

Pertinence de la stratification du risque en termes de traitement et de pronostic chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Les recommandations européennes préconisent une évaluation régulière du risque chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Nous avons interrogé le Professeur Olivier Sitbon et le Professeur Stephan Rosenkranz, deux spécialistes bien connus de l'hypertension pulmonaire, auteurs d'études récemment publiées validant la pertinence de l'évaluation du risque dans le cadre de l'HTAP, et nous leur avons demandé de nous expliquer l'impact de cette évaluation sur les décisions thérapeutiques.

Les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être catégorisés en fonction de leur niveau de risque de mortalité, soit faible, intermédiaire ou élevé. Comment ces catégories de risque sont-elles définies?

Pr Olivier Sitbon:

Nous connaissons plusieurs paramètres associés au pronostic des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Ce sont les variables cliniques telles que la classe fonctionnelle de la NYHA et la présence de signes d'insuffisance cardiaque droite, les capacités à l'effort habituellement évaluées par le test de marche de 6 minutes, des marqueurs biologiques comme le taux de BNP ou de NT-proBNP, des variables mesurées par l'échocardiographie telles que la taille de l'oreillette droite, et bien sûr les paramètres hémodynamiques tels que la pression auriculaire droite, l'index cardiaque ou la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. Il est difficile de dire lequel de ces paramètres est le plus important car ils ont été analysés séparément. Pour chaque paramètre, des seuils sont connus pour être associés à un risque faible, intermédiaire ou élevé. La classe fonctionnelle en est un bon exemple: une classe I ou II correspond à un risque faible, une classe III à un risque intermédiaire et une classe IV à un risque élevé. Selon le nombre de paramètres situés dans les catégories à risque faible, intermédiaire ou élevé, les patients seront considérés comme présentant un risque faible, intermédiaire ou élevé de mortalité à un an. Trois grandes études de registres menées en Europe ont ré-

cemment montré que cette stratification du risque est réellement pertinente.

Que signifie un risque faible pour le patient?

Pr Stephan Rosenkranz:

Si un patient présente un profil à risque faible initialement (au moment du diagnostic) ou s'il atteint un niveau de risque faible en début de suivi (après avoir instauré un traitement spécifique pour l'HTAP), alors le risque de mortalité chez ce patient est relativement faible. Nous notons toutefois que le taux de mortalité estimé à un an chez les patients «à faible risque» peut atteindre jusqu'à 5 pour cent; qu'il est de 5 à 10 pour cent chez les patients jugés «à risque intermédiaire», et qu'il est supérieur à 10 pour cent chez les patients «à risque élevé». Ces valeurs reflètent la sévérité de la maladie, mais elles reflètent également les limites auxquelles nous sommes toujours confrontés en matière d'options thérapeutiques.

Quelle est l'utilité de la stratification du risque?

Rosenkranz: Les recommandations de l'ESC/ERS préconisent de réaliser un panel d'examen médicaux au moment du diagnostic et régulièrement lors des visites de suivi, et d'utiliser certains paramètres clés pour la stratification du risque. Il est vraiment important de suivre de près les patients atteints d'HTAP. Les trois études de registres évoquées par Olivier Sitbon ont permis de valider la stratégie d'évaluation du risque de l'ESC/



Pr Dr méd. Olivier Sitbon, est Professeur à l'Université Paris-Sud et Consultant au Centre de référence français de l'hypertension pulmonaire, Service de pneumologie et soins intensifs, Centre Hospitalier Universitaire Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.



Pr Dr méd. Stephan Rosenkranz est Professeur à l'Université de Cologne et dirige le Centre d'hypertension pulmonaire de Cologne, Département de Médecine Interne, Université de Cologne, Allemagne.

ERS au sein de vastes cohortes indépendantes (registre suédois, registre français, registre COMPERA) et cette stratégie a fait la preuve de son utilité pour la prédiction de la mortalité. En effet, nous avons pu observer de façon extrêmement cohérente que les patients présentant un profil à faible risque avaient une mortalité à un an inférieure à 5 pour cent, tandis que la mortalité à un an dépassait 10 pour cent chez les patients

classés à risque élevé. Il nous faut reconnaître que la méthodologie appliquée dans ces trois analyses n'était pas identique et que différentes approches ont été utilisées pour analyser les données et classer les patients dans les groupes de risque faible, intermédiaire ou élevé. Cependant, indépendamment de leur méthodologie exacte, ces trois études sont globalement parvenues à la même réponse, ce qui est intrigant.

La méthodologie la plus solide était peut-être celle utilisée pour l'analyse du registre français, dont les auteurs ont observé combien des paramètres évalués étaient situés dans le groupe à risque faible. Chose assez remarquable, lorsque l'ensemble de ces variables étaient présentes dans le groupe à risque faible, alors la survie à long terme des patients était excellente.

Quels étaient les paramètres utilisés dans l'étude française et combien d'entre eux doivent être présents dans la catégorie à faible risque?

Sitbon: Au cours de l'étude française, nous avons analysé les quatre variables les plus largement disponibles dans notre vaste cohorte: la classe fonctionnelle de la NYHA, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et deux variables hémodynamiques, l'index cardiaque et la pression auriculaire droite. Nous avons analysé la proportion de patients remplissant initialement et lors de la première visite de suivi (dans l'année suivant le diagnostic) zéro, un, deux, trois ou quatre des critères associés à un risque faible. Et pour les patients remplissant ces quatre critères, comme l'a mentionné Stephan Rosenkranz, la survie a été excellente.

Rosenkranz: À mon sens, l'étape suivante de votre analyse a été plus remarquable encore. Lorsque vous avez ajouté les taux de BNP ou de NT-proBNP à la stratification du risque, les paramètres hémodynamiques invasifs (index cardiaque et pression auriculaire droite) n'étaient plus prédictifs de la survie au cours du suivi précoce dans le cadre de l'analyse multivariée. Cela signifie, après tout, que si vous débutez un traitement ciblé chez un

patient atteint d'hypertension artérielle pulmonaire nouvellement diagnostiquée et que les trois paramètres simples à mesurer (classe fonctionnelle de la NYHA, distance parcourue au test de marche de 6 minutes et taux de BNP ou de NT-proBNP) lors du suivi sont tous dans le «vert» (catégorie à risque faible), alors la survie à 5 ans est excellente (environ 97%), et l'on peut alors se dispenser de réitérer le cathétérisme cardiaque droit.

Feriez-vous réellement l'impasse sur le cathétérisme cardiaque droit dans ce cas?

Rosenkranz: En réalité, ces données ont suscité des discussions et même des controverses quant au rôle du cathétérisme cardiaque droit lors du suivi de nos patients. Nous devons souligner que le risque de mortalité à long terme estimé chez les patients est faible uniquement si l'ensemble de ces trois paramètres se trouvent dans le «vert» (catégorie à risque faible). Si tel n'est pas le cas, comme nous le constatons chez la majorité des patients, nous devons clairement envisager de renouveler le cathétérisme cardiaque droit au cours du suivi. Cela se révèle particulièrement vrai à la lumière des données très convaincantes récemment publiées dans le cadre du registre français. Ces données montrent que le volume d'éjection systolique indexé et la pression auriculaire droite constituent des paramètres hémodynamiques fortement prédictifs de la survie au cours du suivi, lorsqu'un cathétérisme cardiaque droit répété est effectué. Il est donc important d'insister une fois encore sur ce point: nous devons envisager un cathétérisme cardiaque droit répété chez tous les patients ne présentant pas un profil à faible risque sur la base de l'ensemble des trois paramètres simples à mesurer que nous avons évoqués précédemment.

Quelles sont les valeurs seuils de ces trois paramètres permettant de définir un risque faible, dans le vert?

Rosenkranz: Les patients doivent être en classe fonctionnelle I ou II de la NYHA, la distance parcourue au test

de marche de 6 minutes doit être d'au moins 440 mètres et les taux de BNP ou de NT-proBNP doivent être normaux ou au moins proches de la normale. Nous devons toutefois relever certaines limites. Aucune donnée d'échocardiographie n'était disponible dans le registre français, de même que dans les autres registres, et nous ne disposons pas non plus de données concernant le test d'effort cardiopulmonaire, ce qui signifie que nous avons encore une marge de progression pour l'avenir. Mais même si nous ne disposons pas de ces données et que nous avons uniquement ces trois variables simples à mesurer qui se trouvent dans le vert, nous pouvons réellement dire, sur la base des récents résultats, que la survie sera excellente.

De mon point de vue, une autre limite potentielle réside dans le seuil de 440 mètres pour le test de marche de 6 minutes de façon générale. Prenons des cas particuliers, par exemple celui d'un patient très jeune: si je le place sous traitement et que sa distance parcourue au test de marche de 6 minutes est de 442 mètres au cours du suivi, je ne jugerai pas cette réponse au traitement satisfaisante dans ce cas particulier...

Sitbon: ...mais s'il est en classe fonctionnelle I ou II et que son taux de NT-proBNP est normal, ça fonctionne!

Rosenkranz: Bien, oui, mais je pense que ces aspects doivent tout de même être évalués au cas par cas. La stratification du risque est clairement utile, mais les décisions thérapeutiques doivent néanmoins être définies sur mesure chez chaque patient.

Cela signifie-t-il qu'en fin de compte vous vous fieriez toujours davantage à votre sentiment personnel qu'aux catégories de risque?

Sitbon: Avant tout, nous sommes des cliniciens. Si nous avons le moindre doute ou si nous observons quelque chose d'inattendu, nous disposons de nombreux outils pour affiner notre évaluation du risque. Par exemple, nous pouvons réaliser une échocardiographie, ou un test d'effort cardiopulmonaire, ou un cathétérisme cardiaque droit.

Manifestations SSHP 2018/2019

08-09 novembre 2018,
Palais de l'Athénée, Genève

7th International Congress of the Swiss Society for Pulmonary Hypertension
Information: sgph2018.congress-imk.ch

09-10 mai 2019,
2m2c Montreux Music & Convention Centre, Montreux

Réunion annuelle commune 2019
Société Suisse de Pneumologie (SSP), Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire (SSHP) et d'autres sociétés

Rosenkranz: Je pense qu'il est juste de dire que, en règle générale, la stratification du risque proposée semble très bien fonctionner mais, dans certains cas particuliers, nous pouvons avoir besoin d'informations complémentaires car, en fin de compte, il s'agit de prendre une décision concernant le traitement.

À quelle fréquence procédez-vous à l'évaluation du risque chez un patient?

Rosenkranz: L'évaluation du risque doit être réalisée à chaque visite, au moins pour les paramètres simples à mesurer, et de fait c'est ce que nous faisons. La fréquence des visites dépend du cas du patient, du système de santé et de l'établissement mais, généralement, un patient nouvellement diagnostiqué et placé sous traitement devra être réévalué au minimum après 3 mois et à nouveau au bout de 6 mois. Par la suite, la fréquence des visites de suivi peut être personnalisée en fonction de la réponse au traitement et du profil de risque mais, pendant la phase initiale, nous devons être très rigoureux. Des visites de suivis et des évaluations du risque rapprochées sont également nécessaires en cas de dégradation de l'état du patient ou lorsqu'une modification du traitement ciblé est envisagée.

Sitbon: Lorsque nous modifions le traitement de l'HTAP, habituellement en passant à l'étape de traitement supérieure,

nous réévaluons le patient au bout de 3-4 mois. Dans ce cas, il s'agit d'une réévaluation complète incluant la classe fonctionnelle de la NYHA, les capacités à l'effort et les paramètres hémodynamiques pulmonaires mesurés par le cathétérisme cardiaque droit. Lorsque les patients sont très stables, se sentent bien et que tous les paramètres sont dans le vert, nous proposons habituellement une visite de suivi tous les 6 mois, avec évaluation de la classe fonctionnelle de la NYHA, un test de marche de 6 minutes et une échocardiographie. Pour les patients recevant un traitement parentéral par la prostacycline, nous procédons habituellement à un cathétérisme cardiaque droit répété une fois par an, indépendamment de la catégorie de risque.

Les recommandations indiquent que le traitement doit être modifié si la réponse au traitement est inadéquate. Mais que signifie vraiment une réponse «inadéquate»?

Sitbon: Une réponse inadéquate signifie que les paramètres ne restent pas dans le vert. Lorsque les patients continuent de présenter un niveau de risque faible, nous ne modifions pas leur traitement spécifique, bien évidemment. Par contre, nous sommes face à une réponse au traitement inadéquate si l'état du patient se dégrade ou s'il se stabilise à un niveau de risque intermédiaire. Il existe

alors une marge de progression et nous passons donc à l'étape de traitement supérieure. Enfin, lorsque l'état du patient se dégrade et qu'il passe à un niveau de risque élevé, dans le rouge, nous passons à l'étape supérieure avec un traitement parentéral par la prostacycline.

Rosenkranz: Mais nous devons également reconnaître et admettre que l'évolution naturelle de la maladie peut être assez différente d'un patient à l'autre. D'un côté, nous pouvons avoir une maladie rapidement évolutive chez certains patients et, de l'autre, nous pouvons avoir des patients qui peuvent parfois rester stables sur une longue durée même sans recevoir aucun traitement. Pour une raison ou une autre, nous savons qu'il existe des patients, dits des «survivants», dont leur maladie n'évolue guère à long terme. C'est pour cela qu'il est raisonnable et important de réaliser l'évaluation du risque, mais nous devons également être conscients que nous ne pourrions pas ramener tous les paramètres dans le vert chez tous les patients, quand bien même nous appliquerions tous les traitements préconisés. D'après les données de nos registres, la plupart des patients restent dans le groupe de risque intermédiaire, et nous devons admettre ce fait. Comme l'a souligné Olivier Sitbon, la stabilisation n'est pas un résultat satisfaisant, à moins qu'il s'agisse d'une stabilisation dans le vert. Mais même si nous plaçons tous les patients sous triple thérapie, nous ne pouvons pas espérer que tous leurs paramètres passent dans le vert. Il est assez juste de dire, je pense, que nous sommes face à une maladie très sévère. Nous devons adopter une approche aussi agressive que nécessaire et recourir vraiment à toutes les options disponibles, même si nous savons que le succès ne sera pas au rendez-vous chez tous les patients.

Sitbon: Nous devons aussi tenir compte des comorbidités, de l'âge du patient, du temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie et d'autres facteurs. Par exemple, notre approche thérapeutique sera probablement plus agressive en cas de récent diagnostic d'une HTAP, que chez les patients que nous suivons depuis de nombreuses années.

Ces seuils définissant des paramètres dans le vert, pourrait-on les utiliser pour évaluer un traitement par rapport à un autre au cours d'une étude?

Sitbon: Des discussions sont en cours pour savoir si le temps est venu de lancer une étude utilisant l'évaluation du risque comme critère de jugement. Je pense qu'il est trop tôt pour envisager une étude de ce type car nous n'avons aucune idée du nombre de patients susceptibles de passer d'un risque intermédiaire à un risque faible au bout de 6 mois ou 1 an. Dès lors, les calculs sur les paramètres de l'étude seraient très difficiles à effectuer, si ce n'est impossible. Nous aimerions tester l'évaluation du risque en tant que critère de jugement, peut-être dans une étude de phase II, mais pour une étude de phase III, il est probablement trop tôt.

Rosenkranz: Au cours des dernières années, la conception des essais cliniques a évolué, passant d'études à court terme utilisant le test de marche de 6 minutes comme critère de jugement primaire à des études à long terme centrées sur la survenue d'événements utilisant un critère de jugement composite associant morbidité et mortalité. Dans ce contexte, il me semble que la très récente publication basée sur les études SERAPHIN et GRIPHON a montré de façon très convaincante que les événements de morbidité sont fortement prédictifs de la mortalité. C'est vrai dans le cas de l'HTAP et cela a également été démontré pour d'autres maladies telles que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Il s'agit d'une information importante, qui nous montre que les critères composites associant morbidité et mortalité semblent être très pertinents, et la mesure des hospitalisations associées à l'HTAP semble prédictive de la mortalité. Pour ce qui est de la conception des études cliniques, je pense que les variations de

l'évaluation du risque pourraient à présent être évaluées éventuellement en tant que critères de jugement secondaires ou exploratoires, et que ces évaluations pourraient être effectuées dans le cadre d'essais de phase II, comme de phase III.

Sitbon: L'approche de l'évaluation du risque utilisée comme critère de jugement est très intéressante car elle pourrait capturer les améliorations de la maladie. Auparavant, en optant pour un critère de morbidité et la mortalité, les études avaient pour but de montrer une variance sur la péjoration de la maladie. Bien sûr, la morbidité et la mortalité sont prédictives de l'évolution à long terme, mais elles ne nous permettent pas de savoir si les patients se sentent mieux ou non. En effet, la stabilisation clinique et l'absence d'événements signifient que le patient survit, mais peut-être avec une mauvaise qualité de vie.

Rosenkranz: Dans une étude randomisée contrôlée, nous utilisons des critères de jugement primaires et secondaires. Pour générer un haut niveau de preuve, il est très important d'utiliser des critères de jugement solides tels que les critères composites associant morbidité et mortalité, mais nous disposons également de critères secondaires qui peuvent rendre compte des améliorations cliniques.

Quels sont, pour vous, les messages clés à retenir concernant le traitement de l'HTAP, guidé par l'évaluation du risque des patients?

Sitbon: Je pense que le message principal pour les médecins repose sur ce que nous recommandons déjà depuis longtemps: nous devons réévaluer régulièrement les patients afin d'évaluer la réponse au traitement. Aujourd'hui, les objectifs thérapeutiques peuvent être plus ambitieux que par le passé, et l'outil que nous offre l'évaluation du risque peut nous

permettre de répondre à cette ambition. Si nous visons des résultats ambitieux, nous devons faire tout le possible pour améliorer les symptômes, les capacités à l'effort et la fonction ventriculaire droite, et c'est ce que l'évaluation du risque nous permet de mesurer.

Rosenkranz: Je suis totalement d'accord mais j'aimerais également revenir aux limites existantes. Je souhaite souligner qu'il est irréaliste de penser que nous pourrions ramener les paramètres dans le vert chez tous les patients en suivant une stratégie thérapeutique guidée par l'évaluation du risque. Nous devons rester conscients des limites qui s'imposent à nous. Face à chaque cas particulier, nous devons prendre des décisions thérapeutiques sur la base des informations spécifiques du patient. Ces informations incluent la stratification du risque, mais également l'évolution de la maladie, les comorbidités, l'âge du patient et bien d'autres choses.

Sitbon: Et aussi les attentes du patient!

Rosenkranz: Absolument. Notre approche doit être aussi agressive que raisonnablement nécessaire mais cela ne signifie pas que tous les patients atteints d'HTAP doivent être placés sous trithérapie, ni que tous les patients doivent recevoir un traitement parentéral par prostanolide lorsque la maladie progresse. Mais les outils dont nous disposons sont réellement utiles et les données obtenues aujourd'hui nous apportent une base solide pour des décisions thérapeutiques personnalisées.

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

