



SSHP Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

Sommaire

Hypertension pulmonaire liée à l'altitude 1

Troubles respiratoires et hypertension pulmonaire 3

Hypertension pulmonaire liée à l'altitude

Physiopathologie et caractéristiques des différentes maladies liées à l'altitude

Renate Bonifer

Editorial



Chers collègues,

Nous nous remémorons avec plaisir le SSHP Workshop 2014 à Grindelwald qui, grâce aux différentes thématiques scientifiques abordées et aux échanges entre collègues, a été très enrichissant et porte ses fruits de façon durable. Ainsi, dans cette Newsletter, nous souhaitons à nouveau passer en revue les thèmes abordés et nous pencher en particulier sur deux thèmes présentés lors du Workshop. Le premier texte résume les principaux points de l'exposé du Pr Marco Maggiorini et décrit les différences entre les diverses maladies liées à l'altitude, ainsi que leurs caractéristiques. Le deuxième texte explique le lien entre les troubles respiratoires et l'hypertension pulmonaire, et il souligne les avantages que présente l'oxygénothérapie nocturne. La galerie de photos figurant sur notre site internet vous permettra de vous forger quelques impressions sur le Workshop à Grindelwald:

www.sgph.ch

La Newsletter de la SSHP, dont l'objectif est de rendre les médecins de famille et les autres médecins non-spécialistes plus attentifs au thème de l'hypertension pulmonaire, existe déjà depuis 10 ans. Nous serions ravis d'accueillir de nombreux représentants de ce groupe cible l'année prochaine, à l'occasion de notre congrès à Zurich!

PD Dr méd. Silvia Ulrich
Présidente de la SSHP

L'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA), le mal subaigu des montagnes et le mal chronique des montagnes se distinguent à la fois par leur moment de survenue et par leurs mécanismes physiopathologiques. Lors du SSHP Workshop 2014, le Pr Marco Maggiorini de l'hôpital universitaire de Zurich a expliqué les détails d'un phénomène complexe.

La définition de l'hypertension pulmonaire liée à l'altitude repose sur la mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez 39 habitants des hauts plateaux andins et tibétains. Ils vivaient à une altitude moyenne de 3796 m \pm 245 m et avaient une PAPm de 21,2 \pm 4,8 mm Hg. La valeur seuil de PAPm pathologique a été fixée à 2 écarts-types de plus et elle s'élève à \geq 30 mm Hg en cas de séjour à plus de 2500 m d'altitude. La PAPm se situe certes aussi dans cet ordre de grandeur chez les patients atteints d'OPHA, mais il s'agit là d'une affection aiguë dont le mécanisme physiopathologique se distingue de celui d'autres maladies liées à l'altitude qui se développent uniquement de manière subaiguë ou après de nombreuses années. Les affections subaiguës, c.-à-d. qui surviennent après la phase d'acclimatation, sont «en réalité toujours associées à une insuffisance cardiaque droite», a expliqué le Pr Maggiorini. D'une manière générale, il est possible de faire la distinction entre le mal des montagnes de survenue très précoce (OPHA), qui n'implique aucun remodelage, et le mal des montagnes d'installation lente avec remodelage, qui aboutit tôt ou tard à une insuffisance cardiaque droite. Le Tableau 1 fournit un aperçu des différentes maladies cardio-pulmonaires liées à l'altitude.

Œdème pulmonaire de haute altitude

Dans l'OPHA de survenue aiguë, une pression capillaire pulmonaire accrue est à l'origine d'une fuite dans la barrière gaz-

sang, ce qui a pu être démontré dans une étude lors de laquelle des lavages bronchiques ont été réalisés tout d'abord à une altitude d'env. 400 m puis à une altitude supérieure à 4000 m. L'OPHA se caractérise par une lésion mécanique des alvéoles pulmonaires, sans inflammation ni remodelage.

Mal subaigu des montagnes

L'acclimatation lente peut certes prévenir un OPHA, mais pas une hypertension pulmonaire liée à l'altitude.

Pour illustrer son propos, le Pr Maggiorini a cité l'exemple de soldats indiens qui, dans les années 1980, ont été déplacés de la plaine vers les montagnes, à une altitude de 5000 à 6000 m. Bon nombre d'entre eux ont développé une insuffisance cardiaque congestive droite. Auparavant, ils s'étaient certes acclimatés durant 1 semaine à 3000 m d'altitude, puis durant 1 à 3 semaines supplémentaires à une altitude de 3000 à 4500 m, mais ils ont malgré tout développé des symptômes dans les 3 à 22 semaines (en moyenne, 11 semaines) suivant leur arrivée à une altitude de 5800 à 6700 m. Les malades ont été rapatriés en avion jusque dans la plaine, où ils ont immédiatement été examinés: leur PAPm était de 25 mm Hg au repos et elle s'élevait à 39 mm Hg déjà au moindre effort.

La bonne nouvelle: après leur retour en plaine, ils ont tous récupéré en l'espace de 3 à 4 mois, avec une baisse de leur PAPm à une valeur normale de 16 mm Hg.

Maladies cardiaques chroniques liées à l'altitude

Les symptômes survenus chez des membres de l'ethnie chinoise Han 1 à 30 ans après leur arrivée dans les montagnes tibétaines en sont un exemple typique: dyspnée, toux, veines jugulaires gonflées, œdèmes périphériques, cyanose du visage et des doigts, doigts en baguette de tambour, hépatomégalie et ascite.

La radiographie thoracique révèle une car-

dionégalie, une dilatation des grands vaisseaux pulmonaires et une dilatation générale des petits vaisseaux pulmonaires. Le même phénomène se produit également chez les enfants qui sont nés en plaine et qui partent ensuite vivre en montagne.

Mal chronique des montagnes ou maladie de Monge

Cette affection est particulièrement sournoise car elle se développe initialement de manière insidieuse, affectant souvent les adultes âgés de 40 à 50 ans. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent consiste en une hypoventilation centrale, qui est à l'origine d'une hypoxie chronique. La respiration ne s'adapte pas et il en résulte une hypoxie excessive, avec des conséquences fatales. Au début, les symptômes ne sont pas spécifiques: céphalées, torpeur, fatigue, insomnie, dysfonctionnement cognitif, somnolence et fonction mentale ralentie, confusion et troubles de la mémoire. Le mal chronique des montagnes se caractérise typiquement par une érythrocytose, par une saturation artérielle en oxygène basse par rapport à l'altitude à laquelle se trouve le patient, ainsi que par une hypertension pulmonaire au stade terminal.

Le retour en plaine est également salutaire pour les patients atteints du mal chronique des montagnes. La pression pulmonaire se normalise très rapidement (en l'espace d'un mois). Le remodelage est réversible, ce qui pourrait toujours être le cas lorsque le remodelage est causé par une hypoxie, a précisé le Pr Maggiorini.

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de maladies cardio-pulmonaires liées à l'altitude incluent la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, le remodelage des vaisseaux pulmonaires ainsi que la sensibilité à l'oxygène. Des facteurs génétiques pourraient également entrer en jeu, mais il est encore impossible de se prononcer de manière formelle sur leur rôle exact.

Le rétrécissement des vaisseaux en cas d'hypoxie, notamment lors de séjours à une altitude élevée, est une réaction physiologique permettant de stabiliser la pression partielle en oxygène. Cette vasoconstriction hypoxique est également connue sous le nom de mécanisme d'Euler-Lijstrand. Par la suite, il se produit un remodelage des petits vaisseaux pulmonaires, autrement dit une croissance de cellules musculaires lisses dans les artérioles pulmonaires normalement dépourvues de cellules musculaires. Ce processus débute très rapidement. Des études

réalisées chez l'animal ont montré qu'un remodelage s'observait déjà après 1 jour. Le remodelage aboutit finalement à une hypertension pulmonaire. L'hypertension pulmonaire liée à l'altitude peut être interprétée comme un effet d'acclimatation en cas de séjour à une altitude élevée, en plus d'autres facteurs qui assurent une saturation en oxygène suffisante en altitude.

Finalement, une vasodilatation insuffisante constitue la base du développement d'une maladie cardio-pulmonaire liée à l'altitude. Cette vasodilatation insuffisante peut être liée d'une part à un manque de monoxyde d'azote (NO) et/ou à une synthèse de prostaglandines amoindrie et d'autre part à une vasoconstriction excessive, c.-à-d. à une synthèse d'endothéline trop importante et à une activité exagérée du système sympathique.

Le rôle du NO a pu être démontré dans l'étude susmentionnée, avec réalisation de lavages bronchiques. Chez les sujets

résistants à l'OPHA, la teneur en NO dans l'air respiré augmentait avec l'altitude (protégeant ainsi les poumons), tandis que chez les sujets ayant développé un OPHA, elle diminuait drastiquement. Des études réalisées chez des habitants des hauts plateaux ont confirmé le rôle du NO. La teneur en NO dans l'air respiré était beaucoup plus élevée chez des Tibétains (4200 m) que chez des habitants de plaines. Toutefois, la recherche de facteurs génétiques sous-jacents (polymorphisme du gène eNOS et prédisposition à l'OPHA) n'a, à ce jour, pas fourni de résultats concluants.

Source: Société Suisse sur l'Hypertension pulmonaire SSHP, Workshop 2014. M. Maggiorini: Pathophysiology of High Altitude Pulmonary Hypertension. 23 et 24 janvier 2014, Grindelwald. 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.

Tableau 1: Maladies cardio-pulmonaires liées à l'altitude

Quand?	Maladie liée à l'altitude	Hypertension pulmonaire	Infiltrations pulmonaires	Insuffisance cardiaque congestive	Hb (g/dl)
aiguë 2-7 jours	Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)	oui	oui	non	F < 19 H < 21
Subaiguë 1-12 mois	Maladie cardiaque subaiguë liée à l'altitude	oui	non	oui	F < 19 H < 21
Chronique >1 an	Maladie cardiaque chronique liée à l'altitude	oui	non	oui	F < 19 H < 21
	Mal chronique des montagnes (CMS [chronic mountain sickness] ou maladie de Monge)	possible	non	possible	F ≥ 19 H ≥ 21
	CMS avec autres affections (maladies pulmonaires, cirrhose hépatique, cardiopathie congénitale, etc.)	possible	possible	possible	F ≥ 19 H ≥ 21

F = femmes; M = hommes

Source: exposé du Pr M. Maggiorini lors du SSHP Workshop 2014 à Grindelwald

Messages à retenir

L'hypertension pulmonaire liée à l'altitude se définit comme une PAPm >30 mm Hg (PAPs >50 mm Hg) à une altitude supérieure à 2500 m, qui se normalise à nouveau après le retour à basse altitude.

En cas de séjour en altitude de courte durée (≤7 jours) un œdème pulmonaire peut se développer (OPHA).

Parmi les conséquences plus tardives d'un séjour en altitude figure le cœur pulmonaire, qui aboutit finalement à une insuffisance cardiaque congestive droite.

L'hypertension artérielle liée à l'altitude ne répond pas à l'oxygénothérapie de courte durée (<30 minutes). Elle est toutefois réversible après le retour en plaine.

Le mécanisme physiopathologique responsable de l'hypertension pulmonaire liée à l'altitude réside dans un déséquilibre entre la vasoconstriction et la disponibilité de NO.

En cas d'hypertension pulmonaire liée à l'altitude, il se produit rapidement une hypertrophie des petits vaisseaux pulmonaires et un épaississement de l'adventice, sans prolifération ni inflammation de l'intima. A la différence des autres formes d'hypertension pulmonaire, ce processus est réversible après le retour à basse altitude.

Troubles respiratoires et hypertension pulmonaire

Relations de cause à effet et avantages de l'oxygénothérapie nocturne

Renate Bonifer

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est rarement à l'origine d'une hypertension pulmonaire pertinente et elle est relativement souvent responsable d'une hypoventilation. A l'inverse, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) sont souvent associées à des troubles respiratoires du sommeil. Dans son exposé présenté lors du SSHP Workshop 2014 à Grindelwald, le PD Dr méd. Silvia Ulrich Somaini de l'hôpital universitaire de Zurich a expliqué les liens connus entre les troubles respiratoires et l'hypertension pulmonaire. Elle a présenté les résultats d'une étude lors de laquelle des patients atteints à la fois d'HTAP ou d'HPTEC et de troubles respiratoires du sommeil ont bénéficié d'une oxygénothérapie nocturne.

Il est connu depuis longtemps que l'AOS s'accompagne d'une hypertension pulmonaire légère et transitoire.

Toutefois, l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire n'est pas uniquement liée à l'AOS, mais le plus souvent à des facteurs supplémentaires comme une hypoxémie diurne liée à une affection concomitante, même s'il existe des cas isolés de patients sans affection concomitante qui présentent uniquement une hypertension pulmonaire légère en plus de leur AOS.

Les données de la littérature indiquent que, selon la population étudiée, 12 à 17% des patients atteints d'AOS présentent une hypertension pulmonaire. Le plus souvent, ces patients présentent également d'autres troubles respiratoires, comme une hypoventilation ou une hypoxémie diurne ou encore une hypercapnie, la plupart du temps accompagnée d'une maladie pulmonaire obstructive ou restrictive supplémentaire.

Le traitement usuel de l'AOS, à savoir la ventilation par pression positive continue (PPC), semble également atténuer l'hypertension pulmonaire. Dans une petite étude conduite avec 22 patients, il a été montré que la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) déjà basse diminuait de 16,8 à 13,9 mm Hg.

Les données relatives à la prévalence et à la sévérité de l'hypertension pulmonaire en cas d'AOS varient fortement. La litté-

rature stipule une prévalence comprise entre 17 et 79% et une PAPm de 23 à 32 mm Hg.

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique et hypercapnique liée à des comorbidités, telles que l'obésité ou la bronchopneumopathie chronique obstructive, est considérée comme le facteur de risque majeur d'hypertension pulmonaire persistante en cas d'AOS.

L'hypoventilation avec hypoxémie est à l'origine d'une hypertension pulmonaire, ce qui a été démontré dans des études conduites avec des sujets obèses souffrant d'hypoventilation. Une étude récemment publiée a montré que jusqu'à 25% des patients de l'étude qui ont été adressés à une clinique spécialisée dans l'hypertension pulmonaire présentaient un syndrome obésité-hypoventilation et que l'hypertension pulmonaire pouvait être atténuée par le biais de la ventilation non invasive. «Ces patients sont probablement plus nombreux que nous le pensons et ils ont besoin d'une ventilation non invasive», a déclaré Silvia Ulrich Somaini.

Et dans l'autre sens?

L'hypertension pulmonaire peut-elle être responsable de troubles respiratoires du sommeil? L'intervenante Silvia Ulrich Somaini a répondu par l'affirmative. Il est connu que la position allongée à elle seule peut déjà altérer la performance cardio-pulmonaire. Une éventuelle hypoxémie diurne se détériore durant le sommeil.

Il peut en résulter une apnée intermittente ou une «periodic breathing/ cheyne-stokes respiration», qui correspond à une respiration irrégulière avec des pauses respiratoires. L'hypoxémie nocturne est très fréquente chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire. Ainsi, une sous-saturation en oxygène durant la nuit peut se produire chez 70 à 77% des patients atteints d'HTAP ou d'HPTEC (au moins 10% de la durée de sommeil avec une saturation en oxygène inférieure à 90%). L'hypoxie nocturne n'est pas uniquement fréquente en cas d'HTAP mais également en cas d'HPTEC, a précisé l'intervenante en invoquant sa propre expérience:

«Déterminer la saturation en oxygène durant la journée uniquement amène à sous-estimer la survenue d'une

hypoxémie nocturne. Or, cette dernière s'accompagne d'une perturbation sévère des paramètres hémodynamiques.»

Une respiration périodique, ou «periodic breathing», s'observe également en cas d'hypertension pulmonaire, par analogie avec l'insuffisance cardiaque gauche: dans ce dernier cas de figure, 45% des patients présentent une respiration périodique, qui est associée à un pronostic défavorable. La respiration périodique est un marqueur de sévérité de l'insuffisance cardiaque gauche. L'insuffisance cardiaque droite associée à une hypertension pulmonaire s'accompagne aussi souvent d'une respiration périodique. Ainsi, une équipe de chercheurs de Gießen (Allemagne) rapporte que 30% de leurs patients atteints d'HTAP présentent une respiration périodique. A Zurich, 42% des patients atteints d'hypertension pulmonaire passent plus de 10% de leur durée de sommeil avec une respiration périodique.

Oxygénothérapie nocturne en tant que traitement

Silvia Ulrich Somaini a décrit une étude réalisée à l'hôpital universitaire de Zurich, étude dont les résultats ont été publiés en décembre dans le *European Heart Journal*. L'étude a été conduite avec 23 patients, en utilisant un schéma laborieux et complexe en chassé-croisé avec contrôle contre placebo et comparateur factice. Il s'agissait de patients atteints d'HTAP ou d'HPTEC et de troubles respiratoires du sommeil (saturation en oxygène nocturne <90% et/ou index de désaturation en oxygène de 10/heure).

Ont été exclus de l'étude les patients avec insuffisance cardiaque gauche (pression artérielle pulmonaire d'occlusion [PAPO] ≥ 15 mm Hg), maladie pulmonaire sévère ou comorbidités pertinentes.

Les interventions étaient:

- oxygénothérapie nocturne avec oxygène nasal à 3 l/min ou placebo (oxygénothérapie simulée avec de l'air ambiant normal)
- comprimés d'acétazolamide (2x 250 mg) ou comprimés placebo

Les tests destinés à évaluer le succès thérapeutique ont à chaque fois été réalisés le matin suivant la dernière nuit, c.-à-d. à la fin de la semaine de traitement.

Les critères primaires d'évaluation étaient la performance au test de marche de 6 minutes (TM6) ainsi que la qualité de vie physique (SF36).

Les critères secondaires d'évaluation incluaient la vigilance, la somnolence, la qualité de vie, la prévalence et la sévérité des troubles respiratoires du sommeil (poly-somnographie), l'échocardiographie, ainsi que des paramètres artériels et veineux. Chez les patients sous oxygénothérapie nocturne, une amélioration de la performance au TM6 a été constatée après 1 semaine de traitement, cette amélioration s'élevant à 25 mètres en moyenne. Le nombre de patients à traiter (NNT) pour passer de la classe NYHA III/IV à la classe NYHA II s'élevait à 5. Aucune amélioration n'a été constatée sous acétazolamide. L'efficacité surprenante de cette intervention de courte durée pourrait notam-

ment être attribuable à la meilleure qualité du sommeil sous oxygénothérapie nocturne. Il est connu qu'une bonne qualité de sommeil est associée à une plus faible fréquence cardiaque.

A la demande d'un participant, Silvia Ulrich Somaini a confirmé que les patients présentant une amélioration considérable au TM6 avaient également une plus faible fréquence cardiaque.

Elle recommande de surveiller la présence d'une hypoxémie nocturne chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire et, le cas échéant, de prescrire une oxygénothérapie nocturne, y compris chez ceux pour lesquels un tel traitement n'avait jusqu'à présent pas été envisagé.

Source: Société Suisse sur l'Hypertension pulmonaire SSHP, Workshop 2014. S. Ulrich: Sleep and Pulmonary Hypertension. 23 et 24 janvier 2014, Grindelwald.

Etude ayant évalué le traitement par oxygénothérapie nocturne: Ulrich S. et al.: Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, crossover trial. Eur Heart J 2013; doi: 10.1093/eurheartj/eh540.

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'hypoxémie nocturne touche 75% des patients atteints d'hypertension pulmonaire. Elle est sous-estimée lorsque la saturation en oxygène est uniquement mesurée la journée et elle est corrélée à l'ampleur des altérations hémodynamiques.

L'apnée du sommeil, ou respiration périodique, affecte plus d'un tiers des patients atteints d'hypertension pulmonaire. Parmi ces patients, 40% présentent un trouble respiratoire central avec plus de 10 événements par heure et 42% passent plus de 10% de leur durée de sommeil avec une respiration périodique.

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire et de troubles respiratoires du sommeil, une semaine d'oxygénothérapie nocturne entraîne déjà des améliorations au niveau du test de marche de 6 minutes, de la classe NYHA et de la fonction ventriculaire droite. Des études supplémentaires (à long terme) évaluant cette question sont nécessaires.

Auteur de cette Newsletter

Dr Renate Bonifer
Freie Wissenschaftsjournalistin
Wiesenstr. 2, 79410 Badenweiler, DE
renate.bonifer@t-online.de

Le 6^{ème} Congrès international de la Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire aura lieu le 18 et 19 septembre 2015 à l'hôtel Zürichberg de Zurich.

Vous pouvez vous inscrire sur:

www.imk.ch/sgph2015

New Board 2014-2016

President

PD Dr méd. Silvia Ulrich, Zurich

Past-President/Caissier

Pr Dr méd. Michael Tamm, Bâle

President-elect

Dr méd. Frédéric Lador, Genève

Lead Scientific Committee

Dr méd. Andrea Azzola, Lugano

First Announcement

6th International Congress of the
Swiss Society of Pulmonary Hypertension

September 18 - 19, 2015

Hotel Zürichberg, Zurich, Switzerland
www.imk.ch/sgph2015



Rédaction : PD Dr O. Schoch, Pr Dr L. Nicod, Pr Dr M. Schwerzmann, Responsable de la rédaction : F. Fischler

Editeur : IMK Institut pour la médecine et la communication SA • Münsterberg 1, 4001 Bâle • tél : 061 271 35 51, fax : 061 271 33 38 • 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 aimable soutien, sans restriction, de l'entreprise Actelion.

ISSN 1661-9234

