasoréactifs soit par tout autre traitement approuvé pour l'HTAP chez les patients non vasoréactifs. Le choix doit se faire en tenant compte du risque pronostique, du patient, de la catégorie de recommandations, du niveau de preuve pour chaque traitement individuel ou la combinaison de différents traitements.
- La troisième étape consiste à adapter le traitement selon la réponse au traitement initial. Dans le cas d'une réponse inadéquate, on propose des combinaisons de médicaments approuvées, voire dans certains cas une transplantation pulmonaire.

3.1.Mesures d'ordre général

Face au diagnostic d'HTAP, qui rappelons-le est une maladie orpheline, il est nécessaire d'informer les patients sur les mesures d'ordre général à adopter au quotidien. Les nouvelles RBP ont permis d'élaborer le tableau suivant ; nous en développerons les différents points en dernière section.

Tableau 15. Recommandations européennes concernant les mesures d'ordre général

Recommendations	Class[a]	Level[b]
It is recommended that PAH patients avoid pregnancy	I	C
Immunization of PAH patients against influenza and pneumococcal infection is recommended	I	C
Psychosocial support is recommended in PAH patients	I	C
Supervised exercise training should be considered in physically deconditioned PAH patients under medical therapy	IIa	B
In-flight O_2 administration should be considered for patients in WHO-FC III and IV and those with arterial blood O_2 pressure consistently <8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
In elective surgery, epidural rather than general anaesthesia should be preferred whenever possible	IIa	C
Excessive physical activity that leads to distressing symptoms is not recommended in PAH patients	III	C

O_2 = oxygen; PAH = pulmonary arterial hypertension; WHO-FC = World Health Organization functional class.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Reference(s) supporting recommendations.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

L'incertitude associée à une maladie chronique grave conduit généralement à un degré d'isolement social. Encourager les patients et les membres de leur famille à rejoindre des

groupes de soutien peut avoir des effets positifs sur les capacités de réaction, sur la confiance et sur la perspective. C'est pourquoi, et nous le détaillerons dans la section suivante, de plus en plus de centres spécialisés mettent en place des programmes d'éducation thérapeutique et d'aide aux patients.

3.2. Thérapie de soutien

Les recommandations concernant les thérapies de soutien sont reportées dans le tableau suivant.

Tableau 16. Recommandations européennes concernant les thérapies de soutien

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Diuretic treatment is recommended in PAH patients with signs of RV failure and fluid retention	I	C
Continuous long-term O_2 therapy is recommended in PAH patients when arterial blood O_2 pressure is consistently <8 kPa (60 mmHg)[d]	I	C
Oral anticoagulant treatment may be considered in patients with IPAH, HPAH and PAH due to use of anorexigens	IIb	C
Correction of anaemia and/or iron status may be considered in PAH patients	IIb	C
The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, beta-blockers and ivabradine is not recommended in patients with PAH unless required by co-morbidities (i.e. high blood pressure, coronary artery disease or left heart failure)	III	C

HPAH = heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension; O_2 = oxygen; PAH = pulmonary arterial hypertension; RV = right ventricular.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Reference(s) supporting recommendations.
[d]See also recommendations for PAH associated with congenital cardiac shunts.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

3.2.1. Anticoagulants oraux

Il y existe une fréquence importante de lésions thrombotiques vasculaires relevées durant l'examen post-mortem chez des patients souffrant d'HTAPI ainsi que des anomalies de la coagulation et des sentiers fibrinolytiques. [173-175] Cela, couplé aux facteurs de risque thromboemboliques veineux non spécifiques accrus, représente la base du raisonnement d'une anticoagulation orale.

Toutefois, l'anticoagulation orale est limitée aux patients atteints d'HTAPI, HTAPH et HTAP liée à la prise d'anorexigènes. Les avantages potentiels liés aux anticoagulants oraux dans les cas d'HTAPA sont encore moins évidents. [176-178]

Le rôle des anticoagulants oraux directs chez les patients souffrant d'une HTAP reste inconnu.

D'après le tableau 16 concernant les recommandations européennes à propos des thérapies de soutien, les anticoagulants oraux ont une cotation IIbC.

3.2.2. Diurétiques

Une insuffisance cardiaque conduit à une rétention de fluides, une pression centrale veineuse accrue, une congestion hépatique, des ascites ainsi qu'un œdème périphérique. Bien qu'il n'existe aucun ECR concernant l'utilisation de diurétiques en cas d'HTAP, l'expérience clinique montre un avantage symptomatique clair pour les patients saturés en fluides bénéficiant de cette thérapie. Le choix et la dose de la thérapie diurétique peuvent être laissés au médecin spécialiste[179].

L'ajout d'antagoniste de l'aldostérone devrait aussi être considéré ainsi que les évaluations systématiques des niveaux d'électrolytes plasmatiques. Il est important, avec l'usage de diurétiques, de surveiller la fonction rénale et la biochimie sanguine des patients afin d'éviter l'hypokaliémie et les effets d'un volume intravasculaire décuplé conduisant à une insuffisance pré-rénale.

D'après le tableau 16 concernant les recommandations européennes à propos des thérapies de soutien, les diurétiques ont une cotation IC.

3.2.3. Oxygène

Bien que l'administration d'oxygène ait été démontrée afin de réduire les RVP chez les patients atteints d'une HTAP, il n'existe aucune donnée randomisée suggérant une oxygénothérapie comme bénéfique. La plupart des patients souffrants d'une HTAP, excepté ceux atteints de coronaropathie, possèdent des degrés moindres d'hypoxémie artérielle au repos, à moins qu'ils n'aient une persistance du foramen orale. L'oxygène ambulatoire peut être considéré lorsqu'il y a évidence de bénéfices symptomatiques et dénaturation corrigible de la capacité physique.

D'après le tableau 16 concernant les recommandations européennes à propos des thérapies de soutien, l'oxygénothérapie a une cotation IC.

3.2.4. Digoxine et autres médicaments cardiovasculaires

Il a été démontré que la digoxine améliore de façon considérable le rythme cardiaque chez les patients atteints d'HTAPI, bien que son efficacité demeure inconnue lorsqu'administrée de manière chronique[180]. Elle peut être administrée afin de ralentir le rythme ventriculaire de patients qui développent des tachyarythmies auriculaires.

Aucune donnée convaincante n'est disponible concernant l'utilité et la sécurité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II, des bêtabloquants ou de l'ivabradine chez les patients souffrant d'une HTAP.

D'après le tableau 16 concernant les recommandations européennes à propos des thérapies de soutien, les médicaments cardiovasculaires ont une cotation IIIC.

3.2.5. Anémie et statut en fer

Les carences en fer sont fréquentes chez les patients souffrant d'une HTAP. Des données préliminaires indiquent que les carences en fer pourraient être associées à une capacité physique réduite, et peut-être aussi à une mortalité plus élevée, indépendamment de la présence ou de la gravité de l'anémie. [181-185]En se basant sur ces données, le suivi du statut en fer devrait être considéré chez les patients atteints d'HTAP et la détection d'une carence en fer devrait déclencher une recherche de causes potentielles. Une substitution en fer devrait être considérée

chez les patients présentant une carence en fer. Cependant, il manque des essais contrôlés. D'après le tableau 16 concernant les recommandations européennes à propos des thérapies de soutien, les médicaments substitutifs du fer ont une cotation IIbC.

3.3. Thérapie médicamenteuse spécifique

Il a été reconnu que seul un nombre réduit de patients atteints d'une HTAPI présentant une réponse favorable à l'examen vasodilatateur sont bons répondeurs aux traitements par AC. Les AC qui ont été utilisés en première intention dans des études contrôlées sont la nifédipine, le diltiazem et l'amlodipine. Les recommandations concernant la thérapie par AC sont reportées dans le tableau suivant.

Tableau 17. Recommandations européennes pour les traitements par antagonistes calciques chez les patients présentant une réponse favorable au test de vasoréactivité.

Recommendations	Class[a]	Level[b]
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH treated by high doses of CCBs	I	C
Continuation of high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (near normalization)	I	C
Initiation of specific PAH therapy is recommended in patients in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement (near normalization) after high doses of CCBs	I	C
High doses of CCBs are not indicated in patients without a vasoreactivity study or non-responders unless standard doses are prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C

CCB = calcium channel blocker; DPAH = drug-induced PAH; HPAH = heritable PAH; IPAH = idiopathic PAH; PAH = pulmonary arterial hypertension; RHC = right heart catheterization; RV = right ventricular; WHO-FC = World Health Organization functional class.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

Pour les patients établis comme non vasoréactifs, les recommandations concernant l'efficacité de monothérapies spécifiques sont reportées dans le tableau suivant.

Tableau 18. Recommandations européennes concernant l'efficacité des traitements en monothérapie.

Traitements			Classe [a] - Niveau [b]					
			CF II		CF III		CF IV	
Inhibiteurs calciques			I	C[c]	I	C[c]	-	-
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan [d]		I	B	I	B	IIb	C
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5	Sildénafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
Stimulateurs de la guanylate cyclase	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Analogues des prostacyclines	Epoprosténol	Intraveineux [d]	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inhalé	-	-	I	B	IIb	C
	Tréprostinil	Sous-cutané	-	-	I	B	IIb	C
		Intraveineux [e]	-	-	IIa	C	IIb	C

CF : classe fonctionnelle OMS ; (a) Classe de recommandation ; (b) Niveau de preuve ; (c) Seulement chez les répondeurs au test de vasoréactivité aiguë = classe I, pour HTAP idiopathique, HTAP héritable et HTAP induite par des médicaments ; Classe IIa pour les conditions associées à l'HTAP ; (d) Délai avant aggravation clinique comme critère primaire dans des études contrôlées randomisées ou médicaments ayant démontré une réduction de la mortalité toutes causes ; (e) Chez les patients qui ne tolèrent pas la forme sous-cutanée.

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

En tenant compte des classes de recommandations, établies à partir de preuves et/ou de consensus, et des niveaux de ces preuves, évalués sur la base d'études cliniques, de consensus et/ou d'avis d'expert, les recommandations européennes concernant les traitements de l'HTAP en monothérapie sont :

- Pour la classe fonctionnelle OMS II (WHO-FC II) :
  - En première intention, selon une cotation évaluée IA :
    - Ambrisentan
    - Bosentan
    - Sildénafil
  - En seconde intention (cotation IB) :
    - Macitentan
    - Tadalafil
    - Riociguat
  - En troisième intention les AC (cotation IC)
  - L'efficacité des analogues de la PGI2 n'a pas été établie.

- Pour la classe fonctionnelle OMS III (WHO-FC III), les recommandations européennes sont identiques à l'exception des analogues de la PGI2 :
  - L'époprosténol est un choix de 1e intention (IA)
  - L'iloprost et le tréprostinil sous-cutané est un choix de 2nde intention (IB)
  - Le tréprostinil en intraveineuse est un choix de dernier recours (IIaC)
- Pour la classe fonctionnelle OMS IV (WHO-FC IV) :
  - Le seul traitement de première intention ayant reçu une cotation IA est l'époprosténol

Tous les autres traitements sont classés IIbC.

3.4. Thérapie combinée

Les recommandations et utilisations des médicaments spécifiques pour le traitement de l'HTAP, dans le cadre d'une thérapie combinée initiale ou d'une thérapie combinée séquentielle et d'après la classification WHO-FC, sont fournies respectivement dans les tableaux suivants.

- Les données sur les associations de traitement sont encore limitées, il n'existe pas encore de consensus sur le traitement combiné initial. L'association d'emblée se fait dès l'initiation du traitement. C'est l'approche testée le plus récemment, notamment lors de l'étude Ambition[130] sur laquelle s'appuieront les nouvelles recommandations françaises à paraître.

Tableau 19. Recommandations européennes concernant l'efficacité des associations d'emblée

Mesures / traitements	Classe [a] - Niveau [b]					
	CF II		CF III		CF IV	
Ambrisentan + tadalafil [c]	I	B	I	B	IIb	C
Autre ARE + inhibiteur de la PDE5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildénafil + époprosténol IV	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + époprosténol IV	-	-	IIa	C	IIa	C
Autre ARE ou inhibiteur de la PDE5 + tréprostinil sous-cutané			IIb	C	IIb	C
Autre ARE ou inhibiteur de la PDE5 + autres analogues de la prostacycline IV			IIb	C	IIb	C

CF : classe fonctionnelle OMS ; (a) Classe de recommandation ; (b) Niveau de preuve ; (c) Délai avant échec clinique comme critère primaire dans des études contrôlées randomisées ou médicaments ayant démontr une réduction de la mortalité toutes causes (définie prospectivement).

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

En tenant compte des classes de recommandations et des niveaux de preuves, les cotations concernant les traitements de l'HTAP en thérapie combinée initiale permettant d'établir des recommandations européennes sont :

- Cotation IB pour l'association d'emblée de l'ambrisentan et du tadalafil chez des patients HTAP WHO-FC II et III (évaluée notamment par l'étude Ambition citée dans la section précédente).
- Tous les autres associations thérapeutiques initiales ont une cotation IIaC ; c'est-à-dire qu'il existe des preuves ou opinions en faveur de l'utilité/efficacité, mais qu'elles n'ont fait l'objet que de consensus, d'avis d'experts et/ou d'étude de petite taille.

- L'association séquentielle consiste en l'initiation d'une monothérapie, puis addition d'un second, voire d'un troisième traitement, en cas de détérioration ou de résultats cliniques inadéquats.

Tableau 20. Recommandations européennes concernant l'efficacité des associations séquentielles

Mesures / traitements	Classe [a] - Niveau [b]					
	CF II		CF III		CF IV	
Macitentan ajouté au sildénafil [c]	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat ajouté au bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Sildénafil ajouté à l'époprosténol	-	-	I	B	IIa	B
Tréprostinil inhalé ajouté au sildénafil ou bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost inhalé ajouté au bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil ajouté au bosentan	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Ambrisentan ajouté au sildénafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan ajouté à l'époprosténol	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentan ajouté au sildénafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildénafil ajouté au bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Autres associations de 2 traitements	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Autres associations de 3 traitements	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat ajouté au sildénafil ou autre inhibiteur de la PDE5	III	B	III	B	III	B

Ces recommandations européennes ne sont pas intégrées dans les recommandations françaises à ce jour

CF : classe fonctionnelle OMS ; (a) Classe de recommandation ; (b) Niveau de preuve ; (c) Délai avant aggravation clinique comme critère primaire dans des études contrôlées randomisées ou médicaments ayant démontré une réduction de la mortalité toutes causes (définie prospectivement).

Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

En tenant compte des classes de recommandations et des niveaux de preuves, les cotations concernant les traitements de l'HTAP en thérapie combinée séquentielle permettant d'établir des recommandations européennes sont :

- Association sildénafil puis macitentan :
    - Cotation IB pour les classes fonctionnelles WHO-FC II et III
    - Cotation IIaC pour la classe fonctionnelle WHO-FC IV
- Cotations identiques pour l'association bosentan puis riociguat
- Association époprosténol puis sildénafil :
    - Cotation IB pour la classe fonctionnelle WHO-FC III
    - Cotation IIaC pour la classe fonctionnelle WHO-FC IV
    - Pas de preuve d'efficacité pour la classe fonctionnelle WHO-FC II
- Association bosentan ou sildénafil puis tréprostinil inhalé :
    - Cotation IIaB pour les classes fonctionnelles WHO-FC II et III
    - Cotation IIaC pour la classe fonctionnelle WHO-FC IV
- Cotations identiques pour l'association bosentan puis iloprost inhalé
- L'association sildénafil ou autre PDE5i puis riociguat est la seule à recevoir une cotation IIIB pour les trois classes fonctionnelles ; c'est-à-dire qu'il existe des preuves sur l'inutilité/l'inefficacité, voire dans certains cas sur l'action délétère du traitement, évalué au cours d'un seul ECR ou essai de grande taille.
- Toutes les autres associations ont une cotation IIaC ; c'est-à-dire qu'il existe des preuves ou opinions en faveur de l'utilité/efficacité, mais qu'elles n'ont fait l'objet que de consensus, d'avis d'experts et/ou d'étude de petite taille.

4. Algorithme de traitements

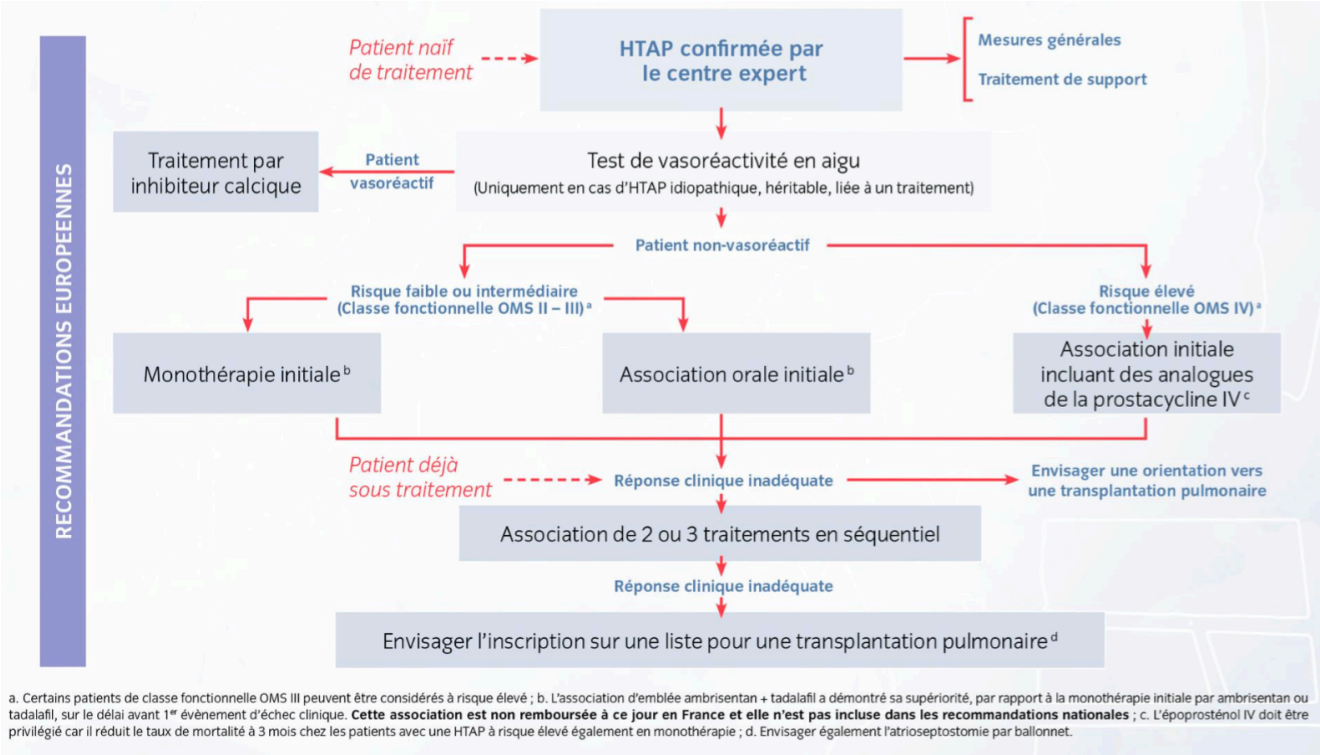
En raison de la nature générale des symptômes aux premiers stades de la maladie, et du délai pour le diagnostic, le traitement est généralement débuté à la classe fonctionnelle III. Cependant, les patients en classe fonctionnelle II peuvent également tirer bénéfice d'un traitement plus précoce. Les résultats d'études récentes chez des patients en classe fonctionnelle II montrent qu'un diagnostic et un traitement précoces peuvent avoir des effets bénéfiques sur le délai d'aggravation clinique, même chez les patients présentant des symptômes légers.
Les lignes directrices de traitement élaborées par le Groupe de Travail sur le Diagnostic et le

Traitement de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire de l'ESC, apportent des orientations sur les options thérapeutiques. Ces lignes directrices ont été mises à jour dans la version revisitée de Septembre 2015.

Elles contiennent un algorithme pour le traitement de l'HTAP, qui aide le médecin à choisir le traitement approprié pour chaque patient.

L'algorithme de traitement suivant s'applique uniquement aux patients appartenant au groupe clinique de l'HTAP selon la classification OMS mise à jour (groupe 1). Il ne s'applique pas aux autres groupes, particulièrement aux patients atteints d'une HTP du groupe 2 (cardiopathie gauche) ou du groupe 3 (maladies pulmonaires).

Figure 19. Algorithme de prise en charge



Source : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatement of pulmonary hypertension [3]

Description de l'algorithme de traitement :

● Après confirmation du diagnostic d'HTAP, le patient n'ayant encore jamais été traité, l'approche initiale suggérée est d'adopter en premier lieu des mesures d'ordre général (tableau 15) et d'initier si besoin une thérapie de soutien (tableau 16).

● Un test de vasoréactivité devrait être effectué pour les patients atteints d'HTAPI, HTAPH et HTAP associée à la prise de médicaments ou de toxines.

Les patients vasoréactifs devraient être traités par AC (tableau 17). Une réponse adéquate sera à confirmer après 3 à 4 mois de traitement. Les patients ne présentant pas de réponse clinique adaptée au traitement par AC rejoignent la catégorie des patients non-vasoréactifs et devraient être traités à l'aide de médicaments spécifiques de l'HTAP.

● Pour les patients non vasoréactifs, les patients à risque faible ou intermédiaire (WHO-FC II ou III) devraient être traités soit par monothérapie (tableau 18) soit par thérapie combinée initiale (tableau 19). Attention, certains patients WHO-FC III peuvent être considérés comme à haut risque (tableau 13).

● Si les patients non-vasoréactifs et vierges de tout traitement font face à un risque élevé (WHO-FC IV), une thérapie combinée initiale incluant des analogues de PGI2 par intraveineuse devrait être envisagée (tableau 19). L'époprosténol par intraveineuse devrait être prioritaire puisqu'il a réduit le taux de mortalité estimée de 3 mois chez les patients à haut risque. Des thérapies combinées initiales alternatives peuvent aussi être envisagées (tableau 19).

● En cas de réponse clinique inadéquate à la thérapie combinée initiale ou la monothérapie initiale, il faudrait envisager une thérapie combinée séquentielle double voir triple (tableau 20). Attention toutefois à la combinaison du riociguat et des PDE5i qui est contre-indiquée.

● Il semble raisonnable d'envisager la possibilité de transplantation pulmonaire après une réponse clinique inadéquate à une monothérapie initiale ou à une thérapie combinée initiale et de référer le patient pour une transplantation. Une septostomie atriale par ballonnet devrait être considérée comme une procédure palliative, ou de liaison, chez les patients dont l'état de santé se détériore malgré une thérapie combinée maximale.

PARTIE E : Mise en pratique : Prise en charge non médicamenteuse, Programme d'éducation thérapeutique du patient et organisation des soins.

1. Conseils et recommandations au quotidien

S'il est vrai que l'HTAP est à la fois grave et invalidante, il est souvent possible, en prenant quotidiennement de nouvelles habitudes, de maintenir une certaine qualité de vie.
Outre le traitement médicamenteux, les patients atteints d'HTAP reçoivent des conseils sur divers principes généraux pour les aider à conserver la meilleure qualité de vie possible. Les patients souffrant d'une HTAP ont un réseau artériel pulmonaire restreint du fait du remodelage intense des artères pulmonaires. Chez ces patients, certaines précautions simples doivent être envisagées ; les adaptations dépendront de la sévérité de l'HTAP.

1.1.Mesures générales

Il est important de :

- Savoir repérer et éviter toutes situations ayant déjà provoqué des malaises, des palpitations ou des essoufflements importants.
- Savoir juger son essoufflement, lequel, dès son apparition, doit amener à stopper l'activité en cours.
- Limiter ses efforts dans la vie quotidienne (ne pas porter de charges lourdes, faire des pauses régulières si nécessaire pour récupérer son souffle, ...).
- Veiller à une bonne hygiène de vie : horaires raisonnables, temps de repos et de sommeil suffisants, repas réguliers, pas d'excès, éviter la consommation d'alcool, tabac, …
- La fatigue est variable selon les jours, il est nécessaire d'apprendre à se ménager davantage les jours où elle est importante.

- Eviter les températures extrêmes et mauvaises conditions climatiques : rester au calme les jours de grande chaleur, éviter de sortir lorsqu'il fait froid ou que le vent est fort.
- Éviter les bains chauds et toute autre exposition à de fortes chaleurs.
- Prendre des précautions en cas de déplacement : téléphone portable, instructions médicales, médicaments, coordonnées des personnes à prévenir.

1.2.Régime alimentaire

Un régime sans sel ou pauvre en sel est généralement toujours prescrit afin de limiter le risque de rétention anormale de liquide dans les tissus de l'organisme (œdème aigu des poumons, œdèmes des membres inférieurs) et d'éviter l'épuisement du cœur (insuffisance cardiaque droite). Ce régime est à moduler selon la prescription médicale avec les conseils d'une diététicienne.

Les anticoagulants oraux sont couramment utilisés dans le cadre des approches générales de prise en charge de l'HTAP.
Le traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK) nécessite quelques précautions dans l'alimentation telles qu'une alimentation stable et équilibrée, de consommer les aliments sans excès et d'éviter ceux riches en vitamine K : les légumes et les salades comme les brocolis, le chou, les choux de Bruxelles, le cresson, les épinards, la laitue ou le pissenlit contiennent notamment de grandes quantités de vitamine K. Les huiles végétales comme l'huile de colza et l'huile de soja, ainsi que certaines margarines contiennent également de la vitamine K en grande quantité, ainsi que les herbes et les épices comme le basilic, la ciboulette, le clou de girofle, la coriandre, le persil, le thym et l'estragon. Les tomates contiennent peu de vitamine K, mais l'AFSSaPS a introduit la tomate dans sa liste des aliments riches en vitamine K étant donné la consommation fréquente et en quantités importantes de tomates sous forme de salades, sauces ou de ketchup par exemple en France.

Il est également recommandé d'éviter la consommation d'alcool.

1.3. Activité physique et réhabilitation à l'effort

1.3.1. Pratique sportive

A différents niveaux d'intensité, l'exercice physique peut être une bonne ou une mauvaise chose pour les patients atteints d'HTAP.

Tout exercice physique peut aggraver les symptômes d'HTAP. Le patient doit proscrire toute activité physique intense générant des symptômes pénibles, c'est à dire tous les efforts conduisant à un essoufflement sévère, à des vertiges voire des syncopes, ou à des douleurs thoraciques... En effet, en cas d'effort important, le cœur ayant besoin d'une quantité plus importante d'oxygène se met à battre plus vite pour envoyer plus de sang aux poumons. Dans une HTAP, cette situation est dangereuse, Le ventricule droit du cœur peut flancher et l'arrêt cardiaque est possible. Les activités physiques doivent donc être réduites et guidées par l'apparition de ces symptômes. Malheureusement, beaucoup de sports ne sont plus possibles : ski (ou tout autre effort pratiqué en altitude), plongée (risque de syncopes), course à pied, tennis, athlétisme, natation pour les patients traités par perfusion...

Néanmoins, un mode de vie trop sédentaire peut être à l'origine d'une fonte musculaire participant à la limitation fonctionnelle. Un compromis est donc à trouver pour encourager les patients à exercer une activité physique modérée, à un niveau ne provoquant aucun symptôme, en évitant tout effort potentiellement dangereux, dans le but de conserver une souplesse musculaire et d'éviter un impact négatif sur l'évolution clinique.

Suivant la sévérité de leur HTAP, les patients peuvent être autorisés à réaliser certaines activités physiques de la vie quotidienne : la marche quotidienne (30 mn par jour) sur terrain plat et éventuellement sous oxygène est pratiquement toujours possible et recommandée, mais aussi le golf, le yoga, la relaxation, le vélo sur terrain plat, la gymnastique douce, etc… Attention toutefois à ne pas oublier que toute pratique sportive, même si elle paraît minime, nécessite l'avis de l'équipe médicale formée à la prise en charge de l'HTAP.

1.3.2. Réhabilitation à l'effort

La réhabilitation cardio-respiratoire, ou réhabilitation à l'effort, consiste à réaliser des exercices physiques sous contrôle médical.

Il s'agit par exemple de soulever des poids, de faire du vélo d'appartement, de marcher sur un tapis roulant ou sur le sol. Toutes ces activités se font sur prescription médicale extrêmement stricte. Avant de réaliser ces efforts, les patients bénéficient d'une évaluation cardio-pulmonaire très précise, ainsi que de leur capacité à faire des efforts. Cette évaluation complète guidera la durée et l'intensité des efforts qui seront réalisés durant le programme de réhabilitation. Dans certains cas, on pourra aboutir à une contre-indication de la réhabilitation, jugée trop risquée. Dans l'HTAP, l'intérêt et les risques de la réhabilitation commencent à être identifiés, mais restent insuffisamment connus et justifient la poursuite des travaux de recherche.

Ces exercices d'entrainement doivent être mis en place par les centres spécialisés. Précisons que les patients doivent être traités par des thérapeutiques adaptées, dans des conditions cliniques stables, avant de s'engager dans un programme de réhabilitation supervisée.

1.4. Grossesse et contraception

1.4.1. Grossesse

Une grossesse est contre indiquée aux femmes souffrant d'HTAP.

En effet, la grossesse augmente la charge qui pèse sur le système pulmonaire. La grossesse est formellement contre-indiquée car les modifications hémodynamiques et hormonales survenant alors peuvent être responsables de décompensation cardiaque droite parfois fatale pour la mère et l'enfant. Les modifications hormonales et sanguines survenant au cours du 3ème trimestre peuvent aggraver brutalement les problèmes cardiaques rendant la respiration difficile, même au repos.

Pourtant, un rapport récent indique que les termes de ces grossesses vont en s'améliorant, du moins lorsque l'HTAP est bien prise en charge, particulièrement lorsque les AC font partie du traitement depuis longtemps.[186]

Les patientes qui choisissent de poursuivre leur grossesse devraient être traitées par des thérapies ciblées, programmées pour un accouchement précoce et bénéficier d'une collaboration étroite entre leur obstétricien et l'équipe spécialisée.[187,188]

1.4.2. Contraception

Une grossesse risquerait d'être fatale pour la mère et l'enfant. Il est donc nécessaire d'avoir recours à un moyen de contraception fiable, d'autant que certains médicaments contre l'HTAP (bosentan, anticoagulants...) peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux ou peuvent être nuisibles pour le fœtus et causer des malformations graves. Cela doit être pris en compte lors du choix d'une méthode contraceptive efficace. La question de la contraception doit donc être abordée dès le diagnostic posé d'HTAP chez une femme en âge de procréer. Les modalités de la contraception doit être discutées au cas par cas avec la patiente, l'équipe de référence de l'HTAP et le service de gynécologie. Cette contraception doit tenir compte à la fois de l'origine de l'HTAP, de sa tolérance clinique ainsi que de la vie sexuelle de la patiente.

Certaines femmes souffrant d'une HTAP sévère peuvent constater des irrégularités de leur cycle, voire un arrêt complet de leurs règles. Cela ne doit pas empêcher d'utiliser une contraception efficace.

Il est nécessaire de rappeler le manque de fiabilité des méthodes de "calcul" de la date d'ovulation, celle-ci étant imprévisible et possible même pendant les règles. Cette méthode est à proscrire absolument.

- Contraceptions hormonales (pilules, patch, anneau, implant)

  La pilule contraceptive peut être utilisée chez la majorité des patientes en tenant compte des risques de thrombose : la pilule œstro-progestative peut être déconseillée en raison des risques de thrombose mais reste envisageable lorsqu'il n'y a pas d'antécédents de thrombose et que la patiente a un traitement anticoagulant bien stabilisé. Sinon, il peut être souhaitable d'utiliser des contraceptifs qui ne contiennent que des progestatifs ou des œstro-progestatifs minidosés (micropilule : Microval® ou Cerazette®) dont le principal inconvénient est les saignements en cours de cycle et le non remboursement par la sécurité sociale. Il faut aussi tenir compte des interactions médicamenteuses variables des différentes molécules relatives au traitement de l'HTAP : le bosentan (Tracleer®) est un inhibiteur enzymatique qui diminue la contraception et l'efficacité de toutes les hormones (pilule, patch, implant, anneau). Il est donc recommandé d'associer un moyen contraceptif mécanique (comme le préservatif ou le stérilet).

- Méthodes barrières (préservatifs masculins ou féminins, spermicides, diaphragme féminin)

  Le principe consiste à empêcher le passage des spermatozoïdes dans l'utérus (préservatifs, diaphragme) et/ou à les détruire dans le vagin (spermicides). Utilisée seule, cette méthode présente une efficacité contraceptive moyenne, ce qui est insuffisant en cas d'HTAP. Dans le cas du préservatif, cette méthode confère également une protection des Infections Sexuellement Transmissibles (IST), elle constitue un moyen contraceptif de première ligne lors de rapports non planifiés.

- Dispositif Intra Utérin - DIU (stérilet)

  La contraception intra-utérine en général est une stratégie simple, de longue durée d'action et qui peut minimiser les contraintes. Le DIU offre l'avantage de contourner les difficultés d'observance compréhensibles chez une femme dont la pathologie interdit toute grossesse. Les avantages du DIU à la progestérone Miréna® (fiabilité, simplicité, observance, quasi absence de contre-indications et d'interactions, utilisable même lorsque la patiente n'a jamais eu d'enfant, remboursement par la sécurité sociale) en font une contraception de choix dans ces circonstances. Chez une patiente porteuse d'un cathéter et/ou d'une cardiopathie congénitale, le risque infectieux lié à la mise en place du DIU impose des précautions et dans de rares cas conduit à une réaction vaso-vagale une fois inséré, ce qui peut être mal toléré chez des patientes souffrant d'une HTAP sévère. [189]

Une combinaison de ces méthodes peut également être utilisée.

- Stérilisation chirurgicale

  L'obturation ou la ligature des trompes est une méthode définitive. Il faut sans doute attendre un certain âge avant d'y recourir et préférer une méthode réversible lorsque le diagnostic d'HTAP est posé chez une femme jeune. En effet, malgré l'impossibilité actuelle d'encourager une grossesse, même en cas d'HTAP modérée ou stabilisée sous traitement, des progrès thérapeutiques peuvent être espérés dans les années à venir. De plus, il est parfois possible d'envisager une grossesse après une transplantation pulmonaire.

L'homme peut aussi choisir de bénéficier d'une vasectomie afin de protéger sa compagne porteuse d'une HTAP d'un risque de grossesse qui risque de mettre sa vie en danger. Il s'agit d'une décision de couple. L'intervention doit être considérée comme irréversible.

- Contraception d'urgence

La contraception d'urgence est la réponse ponctuelle, immédiate, à tout rapport sexuel mal protégé. Cette mesure n'est en aucun cas une alternative régulière possible et doit amener au choix d'une nouvelle contraception discutée par la patiente, l'équipe référente et celle de gynécologie.

1.4.3. Interruption médicale de grossesse

L'interruption médicale de grossesse est une situation d'échec de la contraception, elle doit impérativement être réalisée en milieu hospitalier, le pronostic maternel étant en jeu.

L'interruption de grossesse devra être réalisée le plus tôt possible afin de limiter les retentissements cardiovasculaires de la grossesse qui sont particulièrement marqués à partir du deuxième trimestre de grossesse. Elle doit déboucher sur un conseil contraceptif efficace.

1.4.4. Thérapies hormonales post-ménopause

Il n'est pas encore clair si, oui ou non, l'usage d'une thérapie hormonale chez les femmes ménopausées et atteintes d'HTAP peut être conseillé. Il se peut qu'elle soit considérée dans des cas de symptômes insoutenables liés à la ménopause en conjonction avec une anticoagulation administrée par voie orale.

1.5.Altitude et voyage en avion

La raréfaction en oxygène majore l'hypoxémie et donc la dyspnée et, de façon réflexe, la PAP. Ainsi, au-dessus de 800 à 1000 mètres d'altitude, les séjours en montagne sont généralement déconseillés en raison de la réduction de l'oxygène dans l'air.

En altitude moyenne, un apport en oxygène est parfois nécessaire et les efforts doivent être limités.

Les effets psychologiques connus de l'hypoxie suggèrent que l'administration d'O_2 durant un vol devrait être réfléchie pour les patients de stade WHO-FC III et IV ainsi que ceux ayant une pression artérielle en O_2 consistante (8 kPa ou 60 mmHg). [190] Sachant que les gros appareils sont pressurisés comme pour une altitude de 1000 à 1500 m, les voyages en avion sont généralement autorisés sur ce type d'appareils.

Il est fortement recommandé de porter des chaussettes de contention pour éviter une phlébite ou une embolie, risque inhérent à l'avion.

Sur le même principe, ces patients devraient éviter de monter à des altitudes supérieures à 1500-2000 m sans oxygène supplémentaire.

Il est conseillé aux patients de voyager accompagnés d'informations écrites sur leur maladie et avec des options leur permettant de contacter les cliniques spécialisées locales proches de leur lieu de vacances.

1.6.Chirurgie et anesthésie

Une intervention chirurgicale à froid augmente le risque global pour les patients. Ce risque est d'autant plus important que la classe fonctionnelle NYHA est avancée. Les anesthésies générales sont très délicates. Il faut donc éviter toute intervention non indispensable et privilégier les anesthésies locorégionales. Toute procédure invasive (chirurgie, KTD, etc.) doit être discutée et si possible réalisée dans des centres spécialisés dans la prise en charge de l'HTAP. Les interventions chirurgicales présentent un risque accru pour les patients atteints d'HTAP. Le choix quant à l'utilisation de l'anesthésiant le plus approprié reste incertain, mais la péridurale est probablement mieux tolérée qu'une anesthésie générale.[191]

1.7.Prévention des infections

Les patients atteints d'HTAP sont sensibles au développement d'une pneumonie, qui représente 7% des décès. En raison de la faible tolérance des patients atteints d'HTAP à ces infections, celles-ci doivent être reconnues et traitées rapidement lorsqu'elles surviennent.
Il est recommandé de se faire vacciner contre le virus de la grippe et le pneumocoque.

1.8.Traitements concomitants

Les anticoagulants oraux étant couramment utilisés dans le cadre des approches générales de prise en charge de l'HTAP, il est important de connaître les interactions médicamenteuses entre ces composés et les autres médicaments que prend le patient. Il est également important de connaître les traitements concomitants qui peuvent augmenter le risque d'hémorragie digestive.

1.9.Compliance aux traitements

La réponse aux traitements médicaux doit être contrôlée de façon périodique à cause de la complexité générée par la thérapie spécialisée ainsi que les possibles réductions de doses et changements liés aux schémas thérapeutiques provoqués spontanément par les patients ou par des médecins non expérimentés.

1.10. Consultation génétique

Une consultation génétique devrait être proposée à un certain nombre de patients souffrant d'une HTAP.[192] Les individus affectés et les membres de la famille présentant un risque, peuvent souhaiter connaître le statut de leur mutation pour des raisons familiales. Pour les couples porteurs d'une mutation BMPR2, les options de reproduction disponibles à ce jour sont de rester sans enfant, de subir un diagnostic prénatal ou une pré-implantation génétique[193], d'utiliser le don de gamètes ou bien d'adopter.

2. Nécessité d'une approche pluridisciplinaire

2.1.Soutien psychologique

L'HTP est une maladie ayant un impact important sur le fonctionnement psychologique, social (y compris financier), émotionnel et spirituel des patients ainsi que de leurs familles.[194]
Les équipes qui prennent en charge ces patients devraient détenir les compétences et l'expertise nécessaires afin d'évaluer et de gérer les problèmes concernant chacun de ces domaines, comme par exemple la psychiatrie, la psychologie clinique, le bien-être et le travail social. Les groupes de soutien de patients peuvent aussi jouer un rôle important et il devrait être conseillé aux patients de rejoindre des groupes de ce type.
L'HTAP est une maladie qui peut sérieusement limiter l'espérance de vie. En plus du soutien

psychologique et social, une programmation avancée et proactive, en relation avec des spécialistes des services des soins palliatifs, devrait être mise en place si nécessaire.

2.2.Une prise en charge multiple

L'apparition et/ou l'évolution de l'HTAP provoquent une rupture par rapport à la vie antérieure et entraînent la nécessité de remaniements plus ou moins profonds, tant sur le plan physique que psychologique. La cohérence dans les soins a un véritable impact sur le vécu de la maladie et nécessite une prise en charge multiple faisant intervenir une équipe de professionnels de santé, formés spécifiquement à la prise en charge de la maladie et qui travaillent de concert.

- Les médecins spécialistes établissent le bilan, le diagnostic, les traitements, et le suivi médical.
- Le pharmacie qui s'assure du bon usage des traitements et joue un rôle dans le suivi de l'observance, le bon usage des traitements, les conseils aux patients, la gestion des effets indésirables, etc.
- Des infirmiers spécialisés réalisent les soins, et les programmes d'éducation thérapeutique.
- Le kinésithérapeute pratique les tests d'effort, la rééducation, ...
- Des diététiciens conseillent sur l'hygiène alimentaire, le régime sans sel notamment.
- Un psychologue est souvent sollicité pour gérer la dimension psychique.
- Une assistante sociale est également nécessaire pour gérer l'impact administratif, professionnel, financier...

En dehors de l'équipe médicale il ne faut pas négliger le rôle et l'impact de l'entourage du patient, appelés les aidants. La famille, parents, enfants et amis sont là pour soutenir le patient. Il existe aussi des associations de patients et autres groupes d'entraides permettant le partage d'expériences et d'informations multiples qui dynamisent la recherche.

2.3.Quels sont les médecins spécialistes qui traitent l'HTAP ?

Les professionnels de santé qui assurent la prise en charge des patients HTAP sont : les cardiologues, les pneumologues, les rhumatologues, les internistes et les infirmiers spécialistes de l'HTP. Les rôles de ces différentes professions peuvent varier selon les filières de prise en charge dans la région concernée.

- Les cardiologues ont probablement une meilleure conscience de la place de l'HTAP que les autres médecins, ils sont capables d'interpréter les tests de dépistage et de pratiquer un KTD (indispensable pour confirmer le diagnostic d'HTAP) et ont l'habitude du diagnostic et de la prise en charge d'une insuffisance ventriculaire droite.
- Les pneumologues sont spécialistes des maladies des poumons et des voies respiratoires. Dans certains pays (comme la France), ces médecins peuvent être à l'avant-garde du traitement de l'HTAP, surtout à long terme.
- Les rhumatologues ont un rôle important dans la reconnaissance précoce de l'HTAP comme complication des connectivites (maladies du tissu conjonctif) ; en principe, ils ne prescrivent pas de traitement de l'HTAP.
- Les internistes, dans certains pays comme la France, peuvent prescrire un traitement de l'HTAP.
- Les infirmiers spécialistes de l'HTP sont présents dans certains centres spécialisés, mais ne peuvent prescrire de traitement.

2.4.Où sont traités les patients atteints d'HTAP ?

Dans la mesure du possible, les patients atteints d'HTAP doivent être adressés à des centres de traitement spécialisés. Dans les pays ne disposant pas de tels centres, les grands hôpitaux avec départements de cardiologie et/ou pneumologie peuvent traiter les patients atteints d'HTAP. La disponibilité de services pour le traitement de l'HTAP diffère d'un pays à l'autre.

A titre indicatif :

- En France, il existe un réseau centralisé de médecins traitant l'HTAP, composé en majorité de pneumologues, avec quelques cardiologues. La majorité des patients est traitée dans des centres spécialisés, assurant le diagnostic et la prescription de traitements. Il existe un Centre d'Expert dans l'HTAP, autrefois à l'Hôpital Antoine Béclère, à Clamart, mais qui aujourd'hui se trouve au Kremlin-Bicêtre, avec toujours comme coordinateur le Professeur Gérald Simonneau. D'autre part, chaque région dispose d'un centre de compétence, ce qui représente au total 20 centres environ.

- En Allemagne, contrairement à la France, l'HTAP est traitée par des spécialistes non centralisés : cardiologues et/ou pneumologues. Le traitement se fait en général dans des

centres spécialisés installés dans les grands hôpitaux universitaires, comme à Giessen et Hanovre, Berlin, Hambourg ou Munich.

- Au Royaume-Uni, la majorité des médecins spécialistes de l'HTAP sont des pneumologues (80%), avec une minorité de cardiologues (20%). La majorité des patients est traitée dans des centres spécialisés contre l'HTAP dans les grands hôpitaux, par exemple le Hammersmith Hospital, à Londres.

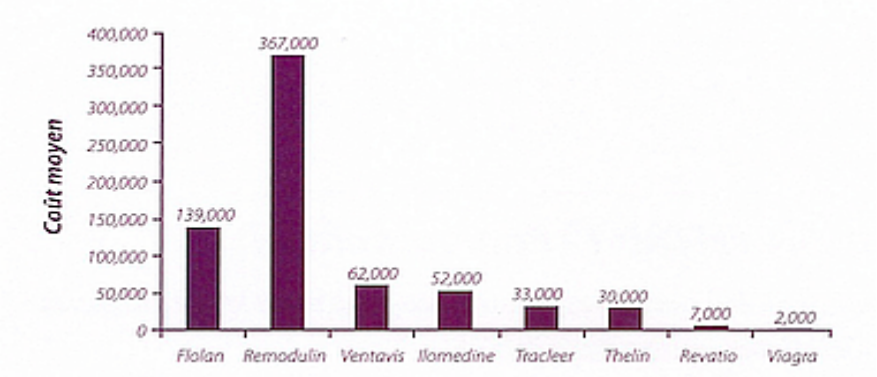
- En Espagne, les spécialistes de l'HTAP sont surtout des pneumologues (60%), avec certains cardiologues (30%) et d'autres spécialistes tels que les rhumatologues et les internistes (10%). L'Espagne compte trois grands hôpitaux disposant d'unités spécialisées dans le traitement de l'HTAP - l'Hôpital 12 de Octobre (Madrid), la Clinique Hospitalière (Barcelone) et l'Hôpital Valle de Hebron (Barcelone) - plus quelques hôpitaux régionaux avec des unités HTAP. De nombreux médecins prennent en charge ces patients au cas par cas.

- En Italie, les médecins assurant le traitement de l'HTAP sont généralement des cardiologues (80%), des pneumologues (15%) et des rhumatologues (5%). Aucune organisation officielle n'est instituée en Italie pour le traitement de l'HTAP, même s'il existe trois centres experts (à Bologne, Rome et Pavie).

3. Coût du traitement

Selon le pays, le coût du traitement peut avoir un rôle important dans la disponibilité et le choix d'un produit contre I'HTAP par le centre médical ou le médecin. En France, il peut également influencer les recommandations émises par les autorités de réglementation et de Sécurité Sociale, qui évaluent le rapport coût/efficacité de chaque traitement. Comme le montre la figure ci-dessous, le traitement par Flolan® est moins cher que le traitement par Remodulin® sous-cutané. Parmi les traitements oraux de I'HTAP, le prix très concurrentiel de Revatio® comparé aux autres traitements de I'HTAP peut favoriser son usage plus large.

Figure 20. Coût annuel moyen des traitements de l'HTAP dans l'UE



Source : GlaxoSmithKline, Data on file 2007

4. Impact de l'HTAP sur la vie quotidienne

Les résultats d'une enquête internationale[195,196], réalisée en 2011, ont permis d'améliorer la compréhension des nombreuses difficultés quotidiennes auxquelles sont confrontés les patients atteints d'HTAP. Ils mettent notamment en avant la nécessité d'une approche interdisciplinaire, où les professionnels de différentes spécialités collaborent étroitement pour répondre à tous les besoins des patients, et non uniquement aux symptômes physiques.

Cette enquête est à l'origine du développement de l'Outil de dialogue pour les patients[195] et les aidants[196]. Elle a été menée auprès de patients atteints d'HTAP recrutés par les associations nationales de patients, ainsi qu'auprès d'aidants en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni.

Les résultats complets de cette enquête sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.phaeurope.org/projects-activities/pah-patient-and-carer-survey/

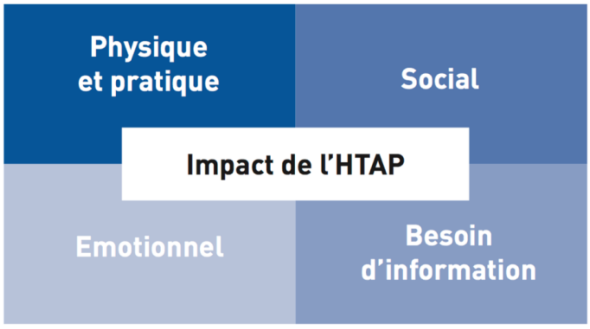
Pour répondre à cette enquête, les patients et aidants ont bénéficié d'un outil de dialogue permettant d'identifier tous les problèmes ou les émotions à l'origine de difficultés pouvant affecter les relations personnelles jusqu'aux problèmes financiers personnels et les interactions sociales.

Outre les besoins de l'enquête, l'objectif de cet outil de dialogue est d'aider les patients à rassembler leurs réflexions et sentiments afin d'en discuter avec l'équipe médicale, les proches, etc.

Cet outil de dialogue pour les patients et l'outil de dialogue pour les aidants sont présentés en annexe (Annexe 1 et 2).

Afin de recueillir des informations sur la nature de l'impact qu'exerce l'HTAP sur la vie des patients et de leurs aidants, dans des domaines autres que les symptômes physiques, l'enquête a exploré quatre domaines majeurs, dont nous rapporterons les principaux résultats.

Figure 21. Domaines explorés au cours de l'enquête



Source : Outil de dialogue pour les patients[195]

Les citations rapportées de manière complètement anonyme sont extraites de discussions et de formulaires collectés par les médecins, infirmiers ou autres membres d'associations de patients participants à cette enquête.

4.1. Impact physique et pratique

4.1.1. Patient

« Je décrirais l'HTAP comme la sensation d'être une voiture qui ne peut pas dépasser les 10 km/h. » (Patient)

L'impact physique et pratique de l'HTAP peut fortement varier d'un jour à l'autre. L'enquête a montré que 56 % des patients considèrent que leur HTAP exerce un impact très significatif sur leur vie quotidienne et que la réalisation des tâches quotidiennes peut s'avérer physiquement difficile.

Comme le montre la figure 22, les patients ont indiqué des difficultés pour monter un escalier, et un impact extrêmement négatif a étéé observé sur la capacité des patients à travailler, faire de l'exercice physique, avoir des relations sociales et voyager. Des difficultés pour réaliser les activités quotidiennes, notamment les tâches domestiques et les courses, ont été fréquemment mentionnées. En ce qui concerne l'impact sur le travail et la situation professionnelle, un nombre important de patients interrogés ont fait état d'une réduction de leurs revenus.

De nombreux patients ont observé une diminution de l'intimité et une réduction des relations sexuelles, principalement attribuées à une diminution de l'estime de soi et une dégradation de l'image corporelle, une sensation d'incapacité ou l'incapacité physique d'avoir ce type de relations. Certaines femmes ont indiqué une crainte que leur maladie s'aggrave corrélée à la peur d'une grossesse.

Figure 22. Indications des patients sur leur capacité à réaliser les activités suivantes après le diagnostic (présentées en %)

Source : Outil de dialogue pour les patients[195]

4.1.2. Aidant

« J'ai pris en charge un grand nombre de tâches domestiques. Je nettoie les fenêtres, je passe l'aspirateur et je cuisine, car la personne dont je m'occupe n'est plus en mesure de le faire. » (Aidant)

L'enquête a montré que plus de la moitié des aidants considèrent que la délivrance de soins à un patient atteint d'HTAP avait un impact non négligeable sur leur vie quotidienne.

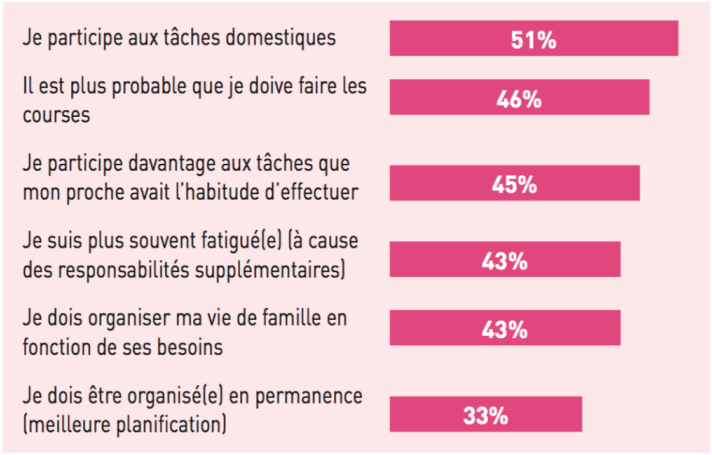
Elle peut épuiser physiquement les proches et aidants du patient, et cela peut être encore plus éprouvant lorsqu'il s'agit d'un parent ou d'un conjoint âgé par exemple, ou que cette personne a elle-même des problèmes de santé.

La figure suivante rapporte qu'un grand nombre se sentent plus fréquemment extenués à cause des responsabilités supplémentaires. Environ la moitié des aidants doit également assumer d'autres responsabilités (par exemple, les tâches domestiques ou les courses) qui étaient auparavant effectuées par le patient.

L'enquête a également montré que près d'un tiers des aidants ont dû interrompre leur activité professionnelle ou changer leurs conditions de travail à cause des soins délivrés à un patient atteint d'HTAP. Cette situation a engendré d'importantes conséquences sur les revenus des aidants, plus d'un tiers déclarant avoir dû se résoudre à une diminution de leurs revenus.

L'impact physique de l'HTAP s'étend également à une diminution de l'intimité, près des trois quarts des aidants dont le conjoint est atteint d'HTAP ayant indiqué une diminution des relations sexuelles. Cela est principalement dû au manque d'intérêt du patient pour la sexualité depuis qu'il a connaissance de son diagnostic d'HTAP.

Figure 23. Changements de la vie des aidants à la suite du diagnostic d'HTAP



Source : Outil de dialogue pour les aidants[196]

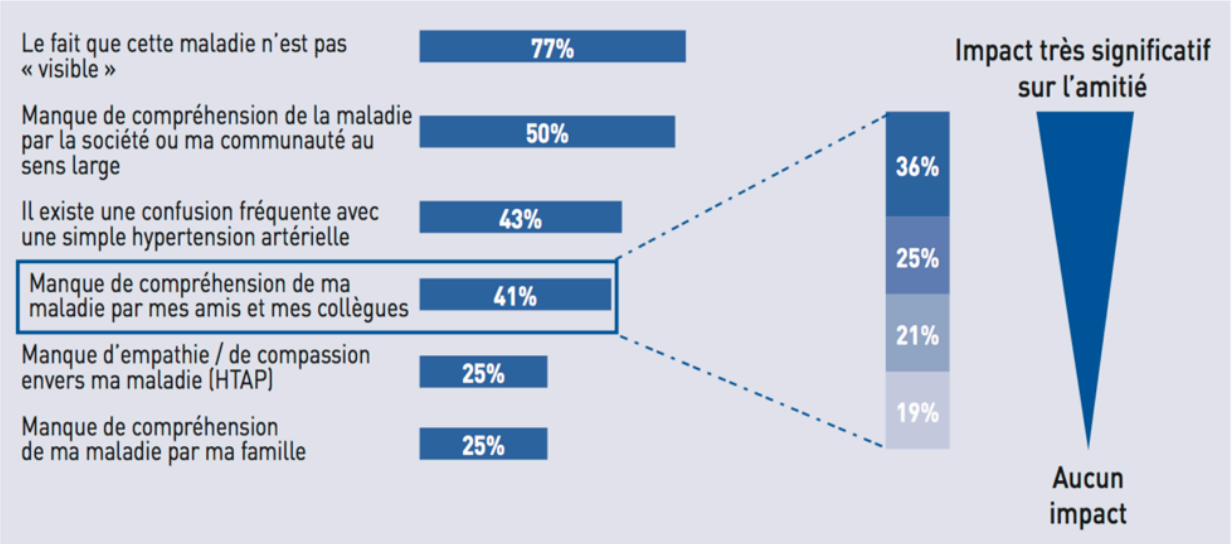
4.2.Impact social

4.2.1. Patient

« Ils pensent que vous êtes simplement feignant. Ils ne comprennent pas que, quelle que soit l'envie que j'ai de le faire, je ne le peux pas. » (Patient)

Pour un grand nombre de patients, les rôles sociaux qu'ils tenaient auparavant, par exemple en tant que collègue, ami ou membre d'une équipe, ont changé et ont parfois été diminués.
L'HTAP a également un impact sur les activités de loisirs et culturelles, ainsi que sur le temps passé avec les amis et les proches.
Comme rapporté sur la figure suivante, les personnes interrogées ont indiqué un sentiment d'isolement, et pour un grand nombre d'entre eux, celui-ci est dû au fait que l'HTAP ne soit pas « visible », c'est-à-dire ne soit pas extérieurement apparente pour les autres. Pour d'autres personnes ayant rapporté ce sentiment d'isolement, l'absence de compréhension parmi la famille et les amis et collègues est le principal facteur contributif. Un certain nombre des personnes interrogées ont indiqué que ce sentiment affecte de manière significative leurs relations.

Figure 24. Causes du sentiment d'isolement chez les patients dû à l'HTAP



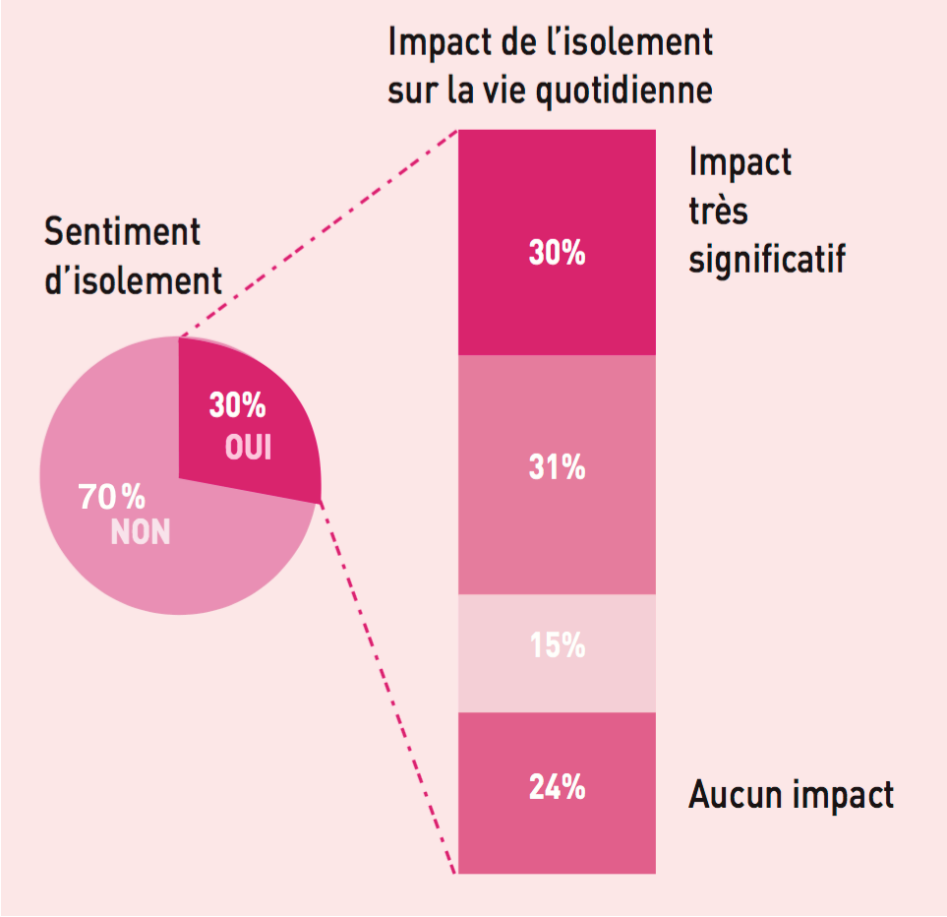
Source : Outil de dialogue pour les patients[195]

4.2.2. Aidant

« Je n'ai plus de loisirs, car cela n'est plus faisable quand vous êtes aidant… Cela me prend tout mon temps. Votre journée entière est consacrée aux soins du patient. » (Aidant)

Les résultats de l'étude ont révélé que les aidants consacrent la moitié d'un mois aux soins d'une personne atteinte d'HTAP. Par conséquent, un tiers des aidants se sentent socialement isolés ou exclus. Parmi ceux-ci, 61 % pensent que cela a un impact significatif sur leur vie quotidienne. Le sentiment d'isolement est le plus important chez les aidants s'occupant de patients atteints d'HTAP idiopathique, et chez ceux qui ont arrêté de travailler ou changé leurs conditions de travail. Dans la mesure où l'HTAP n'est souvent pas visible extérieurement, la famille, les amis et la communauté ont des difficultés à comprendre les défis que représente la maladie.

Figure 25. Sentiment d'isolement dû à l'HTAP chez les aidants



Source : Outil de dialogue pour les aidants[196]

4.3.Impact émotionnel

4.3.1. Patient

« Ce n'est pas un sentiment agréable – c'est mal de dépendre des autres. C'est mal de demander aux autres de vous aider. Vous vous sentez mal. Vous vous sentez inferieur – comme un citoyen de deuxième zone. » (Patient)

Les changements physiques, pratiques et sociaux qui accompagnent l'HTAP peuvent entrainer une large variété d'émotions négatives.

La figure suivante montre que la frustration et la colère sont parmi les émotions les plus fréquemment rapportées. Ces sentiments peuvent être associés à une dépression et, bien que la plupart des patients de l'enquête ne se considèrent pas réellement comme dépressifs, un grand nombre d'entre eux présentent des signes souvent associés à la dépression, notamment des sentiments d'isolement et de désespoir, un manque d'enthousiasme et le sentiment que plus rien n'a d'importance.

Le soutien émotionnel, et dans certains cas le soutien psychologique et psychiatrique, est par conséquent extrêmement important pour aider les patients à surmonter et à gérer leurs émotions. Dans l'enquête, 42 % des patients estiment que le soutien émotionnel le plus efficace est apporté par leur famille, tandis que 29 % le recevaient de leur aidant.

Les prestataires de santé et les associations de patients, en particulier les groupes de soutien, sont considérés comme des ressources positives pour la prise en charge du stress émotionnel. Dans cette enquête, 30 % des patients ont indiqué que les associations de patients leur apportent un soutien émotionnel.

Figure 26. Fréquence des émotions rapportées par les patients au cours du dernier mois

Source : Outil de dialogue pour les patients[195]

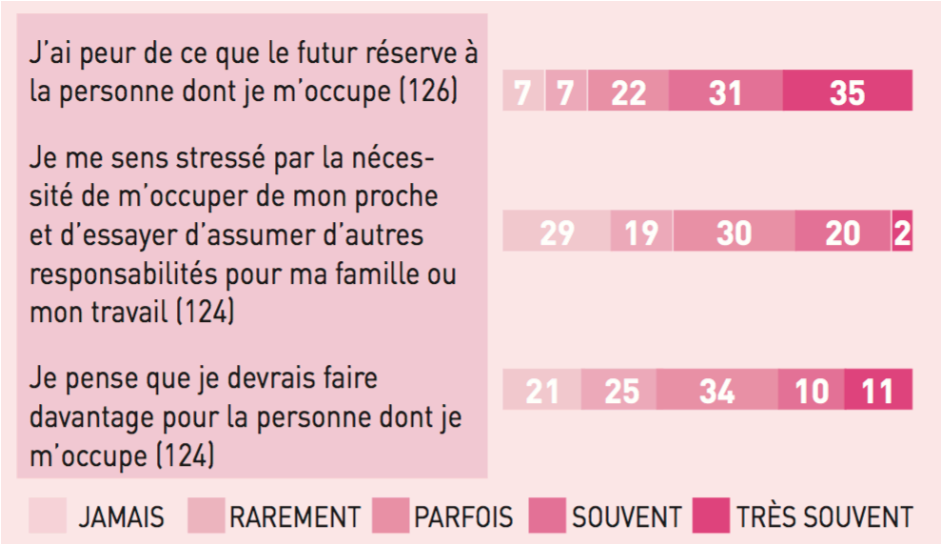
4.3.2. Aidant

« Vivre avec quelqu'un atteint d'HTAP est comme ne pas savoir ce qui vous attend. Je ne sais pas comment évoluera la maladie. » (Aidant)

L'enquête a déterminé qu'être aidant présente de nombreux aspects positifs, 92 % des aidants considérant qu'ils participent à la qualité de vie du patient et près des deux tiers ayant le sentiment que les soins avaient induit un rapprochement dans leur couple ou la famille. Cependant, les entretiens ont également révélé que les aidants ont tendance à privilégier les émotions du patient plutôt que les leurs. Deux tiers des aidants ont précisé qu'ils se sentent préoccupés pour la personne qu'ils soignent « souvent » ou « très souvent », et près d'un quart des aidants ont indiqué qu'ils se sentent stressés par la nécessité de s'occuper de leur proche et simultanément d'essayer d'assumer leurs propres responsabilités.

Ces sentiments augmentent proportionnellement à l'aggravation de la classe fonctionnelle du patient (12 % pour la WHO-FC II à 29 % pour les aidants de patients atteints d'HTAP de WHO-FC IV)

Figure 27. Sentiments des aidants vis-à-vis des soins prodigués à un patient atteint d'HTAP



Source : Outil de dialogue pour les aidants[196]

4.4.Le besoin d'information

4.4.1. Patient

Les patients ont constamment fait état du besoin d'être informés sur leur maladie de manière continue. Les principaux besoins d'information évoqués sont présentés sur la figure suivante et portent principalement sur la maladie et son traitement, des sujets sur lesquels les patients sont avides de connaissances lors du diagnostic.

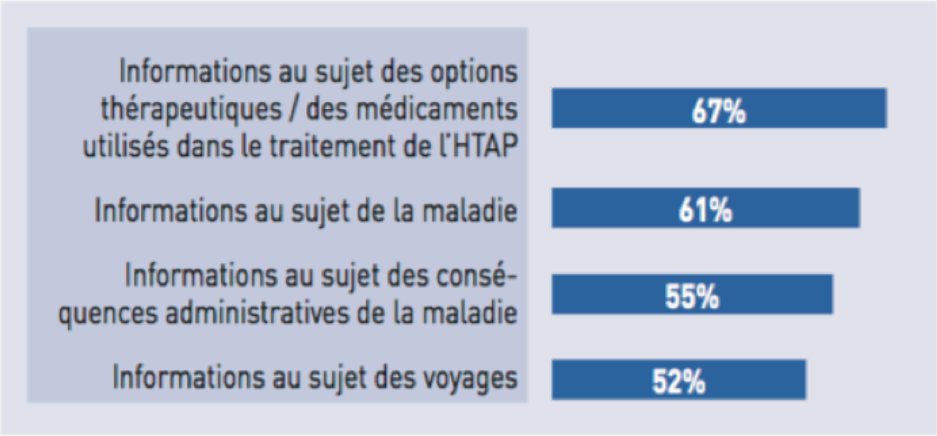
Les réponses des patients ayant participé à l'enquête montraient d'une part l'existence d'un manque d'informations sur l'impact émotionnel de la maladie, et d'autre part que ces informations sont souvent données verbalement au moment du diagnostic, lorsque les aspects physiques de la maladie constituent la préoccupation principale. Par conséquent, l'aspect émotionnel et les autres facettes de la vie avec l'HTAP sont souvent négligés ou oubliés.

Plus spécifiquement, plus d'un tiers des patients ayant répondu à l'enquête souhaite des informations sur la dépression et les autres conséquences émotionnelles potentielles de la vie avec l'HTAP.

Une proportion similaire est intéressée par les expériences d'autres patients, et certains cherchent les coordonnées d'associations de patients.

L'enquête indique l'importance de la présentation graduelle des informations, étalée sur plusieurs visites, de sorte que le patient ne se sente pas submergé.

Figure 28. Besoins d'informations pour le patient



Source : Outil de dialogue pour les patients[195]

4.4.2. Aidant

« J'utilise Internet continuellement, mais je dois très souvent filtrer les informations que j'obtiens sur Internet. Je dois décider si les informations que je transmets à ma femme sont vraies et pertinentes. » (Aidant)

Les aidants ont besoin d'informations spécifiques, en particulier en ce qui concerne les aspects émotionnels, les consultations et les conséquences financières des soins prodigués à une personne atteinte d'HTAP.
Les résultats de l'enquête ont révélé que les aidants sont davantage proactifs que les patients pour la recherche d'informations, glanant activement des informations supplémentaires provenant de différentes sources, et les partageant par la suite avec le patient le cas échéant.
D'une manière générale, l'enquête a souligné que les aidants sont attachés à recevoir régulièrement des mises à jour sur l'état de la personne dont ils s'occupaient, mais également des informations détaillées sur les médicaments et sur la maladie elle-même.
Les informations demandées par les aidants sont très similaires à celles recherchées par les patients, mais les aidants sont plus intéressés par des informations de spécialistes et de médecins expérimentés dans les soins de l'HTAP, les conséquences émotionnelles de la maladie, le suivi (notamment, calendrier et objectifs) et les conséquences financières.

L'importance des associations de patients pour les aidants a été mise en évidence au cours de l'enquête, plus des deux tiers des aidants ayant contacté une association de patients, et un quart en étant des membres actifs.

4.5.Prise en charge psychologique

L'impact psychologique de l'annonce du diagnostic, comme pour toute maladie chronique, est important et souvent sous-estimé. Son annonce peut déstabiliser et induire des réactions néfastes. Un accompagnement et un soutien psychologique sont souvent nécessaires lorsque l'on souffre d'HTAP.
L'HTAP, comme toute maladie chronique, peut s'accompagner de symptômes dépressifs et d'un repli sur soi. En effet, l'acceptation de la maladie peut prendre beaucoup de temps ou peut se mêler à des sentiments d'impuissance, de douleur, d'injustice et de désespoir. La nécessité d'observer un traitement pendant des années, les bouleversements du mode de vie, l'arrêt de

travail éventuel constituent de réelles difficultés qui nécessitent une prise en charge particulière afin d'aider le patient à les surmonter.
Le patient doit faire le deuil de sa vie d'avant.

La maladie bouleverse aussi l'entourage, la vie de couple, la fonction parentale, les projets, etc. Cette pathologie qui ne se voit pas, pose en famille ou au travail, un certain nombre de problèmes : on ignore la fatigue du malade, sa détresse, et on ne pense pas toujours à ce qu'il ne peut plus faire. C'est un élément qui conduit à la solitude.

Certaines étapes de la maladie pourraient être qualifiées de « critiques » et représentent autant de moments où le patient a particulièrement besoin de soutien ; la prise en charge psychologique peut se faire à différents stades : dès la découverte de l'affection, lors des différentes hospitalisations (programmées ou en urgence), lors du changement de thérapie notamment lors du passage sous médicament en continu (Flolan®, Remodulin®, Ventavis®), au début d'une oxygénothérapie, à l'annonce d'une greffe, etc. Elle doit surtout se faire quand le malade en ressent le besoin.

La prise en charge psychologique est particulièrement importante chez un enfant ou un adolescent. La rencontre avec un psychologue est donc incontournable, plus encore que pour les adultes, et heureusement, elle est plus systématiquement proposée.

La souffrance psychique, conséquence naturelle et rarement totalement évitable de la maladie physique, n'est pas toujours perçue consciemment par la personne malade. C'est souvent l'entourage qui se rend compte du changement de comportement du malade, et c'est ce même entourage qui peut être aussi affecté par les conséquences de la maladie.
C'est pourquoi la prise en charge psychologique s'adresse en premier lieu au malade, mais peut aussi concerner son entourage et les équipes soignantes. On peut citer l'exemple de la participation à un groupe Balint, du nom d'un psychiatre d'origine hongroise qui a mis au point, en Angleterre, dès 1949, des techniques pour aider les soignants.

La rencontre avec un psychologue (ou un psychiatre si nécessaire) permet de construire un espace de parole, différent de la relation de confiance avec l'équipe médicale ou avec son entourage trop impliqué dans les soins et leur désir de guérison, et d'accompagner le patient sur le court, moyen et long terme.

Lors du premier entretien, le psychologue va accueillir la souffrance et le vécu du malade, quels qu'ils soient. Il fera une évaluation et proposera une prise en charge devant être précoce, adaptée et personnalisée.
La prise en charge de la famille doit, elle aussi, être précoce pour prévenir l'apparition d'une détresse psychologique trop importante, limiter les répercussions au niveau familial, et rétablir, si besoin, les échanges famille-patient.
Le thérapeute peut faire un bilan psychologique à destination des équipes médicales ou des administrations, comme la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées). Certains patients nécessiteront une prise en charge par un psychiatre habilité à prescrire des médicaments psychotropes en cas de troubles du sommeil, dépression, etc.

D'un point de vue pratique et financier, la prise en charge psychologique est prévue au PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) dès l'annonce de la maladie, mais malheureusement pas encore son remboursement.
Les Centres de Compétence ne disposent pas forcément de structure adaptée. Il existe d'autres structures extérieures comme les CMP (Centres Médicaux Psychologiques), qui dépendent des hôpitaux.

5. Education thérapeutique

5.1. Qu'est-ce que l'Education thérapeutique du patient ?

L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.
Les programmes d'ETP sont régis par l'HAS selon les modalités définies par la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » depuis le 21 Juillet 2009.
Chaque programme doit être soumis à l'Agence Régionale de Santé (ARS), organe de tutelle, faire l'objet d'un examen complet du dossier avant validation. Ils doivent inclure un programme détaillé, faisant intervenir une équipe pluridisciplinaire, selon un planning prédéfini, et établi à l'avance. Le programme, de par sa vocation principale, reste adaptable au cas par cas selon l'évolution et au rythme du patient.

Selon l'OMS[197], l'ETP permet d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences nécessaires pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.
L'ETP comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie. Les activités proposées aux patients ont pour but de rendre accessible à tous la compréhension des mécanismes de la maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie.
Le but est de construire un entourage autour du patient qui collabore ensemble et l'aide à comprendre et assumer ses responsabilités dans sa propre prise en charge afin de l'aider à maintenir et améliorer sa qualité de vie.

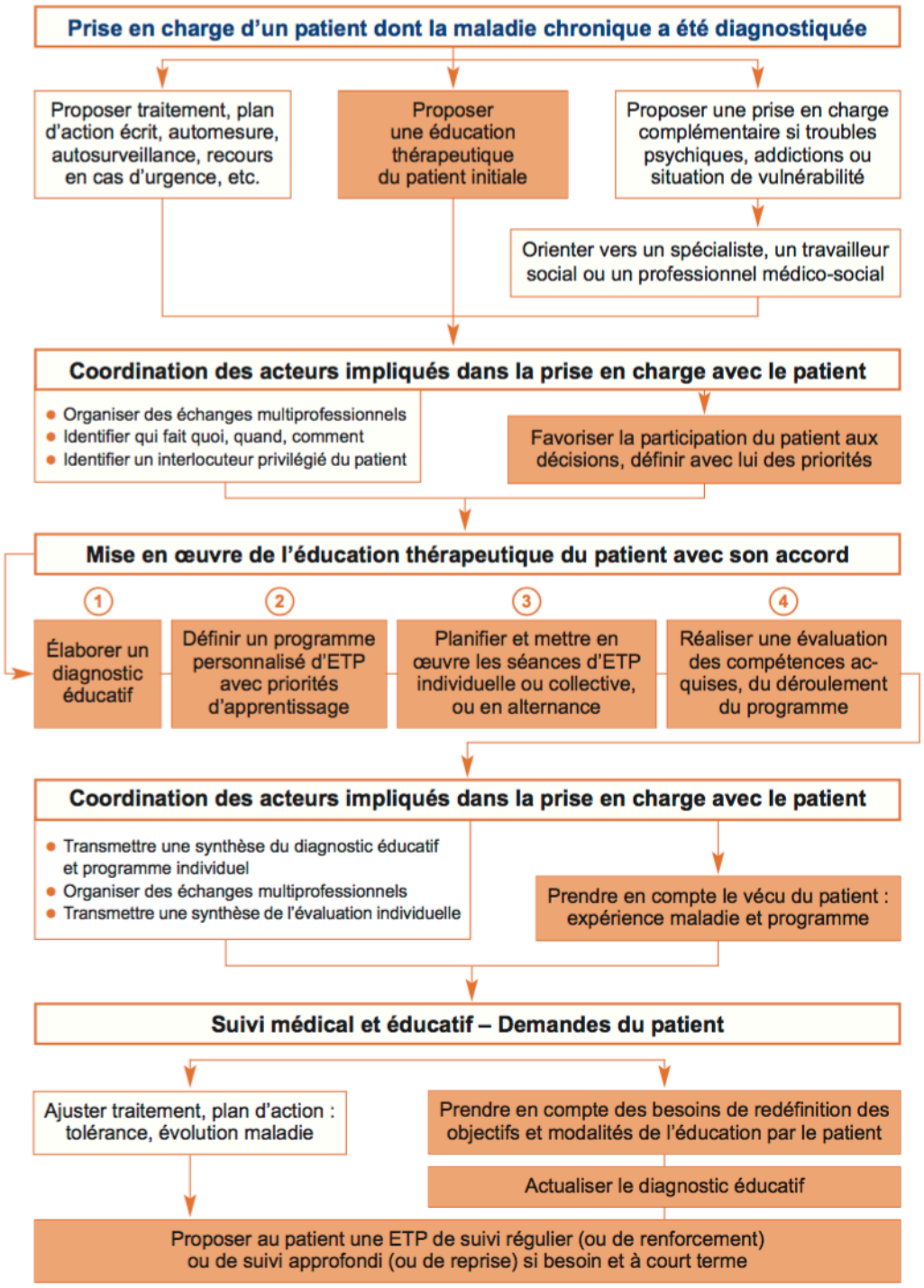
Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient.

Les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'autosoins[198] Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient ;
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation[199] Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

L'ETP est considérée comme intégrée à la prise en charge thérapeutique :
- si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes en particulier de la douleur, et de la prévention des complications ;
- si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient.

Figure 29. Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique



Source : Education thérapeutique du patient, Recommandations de l'HAS, définitions, finalités et organisation, Juin 2007

5.2.HTAP et ETP

Comme pour tout programme d'ETP, la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique doit être prescrite par les médecins avec l'accord du patient et se décompose en 4 étapes clés :

- Etape 1 : Élaboration d'un diagnostic éducatif à l'aide d'une carte conceptuelle et/ou d'un questionnaire.
- Etape 2 : Définition d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique avec des priorités d'apprentissage
- Etape 3 : Planification et mise en place des séances d'éducation thérapeutique individuelles ou collectives, ou en alternance
- Etape 4 : Réalisation d'une évaluation des compétences et des connaissances acquises par le patient.

Les compétences à faire acquérir au patient sont :

- Le savoir (les connaissances, ce qu'on a pu lire sur internet ou autres, etc.)
- Le savoir-faire (la pratique)
- Le savoir-être (le psychoaffectif)

Les outils éducatifs sont de trois types :

- Pour les soignants : cahier d'éducation/patient, compte-rendu d'éducation thérapeutique et correspondances avec les différents médecins impliqués dans la prise en charge du patient.
- A destination des patients/aidants, utilisés au cours des ateliers : jeux éducatifs, semainier/boites de médicaments, poster, autres...
- Remis au patient/aidant : plan de prise, fiches sur les médicaments, les signes d'alerte...

A différents niveaux sont réalisées les évaluations :

- De l'éducation du patient
- Des outils (amélioration, ajout, changement de supports d'information, adaptation aux contraintes financières)
- De la satisfaction des patients
- Du programme (Agence Régionale de Santé)

- De la qualité de vie (impact du programme sur l'activité physique, la vie sociale, les aspects psycho-affectifs, la vie sexuelle, ...)

Pour l'HTAP il existe 3 programmes d'ETP agréés par l'ARS :

- **ETHAP** (Centre Compétence Grenoble)
- **HArPE** (Ancien Centre Référence Antoine Béclère, Clamart)
- **HTP et HTAP** (Centre M3C Necker, cardio-pédiatrie, Paris)

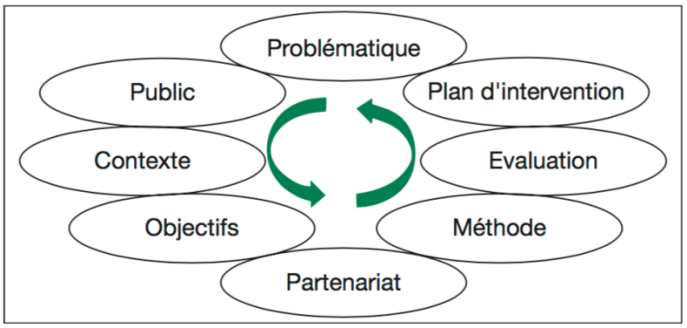
5.3.Focus sur la conception et la mise en place du programme HArPE

Afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'HTAP, le programme d'ETP « HArPE » (Hypertension Artérielle Pulmonaire et Education) a été élaboré au centre hospitalo-universitaire (CHU) Antoine Béclère, ancien centre de référence de l'HTAP, sous l'impulsion des pharmaciens et des pneumologues de l'établissement.

Ce programme a pour but d'améliorer et maintenir les compétences des patients, de permettre l'acquisition de nouveaux comportements afin d'améliorer leur qualité de vie avec cette maladie.

La première étape dans la conception de ce programme fut l'élaboration de la grille d'analyse du projet. Un projet d'ETP présente quatre caractéristiques : il est logique, pertinent, motivant et collégial. L'élaboration de la grille d'analyse d'un projet est nécessaire pour préciser la demande et définir les besoins. Elle repose sur les différentes étapes clés.

Figure 30. Différentes étapes d'élaboration d'un programme d'ETP



Source : Journal de pharmacie clinique, John Libbey Eurotext, vol. 29, n°2, avril Mai-Juin 2010

- La problématique : le programme doit leur permettre d'acquérir et/ou de renforcer les comportements adaptés par le développement et/ou le maintien des compétences dont les patients ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec leur HTAP
- Le public cible : les patients concernés par ce programme d'ETP sont des patients souffrant d'une HTAP et hospitalisés dans le service de pneumologie. Le recrutement des patients est réalisé par les médecins. L'orientation en consultation d'ETP se fait sous forme de prescription médicale. Les principales caractéristiques de cette population de patients sont définies comme suit : homme ou femme âgés de 18 ans ou plus, présentant ou non des problèmes sociaux, naïfs de tout traitement. Ces patients se verront prescrire en premier traitement toutes classes de traitement confondues et leur première dispensation aura lieu à la pharmacie de l'hôpital Antoine Béclère.
- Le contexte général et institutionnel : le contexte institutionnel concerne l'établissement. Dans notre exemple, l'hôpital Antoine Béclère est un hôpital dynamique en ETP puisque plusieurs programmes ont déjà vu le jour ces dernières années. Concernant les ressources humaines, toutes les personnes formées à l'ETP et impliquées auprès des patients ont été identifiées. Les différentes ressources matérielles ont également été recensées avec entre autres l'identification indispensable d'un lieu spécifiquement dédié à l'ETP. Ce lieu a été désigné comme le bureau de consultation d'ETP et se trouve au sein du service de pneumologie.
- Les objectifs : les objectifs généraux (mettre en place un programme d'ETP, construire des outils d'ETP, prévenir les récidives de l'HTAP, former les professionnels) sont à distinguer des objectifs spécifiques pointant les différents registres d'actions qui sont : prévenir l'aggravation de la pathologie, co-construire une culture commune en ETP au sein de l'équipe pluridisciplinaire, élaborer un programme d'ETP à destination des patients atteints d'HTAP et formaliser un référentiel de pratique.
- Le partenariat : les personnes constituant le comité de pilotage ont été choisies selon leur expérience et leur formation en ETP, ainsi que leur motivation à participer à ce projet.
- La méthode : présentation du pré-projet à l'équipe du service de pneumologie par le chef de service de pneumologie (novembre 2009) ; rédaction de la grille d'analyse du projet par l'expert en éducation thérapeutique du patient (novembre 2009) ; présentation du projet à l'équipe pluridisciplinaire avec à l'issue de la réunion l'identification des différents acteurs du projet (décembre 2009) ; enquête à la pharmacie portant sur les besoins et les attentes des patients afin d'aider à définir les objectifs (décembre 2009) ;

élaboration du programme par l'expert en ETP (décembre 2009) ; réunions hebdomadaires de « réajustement » entre l'expert et l'équipe du comité de pilotage (novembre 2009 à juin 2010) ; formation des équipes par l'expert en ETP (2010) ; présentation du projet à l'assemblée générale de HTAP France (mars 2010) ; soumission du programme à l'ARS (juillet 2010) : phase d'essai du programme avec l'inclusion des premiers patients (1 à 2 patients par semaine) (septembre 2010) ; évaluation de la phase d'essai à 3 mois puis à 6 mois ; mise en œuvre du programme (avril 2011).

- L'évaluation : ce programme a été soumis à l'ARS (Agence régionale de santé : nouvel organe de tutelle)

  La structuration d'un tel projet permet d'inscrire ce programme dans une démarche constructive et pérenne, afin notamment de répondre en 2010 au cahier des charges national en vue de sa soumission à l'ARS pour son évaluation, en vue d'une potentielle labellisation et d'un éventuel financement.

Le programme a pu être ensuite conçu et dans un troisième temps mis en place après une période test de six mois.

Figure 31. Séances et animateurs du programme d'ETP HArPE

Séance	Titre de la séance	Intervenant
Séance 0	« Diagnostic éducatif et contrat »	IDE, pharmacien ou médecin
Séance 1	« Connaître sa maladie »	Médecin, IDE
Séance 2	« Connaître son traitement »	Pharmacien
Séance 3	« HTAP en pratique »	IDE
Séance 4	« Adapter son alimentation »	Diététicienne
Séance 5	« Exprimer ses émotions »	Psychologue
Séance 6	« Connaître ses droits »	Assistante sociale
Séance 7	« Connaître la transmission génétique de HTAP »	Généticienne
Séance 8	« Maintenir une activité Physique avec l'HTAP »	Kinésithérapeute

Source : Journal de pharmacie clinique, John Libbey Eurotext, vol. 29, n°2, avril Mai-Juin 2010

Ce programme concerne les patients majeurs (et leur entourage), naïfs de tout traitement, quelle que soit leur classe fonctionnelle NYHA et leur étiologie.

Le suivi du patient est réalisé à 3 mois, 6 mois, 1 an, puis une fois par an, et permet de voir si les connaissances sont bien acquises ou pas, et le cas échéant d'effectuer une reprise éducative afin de renforcer l'acquisition des connaissances.

Aujourd'hui, le programme HArPE est accrédité par l'ARS mais n'est peu, voire pas pratiqué, faute de moyens humains.
Lors des investigations ayant permis l'élaboration de cette thèse, il ressort, auprès du personnel impliqué, que ce programme semble parfaitement conçu et adéquat, mais que le manque de personnel dédié est un frein à sa mise en œuvre.
En effet, l'HTAP reste une maladie rare qui ne concerne qu'une infime proportion de la patientèle des hôpitaux, le budget dédié par le ministère de la santé est donc en conséquence restreint.

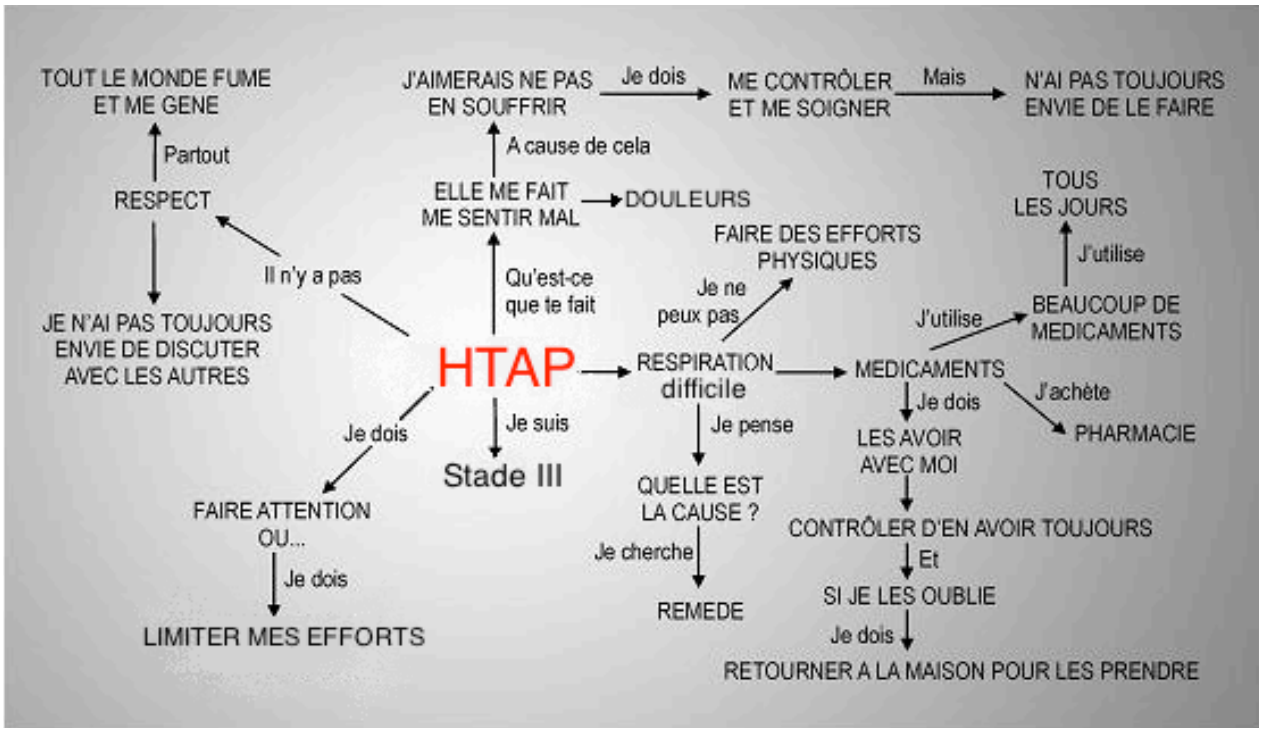
Il est toutefois utile de préciser que, bien que ne soit pas pratiqué un programme aussi structuré et labélisé sous le terme d'ETP, l'information patient reste plus que performante. De manière générale, les patients sont bien encadrés dans leur suivi. Ils sont, pour la grande majorité, très sensibilisés et assez compliants et observants, ce qui rend le programme d'ETP non indispensable.

5.4. Quelques exemples d'outils et jeu éducatifs utilisés lors de séances d'ETP

5.4.1. Carte conceptuelle

Lors de la première étape, le diagnostic éducatif est une étape clé dans l'éducation du patient et la carte conceptuelle peut être utilisée. C'est une photographie mentale du patient à un moment donné. Cet outil consiste à donner une feuille blanche au patient sur laquelle est inscrit au centre le mot « HTAP » (ou « maladie »). Le patient dispose d'une dizaine de minutes pour écrire toutes les idées que ce mot évoque pour lui. En fonction des propositions émises, l'éducateur les regroupe par thèmes, fait des liens entre eux afin d'évaluer les besoins et les attentes du patient. La carte permet d'exprimer son ressenti face à la maladie.

Figure 32. Exemple de carte conceptuelle d'un programme d'ETP pour l'HTAP



Réalisée d'après la carte conceptuelle de l'Asthme en ligne sur le site htapfrance.com

5.4.2. Jeu éducatif

Le centre M3C de l'unité cardio-pédiatrique de l'Hôpital Necker propose, dans le cadre de son programme d'ETP, une journée d'éducation thérapeutique des enfants traités pour une HTP ou HTAP et de leurs parents. Le programme de la journée est présenté ci-dessous.

Figures 33. Programme d'une journée d'ETP du centre M3C

Source : site M3C http://carpedem.fr/espace-patients/htap

Un descriptif d'un jeu éducatif proposé au cours de cette journée est disponible en annexe 3.

6. Organisation des soins

6.1. Plan national des maladies rares

La mise en place d'un Plan National des Maladies Rares (PNMR) en 2004 a permis de désigner une liste de centres de référence, dont le centre de référence pour l'HTAP sévère. Ce dernier, d'abord à l'hôpital Antoine Béclère (Clamart) a déménagé au sein du même CHU et se trouve aujourd'hui à l'hôpital Bicêtre, avec toujours comme coordinateur le Pr Gérald Simonneau.

Le premier Plan National 2005-2008 avait pour objectif d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge :

- Axe n°1 : mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares,
- Axe n°2 : reconnaître la spécificité des maladies rares,
- Axe n°3 : développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares,
- Axe n°4 : former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares,
- Axe n°5 : organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques,
- Axe n°6 : améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge,
- Axe n°7 : poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins,
- Axe n°8 : répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares,
- Axe n°9 : promouvoir la recherche sur les maladies rares,
- Axe n°10 : développer des partenariats nationaux et européens.

Le deuxième Plan National 2011-2014 a pour volonté de rassembler les données sur les maladies rares et de consolider le fonctionnement des centres de références :

- Axe A : renforcer la qualité de la prise en charge des patients,
- Axe B : développer la recherche sur les maladies rares,
- Axe C : amplifier la coopération européenne et internationale afin de partager l'expertise, les expériences et les ressources sur les 7000 maladies rares recensées.

6.2.Le réseau HTAP

6.2.1. Les acteurs de la prise en charge

Il existe un réseau de soins national (www.reseau-htap.fr) supervisant la prise en charge de l'HTAP. Il regroupe un centre de référence national et une vingtaine de centres de compétence régionaux.

Actuellement, en France (métropole et hors métropole), on peut compter un centre de référence à l'hôpital Bicêtre (Kremlin Bicêtre) et 22 centres de compétences répartis sur le territoire français, où les patients peuvent être suivis en continu ou en alternance avec le centre de référence national.

Figure 34. Carte des centres de traitement de l'HTAP

Source : Association HTAP France

La liste exhaustive ainsi que les coordonnées des différents centres dédiés à l'HTAP sont disponibles en annexe 4 et 5.

Ce réseau permet d'offrir une prise en charge coordonnée, du diagnostic jusqu'au suivi thérapeutique.
Il rend possible :

- La tenue d'un registre national recensant tous les cas d'HTAP afin d'améliorer les connaissances sur la maladie et sa prise en charge.
- La mise en place d'un conseil génétique à l'Hôpital Bicêtre afin de rechercher si l'HTAP est liée à la mutation d'un gène.
- La mise en place d'un conseil scientifique afin d'éclairer, aider et conseiller sur le plan scientifique.

6.2.2. Centre de référence

Le centre de référence national des HTP sévères de l'adulte et de l'enfant est actuellement le service de pneumologie dirigé par le Pr Gérald Simonneau, basé à l'hôpital Bicêtre à Paris.

Il a pour rôle de :

- Réaliser les recherches sur la pathologie,
- Coordonner les essais cliniques,
- Réaliser le registre national de l'HTAP et assurer l'épidémiologie,
- Établir les protocoles de diagnostic et de prise en charge,
- Établir les bonnes pratiques,
- Réaliser le conseil génétique et le dispositif d'annonce,
- Évaluer les HTAP post-emboliques proximales avant thromboendartériectomie,
- Prendre en charge les HTAP sévères et les malades à transplanter des centres ne pratiquant pas la transplantation,
- Servir de recours pour certains cas difficiles adressés par les centres de compétences et centres hospitaliers,
- Proposer des centres de compétences aux ARS et au CNCL (Centre national consultatif de la labellisation),

- Former des centres de compétences,
- Former et informer les professionnels de santé concernés en Ile de France,
- Réaliser un journal et un site Web permettant d'échanger toutes les informations sur la pathologie,
- Organiser deux réunions annuelles avec les centres de compétences,
- Travailler en étroite collaboration avec l'association des malades et animer le conseil scientifique de cette dernière.

De manière générale, son rôle est d'assurer une prise en charge optimale pour les patients souffrant d'une HTP (dont l'HTAP) à travers toute la France et d'améliorer la prise en charge de proximité ainsi que de participer à l'amélioration des connaissances sur la maladie par la recherche médicale en collaboration internationale.

6.2.3. Centres de compétence

Actuellement on compte 22 centres de compétence en France dont la liste exhaustive ainsi que les coordonnées sont disponibles en annexe.

Ils ont pour rôles de :

- Réaliser le diagnostic initial de la pathologie,
- Remplir le registre,
- Réaliser la prescription initiale des thérapeutiques,
- Fonctionner en lien étroit avec les services hospitaliers et les professionnels suivant les patients et en assurer l'information et la formation,
- 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 patients.

6.3.Prise en charge et suivi du traitement

• La prise en charge initiale doit avoir lieu dans un centre de compétence (national ou régional), gérée par des médecins hospitaliers spécialistes pneumologues, cardiologues et médecins internistes, seuls habilités à prescrire certaines thérapeutiques.

• La poursuite de la prise en charge se déroule ensuite au mieux grâce à une concertation entre les différents acteurs de santé impliqués : centre de compétences, médecin traitant, médecin spécialiste de proximité, infirmières libérales, etc.
Le suivi du patient se fait alors ensuite dans le service hospitalier qui a adressé le patient au centre de référence ou au centre de compétence.

Deux aspects du suivi doivent être différenciés, tout en étant complémentaires : le suivi hospitalier et le suivi par le médecin référent, le spécialiste (cardiologue ou pneumologue) et le généraliste.

Après l'initiation du traitement, le suivi hospitalier est réalisé tous les 3 mois au début, puis tous les ans. Il comprend :

- Un interrogatoire et un examen clinique complets,
- Une évaluation de la classe fonctionnelle,
- Un test de marche de 6 minutes,
- Une échographie cardiaque,
- Le cathétérisme cardiaque est répété une fois par an, puis tous les 2 ans.

Ces différents examens permettent d'évaluer la sévérité de la maladie, son évolution et l'efficacité du traitement.
Pour les personnes atteintes d'une HTAP qui répondent mal au traitement, les bilans seront rapprochés et le traitement sera réévalué.
Le suivi médical est également assuré par les médecins de ville, au domicile du patient ou lors de consultations chez leur spécialiste cardiologue ou pneumologue.
En plus d'une appréciation globale de l'état clinique de leur patient, ils vont rechercher les éventuels signes d'intolérance au traitement suivi. En cas d'aggravation clinique, ils assurent également le relais et la prise en charge par le service hospitalier d'origine.

7. Soutien des patients

Les associations de patients apportent un soutien important et des informations à toutes les personnes souffrant d'HTAP. Il peut être utile de lire les histoires des patients relatées sur ces sites, pour comprendre comment l'HTAP influe sur la vie des patients. Les sites fournissent également des listes de centres spécialisés dans l'HTAP.

On peut citer de manière non-exhaustive :

- HTAP France [Hypertension Artérielle Pulmonaire France]
  http://www.htapfrance.com

- Pulmonary Hypertension Association UK
  http://www.pha-uk.com

- PHeV (Pulmonale Hypertonie e.V.) [Germany]
  http://www.phev.de/

8. Autres liens utiles

8.1. Professionnels de Santé

Société Européenne des Maladies Respiratoires (ERS)

http://www.ersnet.org

L'ERS est une association médicale internationale à but non lucratif, de plus de 9 000 membres, pour la promotion de la recherche, le partage des connaissances et l'éducation des médecins et du public pour soulager les souffrances dues aux maladies respiratoires et favoriser la santé pulmonaire.

Société Européenne de Cardiologie (ESC)

http://www.escardio.org/

L'ESC représente plus de 53 000 professionnels de la cardiologie dans toute l'Europe et le bassin méditerranéen. Sa mission est de réduire le poids des maladies cardiovasculaires en Europe en proposant toute une gamme d'activités éducatives et scientifiques ; par exemple, en produisant des Recommandations de Pratique Clinique, y compris pour le traitement des patients atteints d'HTAP.

De nombreux pays ont des sociétés nationales, dont :

Société Française de Cardiologie

http://www.sfcardio.fr/

British Cardiovascular Society

http://www.bcs.com

Deutsch Gesellschaft für Kardiologie

http://www.dgk.org

European League Against Rheumatism (EULAR)

http://www.eular.org/

L'EULAR représente les patients, les professionnels de santé et les sociétés scientifiques de rhumatologie dans toute l'Europe. Elle vise à promouvoir la recherche, la prévention, le traitement et la rééducation dans le domaine des maladies rhumatismales.

American College of Chest Physicians (ACCP)

http://www.chestnet.org

La mission de l'ACCP est de promouvoir la prévention et le traitement des maladies du thorax par le leadership, l'éducation, la recherche et la communication. Son congrès scientifique annuel, CHEST, est l'un des grands meetings internationaux en médecine cardio-pulmonaire. L'ACCP est également responsable du développement de lignes directrices pour le traitement de l'HTAP.

8.2.Congrès européens

Congrès annuel de la Société Européenne de Cardiologie (ESC)

http://www.escardio.org/congresses/esc_congress/

Le Congrès de l'ESC, la plus grande rencontre médicale en Europe, est une rencontre internationale et l'un des événements majeurs en cardiologie. Le Congrès de l'ESC apporte un large éventail d'informations sur tous les aspects de la cardiologie.

Congrès annuel de la Société Européenne des Maladies Respiratoires (ERS)

http://dev.ersnet.org/

Le Congrès annuel de l'ERS est la plus grande réunion annuelle en Europe sur les maladies respiratoires. Les congressistes sont des médecins, des infirmier(e)s et d'autres professionnels

de santé. Ce congrès vise à promouvoir les échanges de connaissances nécessaires aux progrès dans le domaine de la santé respiratoire.

Congrès Annuel de Rhumatologie de l'EULAR

http://www.eular.org/

Le congrès EULAR comprend des meetings impliquant des patients atteints d'arthrite, des professionnels de santé et des chercheurs de l'industrie pharmaceutique. Les présentations de posters lors de ces meetings sont particulièrement utiles.

8.3.Congres internationaux

Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire

http://www.4thworldphsymposium.com/index.php

Après ses premières éditions à Genève, Evian, Venise et Dana Point, le cinquième Symposium Mondial sur l'Hypertension Pulmonaire s'est tenu à Nice en 2013. Il s'agit d'un meeting majeur sur l'HTAP, qui a lieu tous les 5 ans et donne lieu à de nombreuses déclarations de consensus, recommandations et orientations thérapeutiques.

Conférence Internationale sur l'Endothéline

http://www.et-10.it/welcome.asp?section=1

Petit meeting, avec un accent spécifique sur le rôle pathologique et thérapeutique du système endothéline.

Conférence Internationale de l'American Thoracic Society

http://www.thoracic.org/

Premier programme pédagogique au monde pour les cliniciens et les chercheurs en pneumologie de l'adulte et de l'enfant, soins intensifs et médecine du sommeil.

CHEST

http://www.chestnet.org/HEST/program/index.php

CHEST est le congrès annuel de l'American College of Chest Physicians. Il propose des mises à jour cliniques en pneumologie, soins intensifs, chirurgie cardio-thoracique et médecine du sommeil, ainsi qu'une formation sur les soins des patients et les stratégies de prise en charge.

CONCLUSION

L'HTAP correspond à un groupe de maladies graves, d'évolution progressive, avec une mortalité élevée à court terme, caractérisées par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires, dont le symptôme principal est un essoufflement à l'effort. Selon la cause et la gravité, l'HTAP peut conduire à une tolérance à l'effort très nettement diminuée et mener à une insuffisance cardiaque droite.

La définition hémodynamique de l'HTAP est fondée sur la mesure, par cathétérisme cardiaque droit, de la pression artérielle pulmonaire moyenne révélant une élévation de cette pression supérieure à 25 mmHg au repos.

Il existe deux manières de classer les HTAP : la classification clinique et la classification fonctionnelle.

La classification clinique, mise à jour en 2015 lors du congrès européen des sociétés de cardiologie (*European Society of Cardiology*) et de pneumologie (*European Respiratory Society*), permet de classer les HTAP selon leurs étiologies. L'HTAP peut être, entre autres, idiopathique, héritable, associée à la prise de médicaments (anorexigènes notamment), ou bien à un certain nombre de pathologies (sclérodermies et autres maladies auto-immunes, infection par le VIH, hypertension portale, cardiopathies congénitales, etc.). Elle peut survenir à tout âge, mais l'âge moyen au diagnostic est d'environ 40 ans. Il existe une prédisposition féminine.

Les symptômes de l'HTAP sont peu spécifiques, ce qui retarde souvent son diagnostic et sa prise en charge : la durée entre les premiers symptômes et le diagnostic est d'environ 2 ans. La dyspnée d'effort est retrouvée chez 95% des patients, elle peut s'accompagner de douleurs thoraciques, de malaises à l'effort ou de signes d'insuffisance cardiaque droite, plutôt tardifs. La classification fonctionnelle repose sur la fréquence de ces symptômes et permet d'établir des profils de patients pour lesquels ont été mis à jour, en vue de toutes les avancées sur cette maladie, des recommandations concernant les mesures d'ordre générales et les traitements.

Les causes de ces HTAP restant mal connues, l'approche thérapeutique de la maladie ne peut être qu'empirique, basée sur les connaissances physiopathologiques. La dysfonction endothéliale, avec pour corollaires un déséquilibre de la balance vasoconstriction / vasodilatation et une prolifération musculaire lisse exagérée, joue un rôle clé dans l'HTAP. La diminution de production de vasodilatateurs d'origine endothéliale comme l'oxyde nitrique ou la prostacycline, associée à une surproduction de vasoconstricteurs endothéliaux comme l'endothéline, affecte non seulement le tonus vasculaire mais entraîne aussi un remodelage

vasculaire, et représente ainsi une cible privilégiée pour des traitements pharmacologiques. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'HTAP a permis au fil du temps d'en modifier l'approche thérapeutique, en passant progressivement de traitements à visée essentiellement vasodilatatrice (antagonistes calciques) à l'évaluation de drogues inhibant la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires dans le but de faire régresser les lésions d'hypertrophie et de remodelage vasculaire (dérivés de la prostacycline, antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5). Plus récemment, ces dernières années ont vu naitre deux nouvelles classes thérapeutiques : les stimulateurs de la guanylate cyclase et les agonistes du récepteur de la prostacycline.

Grâce à une meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie et aux progrès thérapeutiques, la survie moyenne des patients atteints d'HTP a été nettement améliorée. Actuellement plus de la moitié des patients sont encore vivants 5 ans après la découverte de leur maladie. Ces progrès dans la compréhension du développement de la maladie, ainsi que les recommandations concernant l'activité physique et la vie quotidienne ont permis également une nette amélioration de la qualité de vie des patients, des capacités à l'effort et des paramètres hémodynamiques.

Pourtant, malgré ces traitements innovants et efficaces, il n'existe toujours pas de traitement curatif de la maladie, les traitements disponibles permettant seulement d'améliorer le confort des patients, la tolérance à l'exercice et l'hémodynamique. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables et il est parfois nécessaire de les combiner afin d'obtenir une réponse thérapeutique chez certains patients. Il serait donc intéressant d'utiliser des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque plus important. Malgré ces avancées majeures, les patients souffrant d'HTAP continuent également d'être diagnostiqués trop tardivement.

Il est donc nécessaire d'envisager de nouvelles voies de recherche afin d'améliorer encore la survie à long terme, en particulier la détection et le traitement précoces de la maladie, l'utilisation de traitements combinés et le développement de nouvelles thérapeutiques agissant sur de nouvelles cibles.

En résumé, malgré les progrès importants effectués ces dernières années dans la compréhension des mécanismes de cette maladie et dans sa prise en charge thérapeutique, l'HTAP reste une maladie sévère, nécessitant une prise en charge spécialisée. Cette dernière est actuellement bien structurée en France avec le Plan national maladies rares, puisqu'il existe un centre national de référence, à l'hôpital Kremlin Bicêtre, et une vingtaine de centres de compétences régionaux couvrant l'ensemble du territoire. Ces centres travaillent en coordination, ont un registre informatisé commun, pour une prise en charge rigoureuse et homogène de cette maladie

orpheline sévère. Cette prise en charge est multidisciplinaire et multifactorielle, et l'éducation thérapeutique du patient s'inscrit dans le parcours de soin des patients (bien que l'ETP se heurte actuellement au manque de moyen humains liée à la rareté de cette maladie).

L'objectif majeur pour les années futures est de passer d'une maladie invalidante et mortelle à une maladie chronique sans handicap majeur qui permettra au patient de « vivre avec sa maladie ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl):D42–D50.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. Eur Respir J 2009;34: 888 – 894.
3. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016 37, 67–119
4. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl 1):S5–S12.
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004 ; 351 1655-1665.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009.
7. McLaughlin W, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004 ; 126 suppl (1) : 78S-92S.
8. Gibbs JSR, Broberg CS, Gatzoulis MA. Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current state of play and new treatment modalities. Int J Cardiol 2004; 97: 7-10.
9. Opravil M, Pechere M, Speich R et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 1997;155: 990-995.
10. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-1030.
12. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335: 609-616,
13. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107: 216-223.
14. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997 ; 336 111-117
15. Newman JH· Wheeler L, Lane KB et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. N Engl J Med 2001; 345: 319-324,
16. Dresdale DT, Michtom R.1, Schultz M. Recent Studies in Primary Pulmonary Hypertension Including Pharmacodynamic Observations on Pulmonary Vascular Resistance. Bull N Y Acad Med 1954; 30: 195-207.
17. Deng Z, Morse JH, Stager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000; 67(3): 737-44
18. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA 3rci, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(1): 93-7.
19. Sztrymf B,Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. Respiration 2007; 74(2): 123-32
20. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension.. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 : 93-97.
21. Trembath RC. Mutations in the TGF-beta type 1 receptor, ALK1, in combined primary pulmonary hypertension and hereditary haemorrhagic telangiectasia, implies pathway specificity. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 175.
22. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001; 108: 1141-1150.
23. Humbert M, Trembath RC. Genetics of pulmonary hypertension from bench to bedside. Eur Respir J 2002 ; 20 : 741-749.
24. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2004; 351;1655-1665.
25. Christman BW, McPherson CD, Newman JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 70-75.
26. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Eng J Med 1995; 333: 214-221.
27. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328: 1732-1739
28. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, LuscherTF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? J Am Coll Cardiol 2001; 37:1493-1505.

29. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995; 99: 249-254.
30. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. J Clin invest 2003; 111: 1339-1346.
31. Yuan Xi, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin U. Attenuated K+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998 ; 351 : 726-727.
32. Zhao YJ, Wang J, Rubin U, Yuan Xi. Inhibition of K(V) and K(Ca) channels antagonizes NO-induced relaxation in pulmonary artery. Am J Physiol 1997 ; 272 : H904-H912.
33. Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. Clin Sci 1999; 96: 33-39.
34. Tuder RM, Chacon M, Alger L et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. J Pathol 2001;195: 367-374.
35. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004c; 25: 2243-2278.
36. Elliot CA, Kiely DG. Pulmonary hypertension. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2006; 6: 17-22.
37. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. Chest 2002;122: 524-527.
38. Galie N, Manes A, Branzi A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. Curr Opin Cardiol 2004a; 19: 575-581.
39. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 12(Suppl S):405-47S.
40. Gibbs JSR. Making a diagnosis in PAH. Eur Respir Rev 2007; 16: 8-12.
41. Selimovic N, Rundqvist B, Bergh CH et al. Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 927-934.
42. Martin Escribano P, Gomez Sanchez MA, Diaz de Atauri MJ et al. Lung function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. Arch Bronconeumol 2005; 41: 380-384.
43. Williams AJ. ABC of oxygen: Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. BMJ 1998; 317:1213
44. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respirat J. Published on February 14, 2007 as doi: 10.1183/09031936.00134506
45. Worsley OF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-Perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. J Nuclear Med 1994; 35: 793-796.
46. Enright PL.The six minute walking test. Respir Care 2003; 48: 783-785.
47. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulnmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-492.
48. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. Clinical and regulatory perspective. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl 5): 485-555.
49. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107: 216-223.
50. Muralidhar K. Central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure monitoring. Indian J Anaesth 2002; 46: : 298-303.
51. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 1 1 1: 3105-3111.
52. McLaughlin W, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126: 78S-92S.
53. Badesh DB, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126(Suppl 1): 355-62S.
54. Brenot F. Primary pulmonary hypertension: case series from France. Chest 1994 ; 105 suppl (2) : 33S-36S.
55. 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 study. Ann Intern Med 1991 ; 115 : 343-349.
56. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am.] Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 487-492.

57. Paciocco G. Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2001; 17 647-652.
58. Wensel R. Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G. Kleber FX et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension : importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002;106:319-324.
59. 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.
60. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D. Caldwell EJ, Williams W et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. Am Coll Cardiol 2002 ; 39 1214-1219.
61. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 1157-1161.
62. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 174 : 1034-1041.
63. 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 : 865-870.
64. Souza R, Jardi C, Julio Cesar Fernande C, Silveira Lap M, Rabel R, Humber M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. Respir Med 2007 ; 101 : 69-75
65. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP et al. Big endothelin-1 and endothelia-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. Chest 2001 ; 120 : 1562-1569.
66. 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 primal. y pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 487-492.
67. 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 : 844-848.
68. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P et al. Longterm intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension : prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 : 780-788.
69. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002 ; 106 : 1477-1482.
70. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabral S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2006 ; 27 : 589-595.
71. Provencher S, Jaïs X, Yaici A et al. Clinical challenges in pulmonary hypertension: Roger S. Mitchell Lecture. Chest 2005; 128: 622-628.
72. Simonneau G, Galie N, Hoeper MM et al. Bosentan delays time to clinical worsening (TTCW) and improves haemodynamics in WHO Class II pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: EARLY study results. Abs 1591 Published at the European Respiratory Society Annual Congress, Stockholm, September 15-19, 2007.
73. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004 ; 351 1425-1436.
74. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayers SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115: 343-349.
75. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. Clinical and regulatory perspectives. JAm Coll Cardiol 2004; 43(Suppl S): 485-555
76. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. Circulation 1987; 76: 135-141.
77. 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.
78. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taraveila 0, Fartoukh M, Parent F et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998 ; 12 : 265-270.
79. 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.
80. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. N Engl J Med 1992;327:76 – 81.
81. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;111:3105 – 3111.

82. Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. Clin Chest Med 2001 ; 22 : 517-527.
83. Channick R, Williamson IL. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Cardiol Clin 2004a; 22: 441-452.
84. 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 : 580-587.
85. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004b; 43(Suppl 5): 62S-67S.
86. Bosentan, RCP
87. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
88. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet 2001;358:1119–1123.
89. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896 – 903.
90. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004;24:353 – 359.
91. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093–2100.
92. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114: 48–54.
93. http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Thelin-R-sitaxentan-retrait-mondial-du-marche-Communique
94. Sitaxentan, RCP
95. Barst RJ, Langleben 0, Badesch DB et anreatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. JAm Coll Cardiol 2006; 47: 2049-2056.
96. Ambrisentan, RCP
97. Macitentan, RCP
98. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369:809 – 818.
99. Sildénafil, RCP
100. Avis de la Commission de la Transparence du 21 juillet 2010 Adcirca®
101. Tadalafil, RCP
102. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009;119:2894–2903.
103. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1723 – 1729.
104. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214–221.
105. Avis de la Commission de la transparence du 13 juillet 2014
106. Riociguat, RCP
107. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:330–340.
108. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. Eur Respir J 2015;45: 1314 – 1322.
109. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 1496-502.
110. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 2119-25.

111. FlOLAN® et VELETRI®, RCP
112. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112:485–491.
113. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jo ¨bsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296–302.
114. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425–434.
115. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract Suppl 2008;160:5–9.
116. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subias PE, Galie N, Pfister T, Lemarie ´ JC, Simonneau G. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Am Heart J 2014;167:210–217.
117. Tréprostinil, RCP
118. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800 – 804.
119. Iloprost, RCP
120. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322-329
121. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347:322–329.
122. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1257–1263.
123. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006;4:691–694.
124. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pul- monary hypertension. Heart 1998;80:151–155.
125. http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-leve-sa-recommandation-de-ne-pas-initier-de-nouveaux-traitements-avec-la-specialite-Uptravi-selexipag-Point-d-Information
126. Selexipag, RCP
127. Galie N, Manes A New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? J Am Coll Cardiol 2013;62:1101–1102.
128. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). J Am Coll Cardiol 2013;62: 1092 – 1100.
129. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkotter T et al. Goal-orientated treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respirat J 2005; 26: 858-863.
130. Galiè N at al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015 ; 373 :834-844
131. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. Circulation 1995 ; 91 : 2028-2035.
132. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, Kashani IA, Shaughnessy RD, Channick RN et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1999 ; 84 : 682-686.
133. Rubin LJ, Diagnosis and management of pulmonary hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126:7s-10s.
134. Sandoval J, Rothman A, Pulido T, Atrial septostomy for pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001 ; 22 : 547-560.

135. Roskovec A, Motanes P, Oakley C. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. Br Heart J 1986 ; 55 : 449-458.
136. Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, Walling AD, Brown RW, Bailey SR et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Chest 1990 ; 98 : 1107-1115.
137. Pielsticker EJ, Martinez H, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. J Heart Lung Transplant 2001 ; 20 : 1297-1304.
138. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 209-217 ; discussion 217-219.
139. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock IL, Billingham ME, Oyer PE et al. Heart-lung transplantation : successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl I Med 1982 ; 306 : 557-564.
140. Hosenpud JD, Bennett LE. Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. J Heart Lung Transplant 2001 ; 20 : 805-815.
141. Rubin L.J. Pulmonary arterial hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:111-115.
142. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40: 780 – 788.
143. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589–596.
144. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. Chest 2013;144:160–168.
145. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. J Am Soc Echocardiogr 2010;23: 943 – 953.
146. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. Circulation 2013;128:2005 – 2015.
147. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012;60:1192–1201.
148. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation 2012;126:349–356.
149. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest 2013;143: 315 – 323.
150. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013;167:1193–1198.
151. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. FASEB J 2005;19: 1175 – 1177.
152. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoeper MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1414–1418.
153. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoeper MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. Circulation 2004;109:172 – 177.
154. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2005;128:2355–2362.
155. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoeper MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2010;31:2291–2300.
156. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. Chest 2001;120: 1562 – 1569.
157. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;53: 1211 – 1218.

158. Balabanian K, Foussat A, Dorfmuller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol AC, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1419–1425.
159. Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:534–539.
160. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1628 – 1631.
161. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000;102:865 – 870.
162. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, at 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 – 492.
163. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoeper MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Chest 2011;139:1010–1017.
164. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008;32:503 – 512.
165. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589–596.
166. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008;32:503 – 512.
167. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40: 780 – 788.
168. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010;122:164–172.
169. .Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012;60:1192–1201.
170. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation 2012;126:349–356.
171. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest 2013;143: 315 – 323.
172. Galie N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62(Suppl):D60 – D72.
173. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. Clin Chest Med 2001;22:451–458.
174. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998;12:1446 – 1449.
175. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:929 – 933.
176. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Gru ¨nig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). Circulation 2014;129:57-65
177. Galie N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. Eur Heart J 2014;35:10.

178. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Am J Respir Crit Care Med 2014;189:A2464.
179. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001;111:577.
180. 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.
181. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386–1391.
182. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. Rheumatology (Oxford) 2014;53:285 – 292.
183. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2006;48:356–365.
184. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol 2011;58:300–309.
185. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, Budts W. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. Eur Heart J 2011;32:2790–2799.
186. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J 2012;40:881–885.
187. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. Obstet Gynecol 2005;106:1206 – 1210.
188. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jaïs X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. Anesthesiology 2005;102:1133–1137.
189. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, 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 arterial hypertension. J Fam Plann Reprod Health Care 2006;32:75–81.
190. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser 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.
191. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera` JA, Hassoun PM, Halank M, Jaïs X, Nickel N, Hoeper MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. Eur Respir J 2013;41:1302 – 1307.
192. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser 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.
193. Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, Humbert M. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. Eur Respir J 2012;39:1534–1535.
194. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryftenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. Eur Respir Rev 2013;22:535–542.
195. Vivre avec l'HTAP : Outils de dialogue pour les patients
196. Vivre avec l'HTAP : Outils de dialogue pour les aidants
197. Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998
198. World Health Organization, Centre for Health Development. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Kobe: WHO; 2004
199. Compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. World Health Organization. Skills for health. Geneva : WHO ; 2003

ANNEXES

Annexe 1. Outil de dialogue pour les patients

OUTILS de DIALOGUE avec les PATIENTS

INSTRUCTIONS

L'objectif de cet Outil de dialogue est de vous aider à rassembler vos réflexions et vos sentiments, de telle sorte que vous puissiez ensuite en discuter avec votre médecin, les autres professionnels, votre aidant, vos proches, ainsi que les membres et l'équipe de votre association de patients.

Il n'y a pas de réponse juste ou fausse, et vous n'êtes pas tenu de répondre à toutes les questions. Si vous avez besoin de faire une pause pendant que vous répondez aux questions, n'hésitez pas. Vous pourrez recommencer à remplir le questionnaire lorsque vous serez prêt.

Vous pourrez apporter l'Outil de dialogue rempli lorsque vous rencontrerez votre infirmière, votre médecin ou votre association de patients afin de vous aider dans vos discussions.

L'HTAP A-T-ELLE EU UN IMPACT NÉGATIF SUR LES ACTIVITÉS ET LES ASPECTS DE VOTRE VIE ?

Q1

Veuillez cocher les cases qui vous correspondent.

Dans la mesure où votre expérience sur ces sujets peut évoluer, nous vous recommandons de continuer à évaluer et à enregistrer les différentes manières dont la maladie vous affecte (en utilisant un nouvel exemplaire de l'Outil de dialogue).

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ACTIVITÉS / ASPECTS DE VOTRE VIE	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
S'habiller, prendre une douche	☐	☐	☐	☐	☐
Marcher sur une courte distance, monter des escaliers	☐	☐	☐	☐	☐
Activités de loisirs et culturelles, notamment aller au cinéma, au musée, etc.	☐	☐	☐	☐	☐
Assumer les travaux domestiques / les tâches ménagères / la cuisine	☐	☐	☐	☐	☐
Rendre visite à des proches / à des amis, socialisation	☐	☐	☐	☐	☐
Jouer avec mes enfants / petits-enfants / les aider à faire leurs devoirs	☐	☐	☐	☐	☐
Remplir le rôle de conjoint / partenaire dans ma relation personnelle	☐	☐	☐	☐	☐
Avoir une pleine intimité avec mon conjoint / partenaire	☐	☐	☐	☐	☐
Les relations sexuelles	☐	☐	☐	☐	☐
(Le cas échéant) En tant que femme, je crains d'être enceinte	☐	☐	☐	☐	☐
Aller faire les courses, par exemple acheter de la nourriture	☐	☐	☐	☐	☐
Voyager / aller en vacances	☐	☐	☐	☐	☐
Exercice physique	☐	☐	☐	☐	☐
Être en mesure de continuer à pratiquer mes hobbies	☐	☐	☐	☐	☐
Pratiquer ma religion / mon activité spirituelle comme à l'accoutumée	☐	☐	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si vous pensez que votre HTAP a exercé un impact négatif, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Associaion de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q2

VOTRE CAPACITÉ À TRAVAILLER A-T-ELLE ÉTÉ INFLUENCÉE NÉGATIVEMENT DEPUIS LE DIAGNOSTIC ?

À nouveau, votre expérience sur ces sujets pouvant évoluer, nous vous recommandons de continuer à évaluer et à enregistrer les différentes manières dont la maladie vous affecte (en utilisant un nouvel exemplaire de l'Outil de dialogue).

IMPACT SUR VOTRE CAPACITÉ À TRAVAILLER	VEUILLEZ COCHER LA CAS CORRESPONDANTE
Oui, totalement	☐
Oui, partiellement	☐
Non, mais mes conditions de travail / mon activité professionnelle ont changé	☐
Non	☐
Sans objet, dans la mesure où je ne travaillais pas avant le diagnostic d'HTAP	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Associaion de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q3

VOUS ÊTES-VOUS SENTI(E) ISOLÉ(E) À CAUSE DE L'HTAP ?

Veuillez cocher les cases qui vous correspondent.

Si c'est le cas, cette section vous aidera à en déterminer les raisons. À nouveau, surveiller en permanence ces sentiments peut vous aider à éviter qu'ils ne vous échappent.
Date à laquelle l'outil a été rempli :

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ACTIVITÉS / ASPECTS DE VOTRE VIE	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
Manque de compréhension de la part :	☐	☐	☐	☐	☐
Des amis / des collègues	☐	☐	☐	☐	☐
Du partenaire / du conjoint	☐	☐	☐	☐	☐
Des membres de ma famille	☐	☐	☐	☐	☐
Des enfants / des petits-enfants	☐	☐	☐	☐	☐
De la société / de la communauté au sens large	☐	☐	☐	☐	☐
Manque d'empathie / de compassion envers mon HTAP	☐	☐	☐	☐	☐
Je trouve qu'il est difficile de partager mon expérience avec d'autres patients	☐	☐	☐	☐	☐
Je trouve qu'il est difficile de partager mon expérience avec des spécialistes de l'HTAP ou des infirmières	☐	☐	☐	☐	☐
Je trouve qu'il est difficile de m'exprimer efficacement	☐	☐	☐	☐	☐
Le fait que cette maladie n'est pas « visible »	☐	☐	☐	☐	☐
Il existe une confusion fréquente avec une simple hypertension artérielle	☐	☐	☐	☐	☐
Autre, veuillez préciser :	☐	☐	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si vous avez ressenti un sentiment d'isolement, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Associaion de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q4

AU COURS DU DERNIER MOIS, AVEZ-VOUS RESSENTI L'UNE DES ÉMOTIONS SUIVANTES ?
Veuillez cocher les cases qui vous correspondent.

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ÉMOTIONS	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
Sentiment d'être diminué / sentiment d'être sans valeur / peu de plaisir à faire des activités que j'appréciais autrefois	☐	☐	☐	☐	☐
Craintif / effrayé en permanence	☐	☐	☐	☐	☐
Sentiment de colère / de frustration / d'incompréhension	☐	☐	☐	☐	☐
Peu d'estime de soi / peu de confiance en soi	☐	☐	☐	☐	☐
Peur de quitter le domicile / pas de volonté de socialiser	☐	☐	☐	☐	☐
Sentiment de culpabilité / de gêne / de désespoir	☐	☐	☐	☐	☐
Perte de la libido / perte d'intérêt pour la sexualité	☐	☐	☐	☐	☐
Perte d'appétit / suralimentation	☐	☐	☐	☐	☐
Troubles du sommeil	☐	☐	☐	☐	☐
Manque de concentration / difficultés à mémoriser les choses / paroles et pensées plus lentes que d'habitude	☐	☐	☐	☐	☐
Remuant / agité / stressé	☐	☐	☐	☐	☐
Difficulté à avoir des sentiments positifs ou satisfaisants vis-à-vis de moi-même	☐	☐	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si vous avez ressenti l'une de ses émotions, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Associaion de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q5

SUR QUEL SUJET SOUHAITERIEZ-VOUS RECEVOIR PLUS D'INFORMATIONS ?
Veuillez cocher les cases qui vous correspondent.

Date à laquelle l'outil a été rempli :

SUJETS D'INFORMATIONS	OUI, MAINTENANT	OUI, PLUS TARD	NON
Ma maladie (symptômes, pronostic)	☐	☐	☐
Spécialistes et médecins expérimentés dans les soins de l'HTAP	☐	☐	☐
Options thérapeutiques / médicaments utilisés dans le traitement de l'HTAP	☐	☐	☐
Les rendez-vous de suivi et de contrôle, notamment les programmes et les objectifs de ces rendez-vous	☐	☐	☐
Avoir un emploi tout en étant atteint d'HTAP	☐	☐	☐
Conséquences financières de la maladie	☐	☐	☐
Conséquences administratives de la maladie (indemnisations dues au handicap, couverture de l'assurance, financement des trajets pour les rendez-vous à l'hôpital)	☐	☐	☐
Changement du rôle au sein de la famille ou du couple	☐	☐	☐
Risque de dépression et d'anxiété et autres conséquences émotionnelles	☐	☐	☐
Conséquences éventuelles sur les relations sexuelles	☐	☐	☐
Trajets (trucs et astuces sur la manière de rendre les voyages possibles, notamment les problèmes d'assurance des voyages)	☐	☐	☐
Témoignages et histoires de patients	☐	☐	☐
Contact avec les associations de patients	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Associaion de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Annexe 2. Outil de dialogue pour les aidants

OUTILS de DIALOGUE avec les AIDANTS

INSTRUCTIONS

L'objectif de cet Outil de dialogue est de vous aider à rassembler vos réflexions et vos sentiments, de telle sorte que vous puissiez y réfléchir puis en discuter avec les médecins, les autres professionnels, vos proches, les membres et l'équipe de votre association et, le cas échéant, avec la personne atteinte d'HTAP dont vous assurez les soins.

Il n'y a pas de réponse juste ou fausse, et vous n'êtes pas tenu de répondre à toutes les questions. Si vous avez besoin de faire une pause, n'hésitez pas à prendre un peu de recul et à recommencer à remplir le questionnaire lorsque vous serez prêt.

Vous pourrez apporter l'Outil de dialogue rempli lorsque vous rencontrerez les infirmières, les médecins ou votre association de patients afin de vous aider dans vos discussions.

CETTE QUESTION CONCERNE LES CHANGEMENTS DE VOTRE VIE QUOTIDIENNE APRÈS QU'UN DIAGNOSTIC D'HTAP A ÉTÉ POSÉ CHEZ LA PERSONNE DONT VOUS VOUS OCCUPEZ.

Q1

Veuillez cocher les cases qui vous correspondent.

Dans la mesure où votre expérience sur ces sujets peut évoluer, nous vous recommandons de continuer à évaluer et à enregistrer les différentes manières dont la maladie vous affecte (en utilisant un nouvel exemplaire de l'Outil de dialogue).

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ACTIVITÉS / ASPECTS DE VOTRE VIE	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
J'ai besoin d'apporter des changements dans ma vie quotidienne	☐	☐	☐	☐	☐
Je participe davantage aux tâches ménagères / je fais plus souvent les courses	☐	☐	☐	☐	☐
Je m'occupe davantage de notre (nos) enfant(s) (le cas échéant)	☐	☐	☐	☐	☐
Je suis plus organisé(e) / je m'occupe davantage de l'organisation de sa vie quotidienne / je participe davantage aux tâches que mon proche avait l'habitude d'assumer	☐	☐	☐	☐	☐
J'organise notre vie de famille autour de ses besoins	☐	☐	☐	☐	☐
Je me sens épuisé(e) plus souvent (à cause des responsabilités supplémentaires)	☐	☐	☐	☐	☐
Je participe à l'administration du traitement de l'HTAP	☐	☐	☐	☐	☐
Autres, veuillez préciser :	☐	☐	☐	☐	☐

Si vous pensez avoir apporté des changements à votre vie quotidienne, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

17

Q2

VOTRE CAPACITÉ À TRAVAILLER A-T-ELLE ÉTÉ INFLUENCÉE NÉGATIVEMENT APRÈS QU'UN DIAGNOSTIC D'HTAP A ÉTÉ POSÉ CHEZ LA PERSONNE DONT VOUS VOUS OCCUPEZ ?

À nouveau, votre expérience sur ces sujets pouvant évoluer, nous vous recommandons de continuer à évaluer et à enregistrer les différentes manières dont la maladie vous affecte (en utilisant un nouvel exemplaire de l'Outil de dialogue).

Date à laquelle l'outil a été rempli :

IMPACT SUR VOTRE CAPACITÉ À TRAVAILLER	VEUILLEZ COCHER LA CAS CORRESPONDANTE
Oui, totalement	☐
Oui, partiellement	☐
Non, mais mes conditions de travail / mon activité professionnelle ont changé	☐
Non	☐
Sans objet, dans la mesure où je ne travaillais pas avant le diagnostic d'HTAP de mon proche	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment _____
- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

Q3

LES PERSONNES QUI PRENNENT SOIN DE QUELQU'UN D'AUTRE RESSENTENT SOUVENT UN CERTAIN NOMBRE D'ÉMOTIONS. AU COURS DU MOIS DERNIER, AVEZ-VOUS RESSENTI L'UNE DES ÉMOTIONS SUIVANTES ?

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ÉMOTIONS	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
Je me sens stressé d'avoir à m'occuper de mon proche et d'essayer d'assumer d'autres responsabilités envers ma famille ou mon travail	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que la personne dont je m'occupe demande davantage d'aide qu'elle n'en a besoin / je sens que la personne dont je m'occupe dépend de moi de façon excessive	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que je n'ai pas assez de temps pour moi à cause du temps que je passe avec la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je me sens en colère / tendu lorsque je suis auprès de la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que la personne dont je m'occupe affecte négativement ma relation avec les autres membres de la famille ou avec mes amis / je sens que les soins que je donne à mon proche me laissent moins de temps avec mes enfants ou mes petits-enfants (le cas échéant)	☐	☐	☐	☐	☐
J'ai peur de ce que réserve le futur à la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que ma santé a souffert à cause des soins que je prodigue à la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que je n'ai pas autant de vie privée que je le souhaiterais à cause de la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que je suis incapable de m'occuper de mon proche plus longtemps	☐	☐	☐	☐	☐
Je sens que je perds le contrôle de ma vie depuis la maladie de mon proche	☐	☐	☐	☐	☐

Si vous avez ressenti un sentiment d'isolement, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment _____
- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

Suite page 20

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q3 LES PERSONNES QUI PRENNENT SOIN DE QUELQU'UN D'AUTRE RESSENTENT SOUVENT UN CERTAIN NOMBRE D'ÉMOTIONS. AU COURS DU MOIS DERNIER, AVEZ-VOUS RESSENTI L'UNE DES ÉMOTIONS SUIVANTES ?

Date à laquelle l'outil a été rempli :

ÉMOTIONS	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
Je souhaiterais confier les soins de mon proche à quelqu'un d'autre / je sens que je n'ai pas d'autre choix que de m'occuper de mon proche	☐	☐	☐	☐	☐
J'ai des doutes sur ce qu'il faut faire pour la personne dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Je pense que je devrais faire davantage pour mon proche / je me sens coupable, car je pourrais faire plus pour mon proche / je sens que je pourrais faire un meilleur travail dans les soins de mon proche	☐	☐	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

A Y A-T-IL EU UNE RÉDUCTION GLOBALE DE VOS RELATIONS SEXUELLES DEPUIS QU'UN DIAGNOSTIC D'HTAP A ÉTÉ POSÉ CHEZ LA PERSONNE DONT VOUS VOUS OCCUPEZ ?

Q4

Date à laquelle l'outil a été rempli :

RÉPONSE UNIQUE		
Oui	☐	Allez à la question **Q4b**. Peut-être préférez-vous discuter de cela avec votre spécialiste de l'HTAP ou un autre professionnel de santé.
Non	☐	Allez à la question Q5
Je préférerais ne pas répondre à cette question	☐	Allez à la question Q5

B D'APRÈS VOUS, QUELLES EN SONT LES RAISONS ? PLUSIEURS RÉPONSES SONT POSSIBLES. COCHEZ TOUTES LES CASES CORRESPONDANTES.

Date à laquelle l'outil a été rempli :

RAISONS POSSIBLES	OUI	NON
Mon conjoint a peu d'estime de soi / une image corporelle négative	☐	☐
J'ai peur de rendre mon conjoint encore plus malade	☐	☐
Il ou elle n'en a plus la capacité physique à cause de l'HTAP	☐	☐
J'ai perdu tout intérêt depuis le diagnostic de l'HTAP	☐	☐
Mon conjoint a perdu tout intérêt depuis qu'une HTAP a été diagnostiquée	☐	☐
Crainte d'une grossesse	☐	☐
Présence d'une ou plusieurs maladies ou affections graves en plus de l'HTAP	☐	☐
Autre, veuillez préciser :	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

** Si vous ne savez pas si vous pouvez contacter certains des professionnels suggérés pour obtenir leur aide, demandez à votre médecin de famille ou votre généraliste à quelle personne il serait le plus approprié de s'adresser.*

Q5 AVEZ-VOUS RESSENTI UN CHANGEMENT DE VOTRE INTIMITÉ AVEC VOTRE CONJOINT DEPUIS QU'UNE HTAP A ÉTÉ DIAGNOSTIQUÉE ?

Date à laquelle l'outil a été rempli :

RAISONS POSSIBLES	OUI	NON
Je me sens moins proche de mon conjoint	☐	☐
J'essaie de montrer mon affection par d'autres moyens	☐	☐
Je pense que mon conjoint me voit plus comme un aidant que comme un(e) amant(e)	☐	☐
Je ne suis pas préoccupé(e) par la diminution des relations sexuelles et nous en avons discuté	☐	☐
Je souhaiterais trouver d'autres moyens pour montrer mon affection (baisers, câlins, etc.)	☐	☐
Autre, veuillez préciser :	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

Q6 VOUS ÊTES-VOUS SENTI(E) ISOLÉ(E) PENDANT QUE VOUS PRODIGUIEZ DES SOINS À UNE AUTRE PERSONNE ATTEINTE D'HTAP ? SI C'EST LE CAS, CETTE SECTION VOUS AIDERA À EN DÉTERMINER LES RAISONS.

Si c'est le cas, cette section vous aidera à en déterminer les raisons. À nouveau, surveiller en permanence ces sentiments peut vous aider à éviter qu'ils ne vous échappent

Date à laquelle l'outil a été rempli :

RAISON DES SENTIMENTS D'ISOLEMENT	JAMAIS	RAREMENT	PARFOIS	SOUVENT	TRÈS SOUVENT
Absence de compréhension de la maladie par la personne atteinte d'HTAP dont je m'occupe	☐	☐	☐	☐	☐
Absence de compréhension de la maladie par mes / nos amis / collègues / famille / enfants / petits-enfants	☐	☐	☐	☐	☐
Absence de compréhension de la maladie plus globalement par la société ou la communauté	☐	☐	☐	☐	☐
Mon manque d'empathie ou de compassion envers l'affection (HTAP) dont souffre mon proche	☐	☐	☐	☐	☐
Il est difficile de partager mon/notre expérience avec d'autres	☐	☐	☐	☐	☐
Il est difficile de partager mon/notre expérience avec des spécialistes de l'HTAP / les infirmières	☐	☐	☐	☐	☐
Il est difficile pour moi de m'exprimer efficacement	☐	☐	☐	☐	☐
Le fait que cette maladie ne soit pas « visible » (c'est-à-dire, physiquement apparente pour les autres)	☐	☐	☐	☐	☐
Il existe une confusion fréquente avec une simple hypertension artérielle	☐	☐	☐	☐	☐
Autre, veuillez préciser :	☐	☐	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

Q7

AVEZ-VOUS RESSENTI UN CHANGEMENT DE VOTRE INTIMITÉ AVEC VOTRE CONJOINT DEPUIS QU'UNE HTAP A ÉTÉ DIAGNOSTIQUÉE ?

Date à laquelle l'outil a été rempli :

Si Oui, avec qui envisageriez-vous d'en discuter ? Plusieurs réponses peuvent être cochées ; veuillez indiquer toutes les réponses qui vous semblent pertinentes.

- ☐ Spécialiste de l'HTAP
- ☐ Autres spécialistes
- ☐ Médecin de famille / généraliste
- ☐ Conseil / Infirmière
- ☐ Association de patients
- ☐ Autres patients atteints d'HTAP
- ☐ Personne proche / Conjoint
- ☐ Famille / Amis
- ☐ Autres aidants
- ☐ Autres, notamment

_____

_____

_____

- ☐ Pas besoin, pas nécessaire

SUJETS D'INFORMATIONS	OUI, MAINTENANT	OUI, PLUS TARD	NON
La maladie (symptômes, pronostic)	☐	☐	☐
Spécialistes et médecins expérimentés dans les soins de l'HTAP	☐	☐	☐
Options thérapeutiques / médicaments utilisés dans le traitement de l'HTAP	☐	☐	☐
Les suivis, notamment les programmes et les objectifs	☐	☐	☐
Équilibrer mon travail et mon rôle en tant qu'aidant	☐	☐	☐
Conséquences financières de la maladie	☐	☐	☐
Conséquences administratives de la maladie (indemnisations dues au handicap, couverture de l'assurance, financement des trajets pour les rendez-vous à l'hôpital)	☐	☐	☐
Changement du rôle au sein de la famille ou du couple	☐	☐	☐
Risque de dépression et d'anxiété et autres conséquences émotionnelles	☐	☐	☐
Conséquences éventuelles sur les relations sexuelles	☐	☐	☐
Trajets (trucs et astuces sur la manière de rendre les voyages possibles)	☐	☐	☐
Témoignages et histoires de patients	☐	☐	☐
Contact avec les associations de patients	☐	☐	☐
Autres, veuillez préciser :	☐	☐	☐

Utilisez cet espace pour des commentaires supplémentaires

Annexe 3. Exemple de jeu éducatif proposé par le centre M3C au cours de la journée d'éducation thérapeutique des enfants traités pour une HTAP

L' information laisse le patient passif,
l' éducation le rend acteur

M3C

Objectifs du jeu éducatif M3C

Ce jeu doit être précédé d' une séance d' éducation thérapeutique afin de donner les capacités aux patients de répondre aux questions posées.

Il permet aux patients et à leurs familles de mieux connaître la maladie et leur apprend à réagir face à des situations de la vie courante (par exemple que faire en cas de diarrhée, de voyage à l' étranger ou quel sport est autorisé...).

Ainsi, le patient et sa famille sont acteurs dans la prise en charge de leur maladie, dans une ambiance compétitive mais conviviale.

Règles du jeu

- Prévoir une personne du corps médical ou paramédical pour animer la partie avec le plus d' entrain possible. Le reste de l' équipe d' éducation peut jouer avec les familles. Idéalement le nombre de joueurs est de 6 (minimum 2 joueurs).

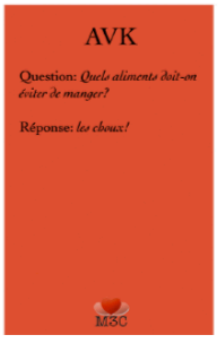
- Avant de commencer, chaque joueur choisit son pion et le positionne sur la case « départ ». Il reçoit 5 "points de vie" pour débuter.

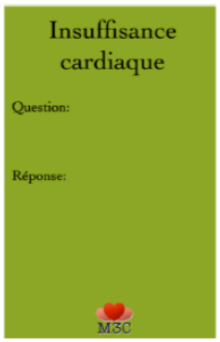
- Le joueur le plus jeune commence. Il lance le dé et avance son pion sur le plateau d' autant de cases que le lui indique le dé.

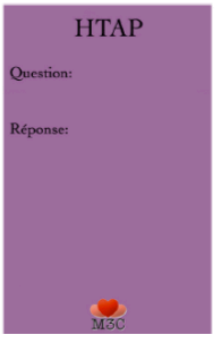
- L' animateur pose la question en priorité à l' enfant et s' il n' a pas la réponse, il interroge ses parents. Les questions commençant par « votre enfant » s' adressent aux parents. La réponse sera source de discussion avec l' ensemble des familles et du personnel.

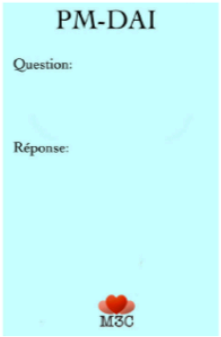
Jeu éducatif
Une mise en situation

Une boîte de jeu
Un plateau cartonné
4 lots de cartes « questions-réponse suggérée »
Une règle du jeu plastifiée
1 dé et 8 pions
80 points de vie









Règles du jeu

- Le patient reçoit :
- - **2** "points de vie" si la réponse est parfaite
- - **1** "point de vie" si la réponse est partielle ou très facile
- - **0** "point de vie" en cas de mauvaise réponse ou d' absence de réponse

- Idéalement, on peut modifier la question jusqu' à ce que l' enfant ou la famille trouve la réponse (encourager plutôt que décourager, tout le secret de ce jeu éducatif est là !)

- Les autres joueurs peuvent aider le joueur en difficulté mais aucun "point de vie" ne leur sera attribué.

Règles du jeu

- Le jeu s' arrête lorsqu' un joueur arrive à la fin du parcours ou plus tôt si besoin. Il n' est pas indispensable de compter les points de vie à la fin de la partie car il n' y a que des gagnants. En effet, toutes les familles vont acquérir de nouvelles compétences et ainsi mieux vivre avec la maladie.

- Le fait d' échanger autour de la maladie, et cela avec plusieurs familles, permet d' évaluer les connaissances de manière ludique et donne les compétences aux familles pour réagir face aux situations de la vie courante.

- Ce jeu éducatif a été conçu par le centre de référence M3C grâce à la participation de Fanny Bajolle, Dominique Lasne, Alice Maltret, Elisabeth Villain, Damien Bonnet, Radhia Cheurfi, Aurélie Grazioli, Maladon Traore, Christine Pagnon, Isabelle Szézépanski, Corinne Sanhes, Anne-Marie Luangpraseulth, Sabrina Pellegrin, Véronique Gorgerin, Patrick Souillard, Emmanuelle Rico Chastel et Cécile Jeannot.

Annexe 4. Coordonnées du centre de référence de l'HTAP en France

Coordonnées des centres de compétences
Kremlin-Bicêtre [PARIS ET PETITE COURONNE (75, 92)]

Hôpital Bicêtre
78 rue du Général Leclerc – 94275 LE KREMLIN BICETRE

Gérald Simonneau	*Pneumologie*	01 45 21 79 72	gerald.simonneau@bct.aphp.fr
Marc Humbert	*Pneumologie*	01 45 21 79 72	marc.humbert@bct.aphp.fr
Olivier Sitbon	*Pneumologie*	01 45 21 79 72	olivier.sitbon@u-psud.fr
Xavier Jais	*Pneumologie*	01 45 21 79 76	xavier.jais@bct.aphp.fr
David Montani	*Pneumologie*	01 45 21 79 76	david.montani@u-psud.fr
Laurent Savale	*Pneumologie*	01 45 21 79 72	laurent.savale@bct.aphp.fr
Florence Parent	*Pneumologie*	01 45 21 79 72	florence.parent@bct.aphp.fr
Sophie Bulifon	*Pneumologie*	01 45 21 25 33	sophie.bulifon@bct.aphp.fr
Laurence Rottat	*Gestionnaire base de données*	01 45 21 79 25	laurence.rottat@bct.aphp.fr
Barbara Girerd	*Conseillère en génétique*	01 45 21 79 24	barbara.girerd19@gmail.fr
Loic Guillevin	*Médecine Interne – Cochin*	01 58 41 41 41	loic.guillevin@cch.aphp.fr
Luc Mouthon	*Médecine Interne – Cochin*		luc.mouthon@cch.aphp.fr
Alice Berezne	*Médecine Interne – Cochin*		alice.berezne@cch.aphp.fr
Damien Bonnet	*Cardio-Pédiatrie Necker*	01 44 49 40 00	damien.bonnet@nck.aphp.fr
Laurence Iserin	*Cardiologie – HEGP*	01 56 09 20 00	laurence.iserin@egp.aphp.fr
Olivier Sanchez	*Pneumologie – HEGP*		olivier.sanchez@egp.aphp.fr
Guy Meyer	*Pneumologie – HEGP*		guy.meyer@egp.aphp.fr
Hervé Mal	*Pneumologie – Bichat*	01 40 25 80 80	herve.mal@bch.aphp.fr

Annexe 5. Coordonnées des centres de compétence de l'HTAP en France

Coordonnées des centres de compétences
Reims [MARNE (51)]

Hôpital Robert Debré – CHU REIMS
Rue du Général Koenig – 51092 REIMS Cedex

Roland Jaussaud	*Médecine Interne*	03 26 78 71 92	rjaussaud@chu-reims.fr
Damien Metz	*Cardiologie*	03 26 78 71 48	dmetz@chu-reims.fr
Sophie Tassan-Mangina	*Cardiologie*	03 26 78 71 49	stassanmangina@chu-reims.fr
Frédéric Torossian	*Cardiologie*	03 26 78 91 45	ftorossian@chu-reims.fr
Amélie Servettaz	*Médecine Interne*	03 26 78 71 92	aservettaz@chu-reims.fr

American Memorial Hospital
47 rue Cognacq Jay – 51092 REIMS Cedex

Pierre Mauran	*Cardio-Pédiatrie*	03 26 78 37 69	pmauran@chu-reims.fr
Patrice Morville	*Cardio-Pédiatrie*		pmorville@chu-reims.fr

Coordonnées des centres de compétences
Lille [NORD (59)]

Hôpital Claude Huriez
Rue Michel Polonovski – 59037 LILLE Cedex

Eric Hachulla	*Médecine Interne*	03 20 44 42 96	ehachulla@chru-lille.fr
David Launay	*Médecine Interne*	03 20 44 42 95	d-launay@chru-lille.fr

Hôpital Calmette
Bd du Pr Jules Leclercq – 59037 LILLE Cedex

Jean-François Bervar	*Pneumologie*	03 20 44 59 62	j-bervar@chru-lille.fr

Hôpital Cardiologique
Bd du Pr Jules Leclercq – 59037 LILLE Cedex

Pascal de Groote	*Cardiologie*	03 20 44 50 45	pascal.degroote@chru-lille.fr
Nicolas Lamblin	*Cardiologie*	03 20 44 50 45	n-lamblin@chru-lille.fr
François Godart	*Cardio-Pédiatrie*	03 20 44 53 69	f-godart@chru-lille.fr
Marie Fertin	*Cardiologie*	03 20 44 50 45	marie.fertin@chru-lille.fr

Coordonnées des centres de compétences
Rouen [SEINE-MARITIME (76)]

Hôpital de Bois Guillaume _ CHU Hôpitaux de Rouen

76031 ROUEN Cedex

Catherine Viacroze	*Pneumologie*	02 32 88 90 83	catherine.viacroze@chu-rouen.fr

Hôpital Charles Nicolle

76031 ROUEN Cedex

Fabrice Bauer	*Cardiologie*	02 32 88 82 32	fabrice.bauer@chu-rouen.fr
Stéphane Dominique	*Pneumologie*	02 32 88 82 47	stephane.dominique@chu-rouen.fr
Bouchra Lamia	*Pneumologie*		bouchra.lamia@chu-rouen.fr
Jean-François Muir	*Pneumologie*		jean-francois.muir@chu-rouen.fr
Arnaud Gay	*Chirurgie cardiaque*		arnaud.gay@chu-rouen.fr
Isabelle Durand	*Cardio-Pédiatrie*		isabelle.durant@chu-rouen.fr
Elise Barre	*Cardio-Pédiatrie*		elise.barre@chu-rouen.fr

Coordonnées des centres de compétences
Caen [CALVADOS (14)]

Hôpital Côte de Nacre

Avenue de la Côte de Nacre – 14033 CAEN Cedex 5

Emmanuel Bergot	*Pneumologie*	02 31 06 46 77	bergot-e@chu-caen.fr
Gérald Zalcman	*Pneumologie*	02 31 06 46 77	zalcman-g@chu-caen.fr
Pascale Maragnes	*Cardio-Pédiatrie*	02 31 06 49 01	maragnes-p@chu-caen.fr
Eric Saloux	*Cardiologie*		saloux-e@chu-caen.fr
Rémi Sabatier	*Cardiologie*		sabatier-r@chu-caen.fr
Thérèse Lognone	*Cardiologie*		lognone-t@chu-caen.fr
Gilles Grollier	*Cardiologie*		grollier-g@chu-caen.fr
Romain Magnier	*Pneumologie*		magnier-r@chu-caen.fr
Fabien Labombarda	*Cardiologie*		labombarda-f@chu-caen.fr

Coordonnées des centres de compétences
Brest [FINISTERE (29)]

Hôpital de la Cavale Blanche

Bd Tanguy Prigent – 29609 BREST Cedex 2

Irène Frachon	*Pneumologie*	02 98 14 50 13 02 98 34 78 26	irene.frachon@chu-brest.fr
Yannick Jobic	*Cardiologie*	02 98 34 78 26	yannick.jobic@chu-brest.fr
Francis Couturaud	*Pneumologie*		francis.couturaud@chu-brest.fr
Christophe Leroyer	*Pneumologie*		christophe.leroyer@chu-brest.fr
Christophe Gut-Gobert	*Pneumologie*		christophe.gut-gobert@chu-brest.fr
Yves Etienne	*Cardiologie*		yves.etienne@chu-brest.fr

Coordonnées des centres de compétences
Rennes [ILLE-ET-VILAINE (35)]

CHU Pontchaillou

2 rue Henri Le Guilloux – 35033 RENNES cedex 09

Marcel Laurent	*Cardiologie*	02 99 28 25 17	marcel.laurent@chu-rennes.fr
Jean Marc Schleich	*Cardio-Pédiatrie*	02 99 28 25 17	jean-marc.schleich@chu-rennes.fr
Céline Chabanne	*Cardiologie*		celine.chabanne@chu-rennes.fr
Philippe Delaval	*Pneumologie*		philippe.delaval@chu-rennes.fr
Stéphane Jouneau	*Pneumologie*		stephane.jouneau@chu-rennes.fr
Adeline Basquin	*Cardio-Pédiatrie*		adeline.basquin@chu-rennes.fr

Hôpital Sud
16 boulevard de Bulgarie – 35000 RENNES

Patrick Jego	*Médecine Interne*	02 99 26 71 28	patrick.jego@chu-rennes.fr

Coordonnées des centres de compétences
Nantes [LOIRE-ATLANTIQUE (44)]

Hôpital Laënnec – CHU de Nantes

44093 NANTES Cedex

Alain Haloun	*Pneumologie*	02 40 16 52 35	alain.haloun@chu-nantes.fr
Delphine Horeau-Langlard	*Pneumologie*	02 40 16 52 35	delphine.horeaulanglard@chu-nantes.fr
Isabelle Danner-Boucher	*Pneumologie*	02 40 16 52 35	isabelle.danner@chu-nantes.fr
Patrice Guerin	*Cardio-Pédiatrie*	02 40 16 55 89	patrice.guerin@chu-nantes.fr
Nicolas Piriou	*Cardiologie*	02 40 16 55 22	nicolas.piriou@chu-nantes.fr
Jean-Pierre Gueffet	*Cardiologie*	02 40 16 55 22	jeanpierre.gueffet@chu-nantes.fr

Coordonnées des centres de compétences
Nancy [MEURTHE-ET-MOSELLE (54)]

Hôpitaux de Brabois – CHU de Nancy

Rue du Morvan – 54511 VANDOEUVRE LES NANCY

François Chabot	*Pneumologie*	03 83 15 40 21	f.chabot@chu-nancy.fr
Ari Chaouat	*Pneumologie*	03 83 15 40 21	ari.chaouat@gmail.com
Emmanuel Gomez	*Pneumologie*	03 83 15 40 21	e.gomez@chu-nancy.fr
Anne Guillaumot	*Pneumologie*	03 83 15 40 21	a.guillaumot@chu-nancy.fr
Christine Suty-Selton	*Cardiologie*	03 83 15 32 49	c.suty-selton@chu-nancy.fr
Olivier Huttin	*Cardiologie*	03 83 15 32 49	o.huttin@chu-nancy.fr
François Marçon	*Cardio-Pédiatrie*	03 83 15 46 41	f.marcon@chu-nancy.fr
Anne Moulin-Zinsch	*Cardio-Pédiatrie*	03 83 15 46 41	a.moulin-zinsch@chu-nancy.fr

Coordonnées des centres de compétences
Strasbourg [BAS-RHIN (67)]

Nouvel Hôpital civil
1 place de l'Hôpital - 67000 STRASBOURG

Hôpital Hautepierre
1 avenue Molière - 67098 STRASBOURG Cedex 2

Matthieu Canuet	*Pneumologie*	03 69 55 06 46	matthieu.canuet@chru-strasbourg.fr
Romain Kessler	*Pneumologie*		romain.kessler@chru-strasbourg.fr
Irina Enache	*Pneumologie*		irina.enache@chru-strasbourg.fr
Annie Trinh	*Cardiologie*		annie.trinh@chru-strasbourg.fr
Céline Gronier	*Cardio-Pédiatrie*	03 88 34 23 23	gronierceline@orange.fr

Coordonnées des centres de compétences
Nice [ALPES-MARITIMES (06)]

Hôpital Pasteur - CHU de Nice
30 voie Romaine – 06002 NICE Cedex 1

Charles Hugo Marquette	*Pneumologie*	04 92 03 80 58	marquette.c@chu-nice.fr
Pierre Cerboni	*Cardiologie*	04 92 03 78 67	cerboni.p@chu-nice.fr
Emile Ferrari	*Cardiologie*	04 92 03 77 77	ferrari.e@chu-nice.fr
Sylvie Leroy	*Pneumologie*		leroy.s2@chu-nice.fr

Coordonnées des centres de compétences
Dijon [COTE-D'OR (21)] et Besançon* [DOUBS (25)]

Hôpital du Bocage
2 bd Maréchal de Lattre de Tassigny – 21079 DIJON Cedex

Philippe Camus	*Pneumologie*	03 80 29 37 72	ph.camus@chu-dijon.fr
Sabine Berthier	*Médecine Interne*	03 80 29 34 32	sabine.berthier@chu-dijon.fr
Jean-Christophe Eicher	*Cardiologie*	03 80 29 33 11	jean-christophe.eicher@chu-dijon.fr
Clio Camus	*Pneumologie*		clio.camus@chu-dijon.fr
Nicolas Beaudouin	*Pneumologie*		nicolas.beaudouin@chu-dijon.fr
Nicolas Favrolt	*Pneumologie*		nicolas.favrolt@chu-dijon.fr
Claudio Rabec	*Pneumologie*		claudio.rabec@chu-dijon.fr
Caroline Bonnet	*Pneumologie*		caroline.bonnet@chu-dijon.fr

Hôpital Jean Minjoz
Service de Pneumologie et d'Explorations Fonctionnelles - 25030 BESANÇON Cedex

Bruno Degano	*Pneumologie*	03 81 21 86 07	bruno.degano@univ-fcomte.fr

* Centre de compétences affilié à Dijon

Coordonnées des centres de compétences
Tours [INDRE-ET-LOIRE (37)]

CHU de Tours – Hôpital Bretonneau
2 bd Tonnellé – 37044 TOURS Cedex 1

Patrice Diot	*Pneumologie*	02 47 47 80 32	diot@med.univ-tours.fr
Pascal Magro	*Pneumologie*	02 47 47 98 33	magro@med.univ-tours.fr

Centre Pédiatrique Gatien de Clocheville
49 bd Béranger – 37044 TOURS Cedex

Alain Chantepie	*Cardio-Pédiatrie*	02 47 47 47 64	chantepie@med.univ-tours.fr

Coordonnées des centres de compétences
Poitiers [VIENNE (86)]

CHU - La Milétrie
2 rue de la Milétrie – 86021 POITIERS Cedex

Pascal Roblot	*Médecine Interne*	05 49 44 44 22	p.roblot@chu-poitiers.fr
Jean-Claude Meurice	*Pneumologie*	05 49 44 44 74	meurice@chu-poitiers.fr
Anne-Claire Simon	*Pneumologie*	05 49 44 44 74	anne-claire.simon@chu-poitiers.fr
Elise Antone	*Pneumologie*	05 49 44 44 74	elise.antone@chu-poitiers.fr

Coordonnées des centres de compétences
Limoges [HAUTE-VIENNE (87)]

Hôpital du Cluzeau
23 avenue Dominique Larrey – 87042 LIMOGES Cedex

Boris Melloni	*Pneumologie*	05 55 05 68 81	boris.melloni@unilim.fr

Hôpital de la Mère et de l'Enfant
8 avenue Dominique Larrey – 87042 LIMOGES Cedex

Philippe Brosset	*Cardio-Pédiatrie*	05 55 05 63 58	philippe.brosset@chu-limoges.fr

Hôpital Dupuytren
Avenue Martin Luther King – 87042 LIMOGES Cedex

François Vincent	*Pneumologie*	05 55 05 61 45	francois.vincent@unilim.fr
Claude Cassat	*Cardiologie*	05 55 05 63 10	claude.cassat@chu-limoges.fr
Anne-Laure Fauchais	*Médecine Interne*	05 55 05 65 03	anne-laure.fauchais@chu-limoges.fr

Coordonnées des centres de compétences
Toulouse [HAUTE-GARONNE (31)]

Hôpital Larrey
24 chemin de Pouvourville – TS A 30030 – 31059 TOULOUSE Cedex 9

Alain Didier	*Pneumologie*	05 67 77 18 50	didier.a@chu-toulouse.fr
Laurent Tetu	*Pneumologie*	05 67 77 18 39	tetu.l@chu-toulouse.fr
Grégoire Prévot	*Pneumologie*	05 67 77 16 19	prevot.g@chu-toulouse.fr
Nathalie Souletie	*Cardiologie*	05 67 77 20 30	souletie.n@chu-toulouse.fr
Daniel Adoue	*Médecine Interne*	05 67 77 90 33	adoue.d@chu-toulouse.fr

Hôpital des Enfants
330 avenue de Grande Bretagne – TS A 70034 – 31059 TOULOUSE Cedex 9

Philippe Acar	*Cardio-Pédiatrie*	05 34 55 85 96/97	acar.p@chu-toulouse.fr
Yves Dulac	*Cardio-Pédiatrie*		dulac.y@chu-toulouse.fr

Coordonnées des centres de compétences
Clermont-Ferrand [PUY-DE DOME (63)]

Hôpital Gabriel Montpied
58 rue Montalembert – 63003 CLERMONT FD Cedex 1

Claire Dauphin	*Cardiologie*	04 73 75 14 12	cdauphin@chu-clermontferrand.fr
Aimé Amonchot	*Cardiologie*	04 73 75 45 59	aamonchot@chu-clermontferrand.fr
Bernard Citron	*Cardiologie*		bcitron@chu-clermontferrand.fr
Denis Caillaud	*Pneumologie*	04 73 75 16 53	dcaillaud@chu-clermontferrand.fr
André Labbé	*Pneumo-Pédiatre*		alabbe@chu-clermontferrand.fr
Benoît Bœuf	*Réanimation Pédiatrique*		bboeuf@chu-clermontferrand.fr
Henry Boby	*Cardiologie*		hboby@chu-clermontferrand.fr

HGM St-Jacques
Place H. Dunant CLERMONT

Jean-René Lusson	*Cardiologie*		jrlusson@chu-clermontferrand.fr

Hôtel-Dieu
63058 CLERMONT FD Cedex 1

Marc Ruivard	*Médecine Interne*	04 73 75 00 85	mruivard@chu-clermontferrand.fr

Coordonnées des centres de compétences
Lyon [RHONE (69)]

Hôpital Louis Pradel

28 avenue Doyen Lépine – 69677 BRON Cedex

Jean-François Cordier	*Pneumologie*	04 72 35 72 69	jean-francois.cordier@chu-lyon.fr
Vincent Cottin	*Pneumologie*	04 72 35 70 72	vincent.cottin@chu-lyon.fr
Sylvie Di Filippo	*Cardio-Pédiatrie*	04 72 35 78 71	sylvie.di-filippo@chu-lyon.fr
Jean-François Mornex	*Pneumologie*		mornex@univ-lyon1.fr

Coordonnées des centres de compétences
Grenoble [ISERE (38)]

CHU de Grenoble

BP 217 – 38043 GRENOBLE Cedex 9

Christophe Pison	*Pneumologie*	06 83 31 97 81	cpinson@chu-grenoble.fr
Christel Saint Raymond	*Pneumologie*	04 76 76 87 32	csaint-raymond@chu-grenoble.fr
Boubou Camara	*Pneumologie*		bcamara@chu-grenoble.fr
Sébastien Quetant	*Pneumologie*		squetant@chu-grenoble.fr
Jean-Luc Cracowski	*INSERM, Cardiologue*	04 76 76 72 60	jean-luc.cracowski@ujf-grenoble.fr
Stéphanie Douchin	*Cardio-Pédiatrie*	04 76 76 67 53	sdouchin@chu-grenoble.fr
Gérard Blaysat	*Cardio-Pédiatrie*		gblaysat@chu-grenoble.fr
Hélène Bouvaist	*Cardiologie*		hbouvaist@chu-grenoble.fr
Stéphanie Marliere	*Cardiologie*		smarliere@chu-grenoble.fr
Carole Saunier	*Cardiologie*		csaunier@chu-grenoble.fr
Muriel Salvat	*Cardiologie*		msalvat@chu-grenoble.fr
Gérald Vanzetto	*Cardiologie*		gvanzetto@chu-grenoble.fr
Gilbert Ferretti	*Radiologie*		gferretti@chu-grenoble.fr
Pierrick Bedouch	*Pharmacien clinicien*		pbedouch@chu-grenoble.fr

Coordonnées des centres de compétences
Bordeaux [GIRONDE (33)]

Hôpital du Haut Levêque

1 avenue Magellan – 33604 PESSAC Cedex

Claire Dromer	*Pneumologie*	05 57 65 60 09	claire.dromer@chu-bordeaux.fr
Marc-Alain Billes	*Pneumologie*	05 57 65 68 85	marc-alain.billes@chu-bordeaux.fr
François Picard	*Cardiologie*	05 57 65 64 57	francois.picard@chu-bordeaux.fr
Jean-Benoit Thambo	*Cardio-Pédiatrie*	05 57 65 64 65	jean-benoit.thambo@chu-bordeaux.fr

Coordonnées des centres de compétences
Saint-Etienne [LOIRE (42)]

CHU de Saint-Etienne – Hôpital Nord

Avenue Albert Raimond – 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ

Laurent Bertoletti	*Médecine Interne*	04 77 12 77 70	laurent.bertoletti@chu-st-etienne.fr sec.medecine.therapeutique@chu-st-etienne.fr

Coordonnées des centres de compétences
Montpellier [HERAULT (34)]

Hôpital Arnaud de Villeneuve

371 avenue Doyen Gaston Giraud – 34295 MONTPELLIER Cedex 5

Arnaud Bourdin	*Pneumologie*	04 67 33 60 91	a-bourdin@chu-montpellier.fr
Michel Voisin	*Cardio-Pédiatrie*	04 67 33 66 32	m-voisin@chu-montpellier.fr
Catherine Sportouch-Dukhan	*Cardiologie*	04 67 33 61 82	c-sportouch_dukhan@chu-montpellier.fr
Pierre Fesler	*Médecine Interne*		p-fesler@chu-montpellier.fr
Pascal Amedro	*Cardio-Pédiatrie*		p-amedro@chu-montpellier.fr

Coordonnées des centres de compétences
Marseille [BOUCHES-DU RHONE (13)]

Hôpital de la Timone

264 rue Saint-Pierre – 13005 MARSEILLE Cedex 05

Gilbert Habib	*Cardiologie*	04 91 38 75 88	gilbert.habib@ap-hm.fr
Sébastien Renard	*Cardiologie*	04 91 38 75 88	sebastien.renard@ap-hm.fr
Alain Fraisse	*Cardio-Pédiatrie*	04 91 38 67 50	alain.fraisse@ap-hm.fr
Nicolas Michel	*Cardiologie*		nicolas.michel@ap-hm.fr
Carine Gomez	*Pneumologie*		carine.gomez@ap-hm.fr

Hôpital Nord – CHU de Marseille

13915 MARSEILLE Cedex 20

Martine Reynaud Gaubert	*Pneumologie*	04 91 96 61 29	martine.reynaud@ap-hm.fr
Berengère Coltey	*Pneumologie*		berengere.coltey@ap-hm.fr

Coordonnées des centres de compétences
DOM-TOM [REUNION et MARTINIQUE]

Groupe Hospitalier Sud Réunion

BP 350 – 97448 SAINT PIERRE Cedex

Patrice Poubeau	*Pneumologie*	002 62 35 91 75	patrice.poubeau@chr-reunion.fr
Fabrice Paganin	*Pneumologie*		fabrice.paganin@chr-reunion.fr
Eric Huchot	*Pneumologie*		eric.huchot@chr-reunion.fr
Olivier Geoffroy	*Cardiologie*		olivier.geoffroy@chr-reunion.fr
Christophe Jeannot	*Cardiologie*		christophe.jeannot@chr-reunion.fr

Hôpital Pierre Zobda-Quitman

BP 632 – 97261 FORT DE FRANCE Cedex

Jocelyn Inamo	*Cardiologie*	005 96 55 20 43	jocelyn.inamo@chu-fortdefrance.fr
Eric Charet	*Cardiologie*		eric.charet@chu-fortdefrance.fr
Christophe Deligny	*Médecine interne*		christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr
Mehdi Lebbadi	*Radiologie*		medhi.lebbadi@chu-fortdefrance.fr

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *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 respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

L'hypertension artérielle pulmonaire, ou HTAP, correspond à un groupe de maladies graves, d'évolution progressive, avec une mortalité élevée à court terme, caractérisées par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires, dont le symptôme principal est un essoufflement à l'effort. Selon la cause et la gravité, l'HTAP peut conduire à une tolérance à l'effort très nettement diminuée et mener à une insuffisance cardiaque droite. La définition hémodynamique de l'HTAP est fondée sur la mesure, par cathétérisme cardiaque droit, de la pression artérielle pulmonaire moyenne révélant une élévation de cette pression supérieure à 25 mmHg au repos.
Dans l'optique de se tenir au fait de l'actualité médicale, cette thèse a pour objectif de réaliser une synthèse des nouvelles recommandations de bonnes pratiques cliniques (RCP) élaborées par l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Respiratory Society (ERS).
En effet, en 2015, la mise en œuvre des nouvelles RCP a fait l'objet d'un article intitulé « Les *Nouvelles Recommandations de l'ESC/ERS pour le Diagnostic et le Traitement de l'Hypertension Pulmonaire* » publié le 15 Septembre 2015 dans l'*European Heart Journal*.
Ces nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'HTAP apportent plus de précisions dans la définition, la classification et le traitement de la maladie. Les lignes directrices, applicable par le clinicien, décrivent la marche à suivre en pratique lors de la suspicion d'une HTAP, du diagnostic au traitement.
Une meilleure compréhension de la physiopathologie de I'HTAP a permis au fil du temps d'en modifier l'approche thérapeutique, en passant progressivement de traitements à visée essentiellement vasodilatatrice (inhibiteurs calciques) à l'évaluation de drogues inhibant la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires (dérivés de la prostacycline, antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5). Plus récemment, ces dernières années ont vu naitre deux nouvelles classes thérapeutiques : les stimulateurs de la guanylate cyclase et les agonistes du récepteur de la prostacycline.
De plus, cette maladie nécessite une prise en charge spécialisée, basée entre autres sur des mesures pragmatiques à adopter au quotidien, une approche psychologique adaptée et l'existence de programmes d'éducations thérapeutiques. Cette prise en charge particulière est actuellement bien structurée en France au sein du réseau HTAP et des centres de référence.

Mots-clés : Hypertension artérielle pulmonaire, physiopathologie, diagnostic, cathétérisme cardiaque droit, KTD, vasoréactivité, test de marche des 6 minutes, TM6, classification clinique OMS, classification fonctionnelle NHYA, WHO-FC, traitements, thérapeutiques, Antagonistes des récepteurs à l'endothéline, ARE, inhibiteurs de la PDE5, analogues de la prostacycline, recommandations, RCP, guidelines, éducation thérapeutique, ETP, réseau HTAP, centre de référence, centres de compétence.