

# SSHP Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

## Sommaire

Thème principal: Pathogenèse de l'hypertension pulmonaire – mise à jour

Vasoconstriction.....	1
Microthrombose.....	2
Remodelage.....	2

## Editorial

Chères et chers collègues,

C'est avec joie que nous nous remémorons le 6ème Congrès international de la SSHP à Zurich qui, grâce à différents thèmes scientifiques majeurs et aux échanges collégiaux, a été très enrichissant et montrera durablement ses effets. Après une pause de plus d'une année, voici à nouveau l'une de nos Newsletters légendaires. L'article «Pathogenèse de l'hypertension pulmonaire – mise à jour» de Lars C. Huber, Hannah Bye et Matthias Brock marque le début d'une nouvelle série de Newsletters, qui aborderont un grand nombre d'aspects de l'hypertension pulmonaire. La connaissance de la pathogenèse d'une maladie reste le préalable indispensable à son traitement. L'article présente de manière intelligible, même pour les personnes ne travaillant pas au sein de la recherche fondamentale, l'état actuel des connaissances sur la pathogenèse de l'hypertension pulmonaire, ainsi que les traitements actuels qui en découlent et les approches thérapeutiques futures. Sur cette base, la prochaine Newsletter sera consacrée aux traitements médicamenteux actuels. Nous vous souhaitons une lecture captivante.

Je serais ravie de vous accueillir nombreux l'année prochaine, lors de notre assemblée annuelle à Montreux!

**PD Dr méd. Silvia Ulrich**  
Présidente de la SSHP

## Pathogenèse de l'hypertension pulmonaire – mise à jour

Lars C. Huber, Hannah Bye et Matthias Brock

La pathogenèse de l'hypertension pulmonaire est caractérisée par la triade vasoconstriction, microthromboses et remodelage des petites artères pulmonaires. Ces trois facteurs sont impliqués, quoique à des degrés divers, dans quasiment toutes les formes d'hypertension pulmonaire. Dans les lignes qui suivent, nous résumons l'état actuel des connaissances sur ces trois mécanismes pathologiques majeurs de l'hypertension pulmonaire.

«Hypertension pulmonaire» est un terme générique désignant diverses affections, qui se caractérisent toutes par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) à  $\geq 25$  mm Hg. La plupart des données disponibles à ce jour ont été obtenues chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Des facteurs génétiques, dans le sens d'une prédisposition, semblent jouer un rôle déterminant dans la survenue et la progression de la maladie. Lorsqu'un deuxième facteur, par ex. des processus inflammatoires et/ou des infections, s'y ajoute, il peut déclencher le développement d'une hypertension pulmonaire (1). Il est intéressant de noter que les femmes pré-ménopausées présentent certes un risque deux à quatre fois plus élevé que les hommes de développer la maladie, mais leur pronostic est plus favorable; par ailleurs, elles répondent mieux aux traitements vasodilatateurs (2, 3). Des observations faites sur des modèles animaux d'HTAP suggèrent que les œstrogènes pourraient avoir une fonction protectrice à cet égard (4). Les trois facteurs pathogéniques

mentionnés, à savoir la vasoconstriction, les microthromboses et le remodelage (fig. 1), se rencontrent non seulement dans l'HTAP mais également dans d'autres formes d'hypertension pulmonaire.

### Vasoconstriction

Lorsque «seule» la vasoconstriction est impliquée dans la pathogenèse de l'HTAP, il s'agit d'une forme précoce et potentiellement réversible d'HTAP. La question est également discutée de savoir si l'HTAP purement vasoréactive constitue chez certains patients une entité pathologique propre. Les patients vasoréactifs (c.-à-d. présentant une réduction  $>10$  mm Hg de la PAPm, qui devient inférieure à 40 mm Hg, après inhalation d'une substance vasoactive) ont un très bon pronostic lorsqu'ils répondent aux antagonistes calciques (5, 6). Les mécanismes pathologiques de la vasoconstriction ont été bien étudiés: ainsi, une hypoxie (réflexe d'Euler-Liljestrand) ou une hypertension auriculaire gauche (réflexe d'Hermo-Weiler ou réflexe de Kitaev) est à l'origine d'une élévation de la pression pulmonaire par le biais d'arcs réflexes cardiopulmonaires (7). Une hypoxie diminue entre autres le nombre de protéines cellulaires des canaux calciques, provoquant ainsi une dépolarisation des cellules musculaires lisses vasculaires dans les artères pulmonaires. Il en résulte un afflux de calcium dans la cellule et une libération du calcium des réservoirs intracellulaires: la paroi vasculaire se contracte (8).

Le rôle pathogénique des canaux ioniques cellulaires, au sens d'une canalopathie, est renforcé par le fait que des mutations dans certains types de canaux potassiques ont été identifiées chez des patients ayant une HTAP héréditaire (KCNK3 [9]).

La vasoconstriction repose en premier lieu sur un déséquilibre des facteurs vasoactifs. Les principaux médiateurs impliqués dans l'HTAP sont la prostacycline, l'endothéline 1 et le monoxyde d'azote (NO) (10). Leurs mécanismes d'action constituent la base des médicaments cliniquement efficaces actuellement disponibles pour traiter l'HTAP. La prostacycline et le NO provoquent une relaxation vasculaire, tandis que l'endothéline 1 est un puissant vasoconstricteur. De manière très schématique, les médicaments correspondants ont pour objectif d'intervenir au niveau du déséquilibre de ces facteurs vasoactifs au profit d'une vasodilatation, par ex. en augmentant la concentration de prostacycline et de NO (ou de leurs messagers secondaires), qui provoquent une relaxation vasculaire, ou en inhibant l'action vasoconstrictrice de l'endothéline 1 par un blocage des récepteurs de l'endothéline. Le rôle majeur de ces trois mécanismes se reflète dans l'efficacité clinique des médicaments correspondants (11). Bien que ces médicaments atténuent considérablement les symptômes de l'HTAP et améliorent sensiblement la qualité de vie des patients, aucun d'entre eux n'est curatif.

### Microthromboses

Les microthromboses jouent un rôle majeur dans la progression de l'HTAP. Elles surviennent plus fréquemment au cours de l'évolution de la maladie, en particulier chez les patients âgés souffrant de la maladie depuis longtemps. Chez les patients atteints d'HTAP, différents troubles de la coagulation ont été décrits, parmi lesquels un déficit en protéine C et S (=anticoagulation endogène réduite) ainsi qu'une augmentation de l'activité du facteur von Willebrand (=activité procoagulante accrue) (12, 13). Toutefois, étant donné que des processus inflammatoires sont

également impliqués dans la pathogenèse de l'HTAP et que de nombreux facteurs de coagulation sont des protéines de phase aiguë (14), il n'est pas clair si les altérations constatées au niveau des facteurs de coagulation jouent réellement un rôle pertinent dans la pathogenèse de l'HTAP. Dans un modèle animal d'HTAP, il a été montré que l'inhibition directe du facteur Xa par rivaroxaban était plus efficace que la warfarine ou le placebo en termes de prévention d'une hypertrophie ventriculaire droite (15). Toutefois, des données portant sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants chez des patients atteints d'HTAP ne sont pas encore disponibles. La seule étude prospective réalisée à ce jour avec les anticoagulants dans le cadre de l'HTAP a révélé un avantage de survie pour les coumariniques chez les patients atteints d'HTAP idiopathique. Il n'existe cependant pas d'étude randomisée ayant évalué l'anticoagulation en cas d'HTAP et les données

de registres ne permettent pas de tirer de conclusions (16). Sur la base de considérations pathogéniques et de données provenant d'études non contrôlées, un traitement anticoagulant oral est recommandé chez des catégories de patients bien définies (d'après les dernières recommandations, chez les patients atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire et liée à la prise d'anorexigènes, ainsi que chez les patients atteints d'HTAP sous prostaglandines intraveineuses). Pour tous les autres patients atteints d'HTAP, les données ne sont pas concluantes.

### Remodelage vasculaire

Le remodelage des petites artères pulmonaires est vraisemblablement le principal facteur impliqué dans la pathogenèse de l'HTAP. Il présente de nombreuses propriétés d'un processus néoplasique: prolifération incontrôlée, métabolisme cellulaire altéré, multi-

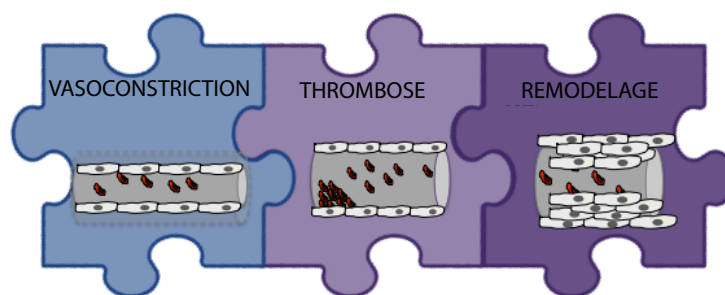


Figure 1

**Les trois facteurs pathogéniques de l'hypertension pulmonaire.** La vasoconstriction seule s'observe au stade précoce de la maladie. Les microthromboses surviennent à une fréquence croissante avec l'évolution de la maladie. Le remodelage des petits vaisseaux vasculaires constitue probablement le principal facteur.

plication clonale et résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose) (17). Le remodelage se caractérise, au niveau des petites artères pulmonaires (<300 µm), par une croissance cellulaire excessive au sein de toutes les couches vasculaires (fig. 2) et en particulier par la prolifération incontrôlée des cellules musculaires lisses. Le remodelage veineux est moins bien défini, mais il peut néanmoins s'observer en cas de maladie veino-occlusive pulmonaire et en cas d'hypertension post-capillaire faisant suite à une insuffisance cardiaque gauche (18). Dans des études de cas isolées, une amélioration considérable de l'HTAP a été rapportée sous inhibiteurs de la tyrosine kinase (en particulier sous imatinib) (19, 20). Ce résultat a été confirmé dans une petite étude récemment publiée et l'hypothèse d'une amélioration de la classe fonctionnelle et de la qualité de vie sous imatinib a été émise (21). Les mécanismes explicatifs incluent un remodelage inverse et des effets anti-

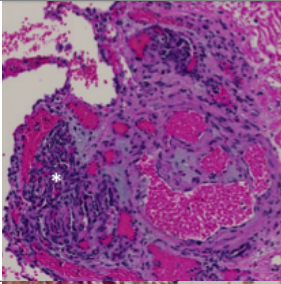
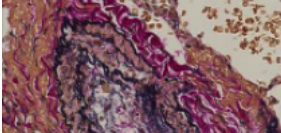

prolifératifs. Toutefois, il n'existe pas d'éléments pathologiques confirmant de tels effets. Par ailleurs, le manque de spécificité et les effets indésirables considérables limitent le traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (22, 23). Ainsi, le remodelage reste le talon d'Achille du traitement à long terme de l'HTAP et il détermine toujours la chronicité, la progression et l'incurabilité de la maladie. Les processus pathogéniques du remodelage ne sont pas encore totalement compris. Un nombre impressionnant de facteurs de croissance, mitogènes, cytokines, récepteurs des canaux ioniques, neurotransmetteurs, virus et facteurs de transcription sont impliqués (24, 25).

L'un des facteurs les mieux étudiés est le récepteur BMPR2 (bone morpho-genetic protein receptor type II), un membre de la superfamille des TGF-β (transforming growth factor-beta). Le récepteur BMPR2 est présent sur les cellules endothéliales pulmonaires et sur les cellules musculaires lisses

vasculaires. Ce récepteur est considéré comme le facteur de régulation central dans le contexte du remodelage des artères pulmonaires.

Après la liaison d'un ligand au BMPR2, des facteurs de transcription sont activés dans la cellule qui, à leur tour, activent des gènes pro-apoptotiques. Une prolifération excessive est ainsi empêchée. Les perturbations au niveau de la voie de signalisation du BMPR2, par ex. provoquées par des mutations, sont en revanche à l'origine d'un état pro-prolifératif. Chez 70% des patients atteints d'HTAP héréditaire et chez jusqu'à 20% des patients atteints d'HTAP idiopathique, des mutations responsables d'une perte de fonction du BMPR2 ont été retrouvées (26, 27); il s'agit fréquemment de réarrangements ou de mutations de novo (28, 29).

Par ailleurs, des dérèglements non génétiques du BMPR2 ont également été observés dans de nombreuses autres formes d'hypertension pulmonaire, notamment en cas d'hypertension

<b>Intima</b>	<b>Cellule endothéliales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifération</li> <li>• Couche cellulaire composée de myofibroblastes et de matrice extracellulaire («néointima»)</li> <li>• Lésions plexiformes (uniquement en cas d'HTAP)</li> <li>• Thrombose</li> <li>• Occlusion luminale</li> </ul>	
<b>Média</b>	<b>Cellules musculaires lisses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifération excessive</li> <li>• Extension distale</li> <li>• Transmigration</li> </ul>	
<b>Adventice</b>	<b>Fibroblastes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifération/synthèse de protéines matricielles</li> <li>• Néo-vascularisation des vasa vasorum</li> </ul>	

**Figure 2**

**Remodelage de différents types de cellules dans les artères pulmonaires.** Tous les types de cellules vasculaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes de l'adventice) sont affectés par le processus de remodelage et présentent une prolifération excessive. L'accumulation de myofibroblastes et de protéines de la matrice extracellulaire au sein de l'endothélium est appelée «néointima». Les lésions plexiformes (étoile blanche) correspondent à un système de vaisseaux dilatés à paroi fine consécutif à la prolifération endothéliale. Ces lésions se rencontrent uniquement dans l'HTAP. Les altérations les plus frappantes s'observent au sein de la média. Elles sont causées par un déséquilibre entre l'activité pro-proliférative et apoptotique des cellules musculaires lisses, ainsi que par la transmigration de ces cellules et de myofibroblastes dans l'endothélium. Dans l'adventice, il se produit une néo-vascularisation des vasa vasorum et une production accrue de protéines matricielles (coloration Van-Gieson de l'élastine). Ces altérations sont responsables d'une hyperplasie excessive, d'une épaisseur vasculaire accrue et d'une occlusion luminale (pour un aperçu, voir [40]).

Images histologiques: Bart Vrugt, hôpital universitaire de Zurich; ce travail a été soutenu par la subvention du FNS n° 31003A\_144212

pulmonaire induite par l'hypoxie (30, 31), d'insuffisance cardiaque chronique (33), d'HTAP associée à la sclérodémie systémique (32), de cardiopathie congénitale (33, 34) et d'infection par le VIH (35). Dans tous les cas, l'expression protéique du BMPR2 était réduite. Il est intéressant de noter qu'il existe également une relation entre le BMPR2 et l'endothéline 1 (36) et ainsi, la vasoconstriction et le remodelage pourraient être liés. Dans l'ensemble, les preuves actuellement disponibles suggèrent que la perturbation de la fonction du récepteur BMPR2 est la principale responsable d'un déséquilibre entre prolifération et apoptose et ainsi, du remodelage vasculaire.

Des processus inflammatoires sont évoqués comme un autre facteur essentiel impliqué dans le remodelage, autrement dit des interactions complexes entre l'immunité humorale et cellulaire, qui sont activées par des déclencheurs infectieux, toxiques ou auto-immuns. Des accumulations de lymphocytes T

et B, de monocytes et de cellules plasmatiques dans la paroi vasculaire et le tissu environnant ont été décrites chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (14, 37).

La régulation de nombreuses cytokines est également perturbée en cas d'hypertension pulmonaire, mais le rôle pathogénique de ces perturbations n'est le plus souvent pas connu dans le détail. Certains taux de cytokines ont cependant une meilleure valeur pronostique que les paramètres hémodynamiques (38).

En outre, une étude expérimentale a récemment qu'une perturbation de la fonction du BMPR2 s'accompagnait d'une élévation des cytokines inflammatoires que sont les interleukines 6 et 8 dans les cellules musculaires lisses pulmonaires (39). Là encore, il ressort un lien entre différents facteurs pathogéniques, et dans ce cas précis, entre l'activité inflammatoire et le remodelage vasculaire.

La liste de références peut être consultée sur: [www.sgph.ch/index.php/newsletter](http://www.sgph.ch/index.php/newsletter)

## Réunion annuelle SSMI/SSNC/SSHP 22.-23.09.2016, Montreux

### FIRST ANNOUNCEMENT



Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin | SGI  
Société Suisse de Médecine Intensive | SSMI



Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz | GESKES  
Société Suisse de Nutrition Clinique | SSNC



Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie | SGPH  
Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire | SSHP

21. September 2016

SGI Postgraduate Course  
ICU Management Seminar  
Nurse Education Workshops

22.-23. September 2016

Gemeinsame Jahrestagung SGI | GESKES | SGPH  
Réunion annuelle commune SSMI | SSNC | SSHP

Music & Convention Center, Montreux  
[www.imk.ch/sg/2016](http://www.imk.ch/sg/2016)

## Réunion annuelle SSC/SSCC/SSP 15.-17.06.2016, Lausanne

La SSHP participera comme société hôte à la

**Réunion annuelle commune 2016  
SSC | SSCC | SSP**

**du 15 au 17 juin, 2016 au  
SwissTech Convention Center Lausanne**



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE  
SOCIÉTÉ SUISSE DE PNEUMOLOGIE  
SOCIETÀ SVIZZERA DI PNEUMOLOGIA

La rédaction de l'article a été sponsorisée par Actelion Pharma Suisse. Le sponsor n'a exercé aucune influence sur le contenu de l'article.

### Messages à retenir

- L'hypertension pulmonaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne  $\geq 25$  mm Hg. Une «hypertension pulmonaire» peut avoir différentes causes, qui aboutissent souvent à la même triade de mécanismes physiopathologiques: vasoconstriction, microthromboses et remodelage des artères pulmonaires.
- Les traitements spécifiques actuellement disponibles ciblent différents éléments des mécanismes pathologiques vasoconstricteurs; même s'ils atténuent les symptômes et améliorent considérablement la qualité de vie des patients, ils ne sont pas curatifs.
- Le remodelage vasculaire est probablement le principal facteur pathogénique, mais il n'existe encore aucun traitement anti-remodelage spécifique. Des études expérimentales qui ont tenté de corriger les troubles au niveau de la voie de signalisation du BMPR2 ont certes montré des résultats encourageants, mais une utilisation dans la pratique clinique est encore loin d'être possible.

### Auteurs

PD Dr méd. Lars C. Huber, Hannah Bye, Matthias Brock, PhD  
Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

**Rédaction:** Pr O. Schoch, Pr L. Nicod, Pr M. Schwerzmann, **Responsable de la rédaction:** Annick Steiner

**Editeur:** **IMK** Institut pour la médecine et la communication SA • Münsterberg 1, 4001 Bâle • Tél. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 33 38 • [sgph@imk.ch](mailto:sgph@imk.ch)

Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de protection des marques, même si cela n'est pas expressément précisé. Aucune garantie n'est donnée pour les indications sur la posologie et le mode d'emploi des médicaments.

Avec l'aimable soutien de l'entreprise Actelion. Le sponsor n'a exercé aucune influence sur le contenu de l'article.

ISSN 1661-9226

