

SSHP Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

Sommaire

Thème principal: Prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire

Traitements non spécifiques.....	1
Antagonistes des canaux calciques	1
La voie de signalisation de la prostacycline	1
La voie de signalisation de l'endothéline	3
La voie de signalisation NO-cGMP.....	3
Monothérapie ou traitement d'association	4

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, caractérisée par une vasoconstriction, un remodelage et une thrombose dans les petites artères pulmonaires (2, 3) consécutifs à des agressions environnementales mal définies survenant sur un terrain de prédisposition génétique. (1). Tous les médicaments actuellement autorisés en Suisse pour le traitement spécifique de l'HTAP exercent leur effet via les voies de transduction du signal cellulaire de la prostacycline, de l'endothéline ou du monoxyde d'azote (4) (figure 1). En outre, il existe toute une série de traitements non spécifiques de l'HTAP qui entrent également en ligne de compte pour ces patients.

Traitements non spécifiques

Dans l'HTAP, la place du traitement anticoagulant est toujours débattue, et on ne sait toujours pas avec certitude si ces médicaments sont à même de retarder la progression de l'HTAP. C'est la raison pour laquelle les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et de pneumologie (ERS) proposent l'anticoagulation avec une recommandation de classe IIb, en précisant que l'indication doit être posée sur une base individuelle, le risque de thrombo-embolies veineuses ou de comor-

bidités telles que la fibrillation auriculaire jouant souvent un plus grand rôle que l'HTAP (6).

L'oxygène est recommandé lorsque la pression partielle en oxygène (PaO₂) se situe de manière répétée en-dessous de 60 mm Hg (6). Les séjours à des altitudes élevées peuvent renforcer une hypoxémie préexistante; une oxygénothérapie doit être envisagée à partir d'une altitude de 1 500 à 2 000 mètres. Lors des voyages en avion, les patients des classes NYHA III et IV devraient recevoir de l'oxygène (6). Toutefois, il n'est pas possible de prédire avec certitude quel patient développera des symptômes lors des voyages en avion et quel autre n'en développera pas (7).

Les diurétiques sont indiqués en cas d'hypervolémie ou de signes d'insuffisance cardiaque droite, les diurétiques de l'anse représentant le traitement de premier choix. Chez les patients présentant une ascite, l'administration intraveineuse peut s'avérer plus efficace. De plus, les antagonistes de l'aldostérone entrent en considération chez les patients des classes NYHA III et IV (8).

Les effets à long terme des préparations à base de digitale en cas d'HTAP ne sont pas connus, sauf en cas d'arythmie auriculaire (les digitaliques ralentissent la fréquence ventriculaire). En raison de sa toxicité potentielle, du risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale, et d'interactions médicamenteuses, l'utilisation de la digitale reste controversée.

Prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire

Par Patrick Yerly, Maura Prella et John-David Aubert

La réadaptation permet d'améliorer les performances des patients souffrant d'HTAP (voir également la newsletter SSHP de janvier 2013); nous la recommandons chez les patients des classes NYHA II et III, en plus d'un traitement médicamenteux optimal. L'exercice doit toutefois faire l'objet d'une surveillance intensive et être réservé aux centres ayant suffisamment d'expérience en matière d'HTAP.

L'exercice intensif et la manœuvre de Valsalva sont déconseillés. L'exercice doit être interrompu en cas de malaise, de douleurs thoraciques, de palpitations ou de syncopes (18). Les bénéfices d'une administration d'oxygène au cours de l'exercice ne sont pas prouvés.

Antagonistes des canaux calciques

En cas de réponse au test de vasoréactivité, une monothérapie par antagonistes des canaux calciques est indiquée. Cependant, environ 50% des patients répondant initialement au traitement perdent cette caractéristique au bout d'un an et nécessitent alors l'introduction d'un autre traitement de l'HTAP (9).

La voie de signalisation de la prostacycline

L'époprosténol est historiquement le pre-

mier traitement à avoir démontré une efficacité dans le traitement de l'HTAP non réactive. Ce médicament doit être administré en continu par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe et peut induire une amélioration parfois spectaculaire de l'hémodynamique et de la tolérance à l'effort. C'est également seul médicament de l'HTAP qui ait démontré une diminution significative de mortalité liée à la maladie. Toutefois, de multiples écueils s'opposent à son utilisation à grande échelle. Parmi ces problèmes figurent un risque élevé d'infections de cathéter ainsi que la possibilité d'une crise d'HTAP sévère et potentiellement mortelle en cas d'interruption de la perfusion (demi-vie de 6 minutes) (10). En outre, la solution d'époprostenol n'est stable que pendant un temps limité, ce qui complique encore son utilisation, même si la substance est désormais disponible sous une nouvelle forme galénique qui prolonge la durée de conservation à température ambiante.

(11). Pour palier à ces écueils, des analogues «prostanoides» à plus longue demi-vie comme le treprostinil ou l'iloprost ont été développés et testés en utilisant des voies d'administration différentes. Le treprostinil peut ainsi être administré par voie sous-cutanée et provoque une baisse de résistance vasculaire pulmonaire comparable à l'époprostenol (RVP) (12) ainsi qu'une augmentation dose-dépendante des performances physiques (13). Ce médicament est habituellement titré jusqu'à la survenue d'effets indésirables typiques des prostanoides (douleurs maxillaires, flush, hypotension, diarrhée), la dose optimale étant fréquemment la dose maximale tolérée. De plus l'administration sous-cutanée du treprostinil cause inévitablement des douleurs locales et une inflammation cutanée, ce qui entraîne d'importants taux d'interruption du traitement (14) à moyen et à long terme. L'iloprost quant à lui est un prostanoid

administré sous forme inhalée (six à neuf inhalations par jour) dont l'efficacité à long terme n'est pas bien démontrée (15, 16)

Finalement, le selexipag est le seul traitement qui puisse être administré par voie orale. C'est un agoniste des récepteurs de la prostacycline hautement sélectif pour le récepteur IP qui n'appartient pas à la catégorie des prostanoides. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif présente une demi-vie de 8 heures, autorisant ainsi une utilisation deux fois par jour. Comme pour les prostanoides, les effets indésirables observés avec le selexipag reposent sur la stimulation des récepteurs de la prostacycline, et la dose doit aussi être progressivement augmentée jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée. Dans une étude randomisée récente, une baisse relative statistiquement significative (40%) du critère d'évaluation combiné morbidité/mortalité a été observée chez les patients en classes NYHA II et

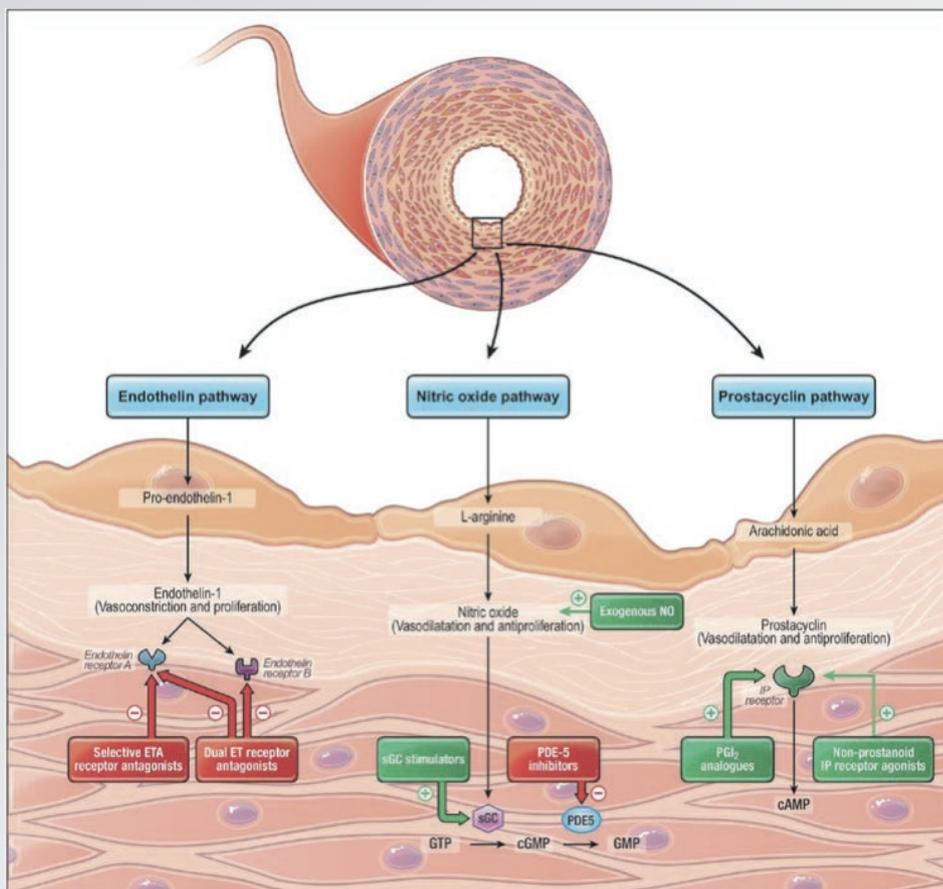


Figure:
Points d'attaque des médicaments HTAP-spécifiques.
en rouge: antagonistes ou inhibiteurs
en vert: analogues ou activateurs
ET: endothéline
ETA: endothéline A
IP: récepteur aux prostanoides I2
NO: monoxyde d'azote
HTAP: hypertension artérielle pulmonaire
PDE5: phosphodiésterase de type 5
GCs: guanylate cyclase soluble.

III, comparativement au placebo (17). En revanche, et contrairement aux prostanoïdes IV, cette molécule n'a pas été étudiée pour les patients en classe NYHA IV. Le processus d'autorisation pour la Suisse est attendu pour ces prochains mois.

La voie de signalisation de l'endothéline

L'endothéline 1 (ET-1) est le vasoconstricteur le plus puissant de l'organisme et induit une prolifération des cellules musculaires lisses (18, 19). Plusieurs antagonistes oraux des récepteurs de l'endothéline (ARE) sont disponibles. Alors que l'ambrisentan bloque uniquement le récepteur A de l'endothéline (ETA), le bosentan et le macitentan exercent une double inhibition (ETA et ETB). En ce qui concerne l'ambrisentan et le bosentan, l'efficacité par rapport au placebo a été documentée au moyen du test de marche de 6 minutes réalisé après 12 à 16 semaines, avec un allongement de la distance parcourue allant de 31 à 76 mètres. (20-29). Des études ouvertes à long terme, d'une durée de 24 à 51 mois, confirment le bénéfice de l'ambrisentan et du bosentan (26, 30), même chez les patients avec symptômes relativement légers (classe NYHA II).

Les effets indésirables fréquents des ARE incluent des œdèmes périphériques, des taux d'enzymes hépatiques élevés, une légère anémie et des céphalées. Avec le bosentan, une élévation significative (plus de trois fois la norme) du taux de transaminases s'observe avec une incidence annuelle de 10.1%. Dans une étude post-marketing réalisée chez 4 994 patients, une interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 3,2% des patients au cours des 30 mois de traitement (31). L'élévation des transaminases est dose-dépendante et entièrement réversible. Le bosentan est métabolisé par les enzymes CYP3A4 et CYP2C9 qu'il induit. C'est la raison pour laquelle la concentration sérique d'autres substances, dont la voie métabolique est identique peut être abaissée. L'essentiel est toutefois de prendre en considération que de puissants inhibiteurs de CYP3A4/CYP2C9 (e.g. la rifampicine) peuvent accroître l'hépatotoxicité du bosentan.

Pour l'ambrisentan, le risque hépato-

toxique est moindre (20); il se présente donc comme une alternative au bosentan en cas de taux élevés de transaminases (32). Par ailleurs, ses interactions pharmacologiques sont également moins significatives vu qu'il est principalement métabolisé par la glucurono-conjugaison. Toutefois, les œdèmes périphériques sont plus fréquents.

Le macitentan se caractérise par une pénétration tissulaire accrue, une demi-vie du métabolite actif longue, une plus grande affinité pour les récepteurs à l'endothéline et une liaison plus durable à ce dernier (33). Ces caractéristiques permettent une administration une fois par jour, sans influence sur les taux d'enzymes hépatiques, selon les études de phase II (34). Néanmoins, dans la mesure où les ARE pourraient s'avérer hépatotoxiques seulement après plusieurs mois ou années, des études plus longues sont nécessaires pour exclure définitivement ce risque (35).

Le macitentan représente le premier traitement HTAP-spécifique dont l'efficacité a été prouvée dans une étude au long cours ayant comme critère d'évaluation la survenue d'événements précis (event-driven trial). Il s'agit d'un changement de paradigme par rapport aux précédentes études sur l'HTAP, qui étaient de relativement courte durée et mesuraient la distance parcourue en 6 minutes en tant que marqueur de substitution (36). Après un suivi de 2 ans, le critère d'évaluation combiné morbidité/mortalité avait baissé de 45% (risque relatif), ce qui correspondait à une réduction de 12,9% du risque absolu dans le groupe dosé à 10 mg. Cet effet a été observé aussi bien chez les patients naïfs de traitement que chez ceux recevant déjà un traitement de base (le plus souvent par inhibiteur de la PDE5, voir plus bas). Cependant, les cas de décès de toute origine en tant que premier événement clinique n'étaient pas plus rares avec le macitentan qu'avec le placebo. Il convient aussi de noter que l'étude n'incluait pratiquement aucun patient en classe NYHA IV. Il n'existe, jusqu'à présent, aucune étude montrant un bénéfice d'un changement d'un «ancien» ARE contre le macitentan, en particulier chez les patients stables. Dans l'étude citée, le macitentan était généralement bien toléré, mais 13,2% des patients ont développé une anémie, le taux d'hémoglobine

étant \leq 8 g/dl chez 4,3% des patients (36).

La voie de signalisation NO-GMPc

Dans la cellule musculaire lisse, l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote (NO) est médié par le GMPc (second messenger) qui est ensuite dégradé par les phosphodiésterases (PDE).

Comme dans le corps caverneux, ce sont les phosphodiésterases du groupe 5 (PDE5) qui sont les plus abondants dans les artères pulmonaires. Les inhibiteurs oraux des PDE5 sildénafil et tadalafil provoquent donc une vasodilatation pulmonaire, avec un délai d'action maximal de 60 minutes et 75 à 90 minutes respectivement (37). Alors que la demi-vie du sildénafil est de 4 heures, ce qui nécessite trois prises quotidiennes, celle du tadalafil est de 17,5 heures, ce qui permet une administration quotidienne unique. Les deux substances sont généralement bien tolérées. La plupart des effets indésirables résultent de la vasodilatation, comme les céphalées, le flush, l'épistaxis, la dyspepsie, la diarrhée, la myalgie et l'hypotension.

Le riociguat agit lui aussi via la voie de signalisation NO-GMPc. Il s'agit d'un nouveau mécanisme d'action qui favorise la synthèse de GMPc indépendamment du NO (39). Cette propriété du riociguat représente un avantage potentiel vis-à-vis des inhibiteurs de la PDE5, dont l'efficacité peut être altérée en raison d'une disponibilité réduite de NO due à l'HTAP. Lors du test de marche de 6 minutes réalisé après 12 semaines chez des patients en classes NYHA II et III, le riociguat provoquait un allongement de la distance parcourue de 36 mètres par rapport au placebo, ainsi qu'un ralentissement significatif de la progression de la maladie. L'amélioration du test de marche de 6 minutes persistait également un an après le début du traitement (+51 mètres par rapport à la valeur de départ). La classe NYHA s'est améliorée chez un tiers des patients (33%), 61% des patients sont restés stables, et une aggravation est survenue chez 6% des patients (40).

Sous riociguat, les effets indésirables les plus sévères étaient les syncopes et l'hypotension, survenus chez 10% des patients avec une dose élevée (2,5 mg 3 x/j). L'association de riociguat et d'un inhibiteur de la PDE5 n'est pas recommandée, car elle entraîne une hypotension systémique

excessive sans pour autant offrir un bénéfice en terme d'hémodynamique ou des performances physiques des patients (41).

Monothérapie ou traitement d'association?

Une monothérapie initiale est recommandée pour tout patient HTAP à risque faible ou modéré. Les patients sous monothérapie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une évaluation régulière. Un traitement d'association est indiqué chez tous les patients dont l'état se détériore ainsi que chez toutes les personnes présentant une réponse thérapeutique insuffisante de manière persistante sous monothérapie (6).

Les médicaments contre l'HTAP actuellement autorisés en Suisse (selexipag en plus), permettent l'association d'environ 30 combinaisons, sans jamais associer deux substances de la même classe. A ce jour, toutes les combinaisons possibles n'ont pas été étudiées prospectivement, et les combinaisons testées n'ont pas toutes montré un bénéfice. En revanche les données issues de registres montrent généralement un bénéfice des combinaisons

suggérant un effet de classe. Selon les directives ESC/ERS, la responsabilité du choix du type de traitement (monothérapie ou traitement d'association), et le cas échéant, de l'association médicamenteuse pour un patient HTAP de classe NYHA II ou III nouvellement diagnostiqué, reste entre les mains du médecin traitant (6). Pour les patients de classe NYHA IV, on recommande toutefois initialement un traitement d'association devant comprendre l'administration intraveineuse d'un prostanoloïde.

Bien que la classe NYHA constitue le critère décisif pour le pronostic d'un patient souffrant d'HTAP, d'autres aspects, indépendants, doivent également être pris en compte. Il s'agit par ex. du sous-type de l'HTAP, de la pression sanguine systémique, de la capacité de diffusion pulmonaire et des RVP (6). Pour la pratique clinique, il est recommandé de passer d'une monothérapie à un traitement associant deux ou trois médicaments en cas de persistance ou d'apparition nouvelle de plusieurs facteurs de risques (6). Dans le cas où même une association de trois substances comprenant un prostanoloïde intraveineux reste insatisfaisante, il convient alors d'envisager une transplantation pulmonaire.

Références: La liste des références est disponible sur www.sgph.ch.

Réunion annuelle SSMI/SSNC/SSHP

22.-23.09.2016, Montreux

Hauptprogramm | Programme définitif



-  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 Pre--Congress Courses

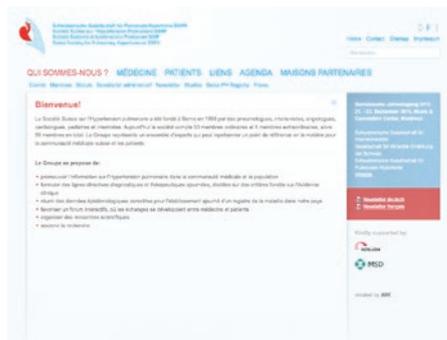
Postgraduate Courses: CRR1, Hemodynamic management
ICU Management Seminar
Simulationstraining | Simulation du réel aux soins intensifs
Praxisentwicklung Pflege | Développement dans la pratique Soins

22.-23. September 2016

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

Musik & Convention Centre, Montreux
www.imk.ch/sgi2016

Notre site web www.sgph.ch



Messages à retenir

- Il existe désormais de nombreux médicaments parmi les 3 voies d'action spécifiques contre l'HTAP.
- Les traitements d'association font actuellement l'objet de tests au sein d'études cliniques suffisamment importantes comportant des critères d'évaluation pertinents.
- En raison de la complexité du traitement de l'HTAP, une prise en charge complète des patients au sein de centres spécialisés constitue aujourd'hui la règle, qui doit être accompagnée d'un suivi détaillé des paramètres fonctionnels, biologiques et hémodynamiques.

Auteurs

Dr. med. Patrick Yerly, Service de Cardiologie, CHUV, Lausanne

Dr. med. Maura Prella, Service de Pneumologie, CHUV, Lausanne

Prof. Dr. med. John-David Aubert, Service de Pneumologie, CHUV, Lausanne

Le texte est une traduction rédigée de la publication anglaise in Swiss Med Wkly. 2016;146:w14305

Rédaction: Pr O. Schoch, Pr L. Nicod, Pr M. Schwerzmann, Responsable de la rédaction: Luca Lavina

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

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

