



GSHP Newsletter

Groupe Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

Sommaire

Test de vasoréactivité.....	2
Cathétérisme cardiaque droit.....	2
HP et BPCO	3
en bref	3
Etudes GSHP	4
Traitement combiné.....	4
Groupes d'entraide	4
Impressum.....	4

Congrès 2005

2^e Congrès international du GSHP

21-22 avril 2005 à Glion/Montreux

Des intervenants de renommée internationale dans le domaine de l'hypertension pulmonaire participeront au 2^e Congrès international du GSHP les 21 et 22 avril 2005 à Glion, près de Montreux. Les thèmes traités iront de «Epidémiologie

et génétique de l'hypertension pulmonaire», «Diagnostic non invasif» et «Hypertension pulmonaire et vices cardiaques congénitaux» jusqu'aux évolutions les plus récentes de la thérapeutique médicamenteuse. Des ateliers parachèveront cet intéressant programme d'une grande actualité.

Informations et inscription sous:
www.imk.ch/saph2005



Actualités sur www.gshp.ch

Nouvelle classification de l'hypertension pulmonaire et algorithme thérapeutique actuel

Lors du dernier congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire, organisé à Venise, la classification utilisée depuis 1998 a été remaniée et actualisée. Au nombre des modifications importantes figure par exemple l'emploi futur du concept d'«hypertension artérielle pulmonaire idiopathique» en lieu et place de la désignation désormais désuète d'«hypertension pulmonaire primitive». Le motif principal de la modification d'une terminologie utilisée depuis plusieurs années était l'abandon du qualificatif «primaire» qui avait toujours pour effet d'impliquer son corollaire «secondaire» On peut consulter un aperçu de la nouvelle classification ainsi que les principales modifications sous www.gshp.ch

En juin 2004 a paru un numéro spécial du «Journal of the American College of Cardiology»* présentant une synthèse approfondie sur l'épidémiologie, la pathogenèse, le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire.

A la suite de cela, nous avons remanié et actualisé notre site Web www.gshp.ch. Vous y trouverez en particulier aussi l'algorithme actuel relatif au traitement des patients souffrant d'hypertension pulmonaire, publié dans la revue ci-dessus mentionnée.

*JACC Vol. 43, No 12, Supp S, June 16 2004

Editorial

Même après l'introduction du Tracleer®, l'hypertension artérielle pulmonaire demeure un véritable défi pour notre groupe de travail. Après une vaste campagne d'information sur la symptomatologie de cette maladie, il importe maintenant d'établir les critères d'investigations non invasives et invasives permettant de confirmer le diagnostic et d'évaluer le pronostic. Comme pour l'hypertension artérielle systémique, le succès du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire réside très probablement dans un traitement combiné vasodilatateur pulmonaire sélectif, ce qui nécessite de toute urgence l'instauration d'études multicentriques.

Dr Marco Maggiorini, privat-docent, Président du GSHP

Cathétérisme cardiaque droit et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Buts du cathétérisme cardiaque droit

1. **Confirmer le diagnostic d'HTAP** suspecté sur la base de la mesure échocardiographique de la pression artérielle pulmonaire systolique.
 - l'HTAP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) >25 mmHg au repos ou >30 mmHg à l'effort
2. Mesurer des paramètres permettant d'apprécier **la gravité d l'HTAP** (débit cardiaque, SaO₂ veineuse).
3. **Mesurer la pression de l'artère pulmonaire occluse** (PAPO; connue aussi sous le nom erroné de pression capillaire bloquée ou wedge pressure), ce qui permet de définir s'il s'agit d'une HTAP pré-capillaire, post-capillaire ou mixte.
 - la PAPO normale est ≤15 mmHg
 - une PAPO élevée traduit une insuffisance cardiaque gauche ou une obstruction au retour veineux pulmonaire. Une PAPO normale n'exclut toutefois pas une maladie veino-occlusive des poumons.
4. Diagnostiquer d'autres causes, plus rares, d'HTAP, comme par exemple une hypertension sur insuffisance cardiaque à haut débit.
5. Effectuer un test de **vasoréactivité**
 - chez tout patient avec PAPm >35 mmHg

But du test de vasoréactivité

Identifier les patients susceptibles de répondre de façon soutenue à un traitement par anticalciques. Dans l'état actuel des connaissances, le test de vasoréactivité doit être effectué chez tous les patients avec HTAP, même si la proportion des patients avec réponses positives se situent, selon le diagnostic, entre 5 et 15%. Le test de vasoréactivité ne doit être conduit qu'avec des substances à courte durée d'action.

- la réponse soutenue aux anticalciques se définit par une amélioration hémodynamique et fonctionnelle (NYHA I ou II) au long cours (≥3 mois) en l'absence d'autres traitements.

Critères de positivité de vasoréactivité

Une baisse de la PAPm ≥10 mmHg, associée à une PAPm cible de ≤40 mmHg ainsi qu'un débit cardiaque inchangé ou augmenté sont les critères retenus pour considérer comme positive une réponse à un vasodilatateur sélectif.

- Ces **nouveaux critères de positivité** remplacent les anciens critères (baisse de la PAPm et des résistances vasculaires pulmonaires ≥20%) qui prédisaient de façon insatisfaisante le caractère soutenu ou non de la réponse aux anticalciques.
- sur la base des nouveaux critères, seuls 10-15% des patients avec HTAP idiopathique ont un test de vasoréactivité positif. Et seule la moitié d'entre eux présentera une réponse soutenue aux anticalciques.

Test de vasoréactivité: remarques finales

1. Le test de vasoréactivité ne doit être conduit qu'avec des substances à courte durée d'action.
2. La plupart des centres ne testent pas les anticalciques oraux lors du cathétérisme cardiaque.
3. Il est contre-indiqué d'administrer des anticalciques oraux – hautement dosés en cas d'HTAP – à un patient négatif au test de vasoréactivité (risque d'entraîner une hypotension systémique sévère, parfois fatale).
4. Sur la base des données actuelles, l'efficacité des nouveaux médicaments – prostanoides, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs des phosphodiesterases – ne peut être prédite par le test de vasoréactivité.
5. L'utilité de tester en aigu les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (i.v.) et/ou les inhibiteurs des phosphodiesterases n'est pas connue.

Substances validées pour le test de vasoréactivité

- epoprosténol iv
- adénosine iv
- NO inhalé (20-40 ppm)
- Ilomedin® inhalé (10-20 µg)

NO

Le NO inhalé comporte le moins de risque en testing aigu et est le vasodilatateur le plus utilisé jusqu'à présent en Suisse. Toutefois, le NO est depuis peu considéré comme un gaz thérapeutique, si bien que son coût a considérablement augmenté. Le brevet a été invalidé fin novembre par l'Office européen des brevets. Selon Swissmedic, des demandes peuvent désormais être déposées pour des produits concurrents. A titre de solution transitoire, il est possible d'utiliser également le NO à l'hôpital sans autorisation de Swissmedic (en petites quantités et à certaines conditions: aucune distribution à des tiers, pas de publicité, fabrication dans le respect des exigences de sécurité).

Remplacer le NO

Quelques données laissent à penser qu'une évaluation de la vasoréactivité pulmonaire par Iloprost en inhalation prédit la réponse aux anticalciques aussi bien que l'epoprosténol iv ou le NO inhalé. Dans ce contexte, le groupe suisse sur l'HTAP propose de **remplacer le NO par l'Iloprost** (Ilomedin®, Ventavis®) en inhalation (10-20 µg selon le type de nébulisateur) dans l'évaluation de la vasoréactivité pulmonaire. En matière d'inhalation de l'Ilomedin® (taille requise des particules: 2-4 µm), les centres GSHP ont fait de bonnes expériences avec les nébuliseurs Optineb® et Aeronex®.

*Recommandations adaptées de la Task Force du 3^{ème} Congrès mondial sur l'hypertension artérielle pulmonaire, Venise, juin 2003

Hypertension pulmonaire en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive

L'hypertension pulmonaire en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) relève de la catégorie 3 de la classification OMS et est traditionnellement définie par les experts comme une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) >20 mmHg, ce qui est 5 mmHg plus bas que la définition de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Une hypertension pulmonaire **n'existe pratiquement qu'en cas de BPCO sévère** (VEMS₁ $<30\%$ de la norme),

et ce – selon l'auteur – dans 35 à 90% des cas. **Le degré d'hypertension pulmonaire est généralement léger**, même en présence de broncho-pneumopathie avancée. Alors qu'en cas de HTAP idiopathique la PAPm est en moyenne de 60 mmHg, elle n'est que d'environ 25 mmHg en cas de BPCO sévère. Des valeurs >40 mmHg constituent l'exception. Fait important: dans ces situations rares, on trouve **dans deux tiers des cas une autre cause à l'hypertension pulmonaire**. En d'autres termes, tout cas de BPCO s'accompagnant d'une PAPm >40 mmHg doit faire l'objet d'un diagnostic différentiel établi dans les règles de l'art (maladies du cœur gauche, syndrome obésité-hypoventilation, hypertension portale, sclérodémie, et cetera?).

Pathogenèse et cours de la maladie
Ces dernières années ont vu l'acquisition de nouvelles connaissances sur la pathogenèse de l'hypertension pulmonaire en cas de BPCO. Alors qu'auparavant c'était surtout la **vasoconstriction** due à l'hypoxémie (réflexe alvéolo-capillaire de von Euler-Liljestrand) qui était mise au premier plan, il est aujourd'hui apparu que ni l'administration aiguë d'oxygène ni l'oxygénothérapie à long terme n'agissent notablement sur l'hémodynamique pulmonaire. En revanche, il a été bien documenté que l'hypertension pulmonaire en cas de BPCO est associée à un **épaississement prononcé de l'intima**, consécutif à une prolifération de cellules provenant de la musculature lisse et à un dépôt de fibres collagènes et élasti-

ques. Parallèlement, l'expression d'oxyde nitrique synthétase (NO) est réduite, et celle d'endothéline-1 est augmentée. Les causes aujourd'hui évoquées sont surtout **les conséquences inflammatoires et directement nocives pour l'appareil vasculaire du tabagisme**, car la plupart de ces altérations peuvent déjà être observées chez des fumeurs exempts de BPCO.

Il est intéressant de noter le cours naturel d'une hypertension pulmonaire en cas de BPCO. Si la BPCO est de gravité moyenne (VEMS₁ d'environ 45% par rapport à la norme) sans hypertension pulmonaire au repos, on peut mettre en évidence chez environ deux cinquièmes des patients une élévation de la pression survenant uniquement à l'effort (> 30 mm Hg). Celle-ci constitue le principal facteur de risque d'hypertension pulmonaire ultérieure à côté du développement d'une hypoxémie. Au cours de cette étude ayant duré sept années, la PAPm a augmenté en moyenne de 0.4 mm Hg par an.

Traitement

Alors que **l'arrêt du tabagisme** est la seule modalité permettant de réduire la progression d'une BPCO (et par là même éventuellement d'une hypertension pulmonaire associée), **l'oxygénothérapie à long terme** en cas d'hypoxémie (PaO₂ <55 mmHg) constitue le seul traitement de cette maladie pulmonaire qui permette de prolonger la vie. L'existence d'une hypertension pulmonaire est en l'occurrence le facteur déterminant. Si la PAPm est <25 mmHg, la survie à cinq ans est de 62%; si elle est supérieure, la mortalité est deux fois plus élevée.

Il n'existe pas de modalité de traitement attestée de l'hypertension pulmonaire dans le cadre d'une BPCO.

C'est le traitement de la maladie de fond selon les directives GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) qui figure au premier plan. En raison d'une possible augmentation du shunt avec hypoxémie mettant en jeu le pronostic vital, les vasodilatateurs usuels, en particulier les antagonistes du calci-

um, sont généralement contre-indiqués. Des complications de ce type ont même été décrites avec des médicaments plutôt sélectifs pulmonaires, comme l'iloprost en inhalation et le sildénafil. Le NO en inhalation associé à l'oxygène améliore certes l'hémodynamique, mais pas la tolérance à l'effort.

Néanmoins, en cas de BPCO s'accompagnant d'une hypertension pulmonaire «importante» – autrement dit, par exemple, d'une pression systolique ventriculaire droite >40 mmHg mesurée par échocardiographie, ce qui correspond à une PAPm >30 mmHg –, il convient de faire procéder à un test hémodynamique avec monitoring du shunt pulmonaire dans un centre expérimenté. En particulier dans les cas où l'on peut établir par ergospirométrie qu'ils ne sont pas limités dans leur tolérance à l'effort sur le plan ventilatoire, on peut tenter un traitement spécifique en fonction de la situation et après accord avec l'assureur-maladie. Ce faisant, un effet thérapeutique doit toutefois être attesté dans un délai d'environ six mois au moyen d'un test de marche de 6 minutes.

L'anticoagulation est également une question d'appréciation. Le fait est que, grâce à elle, la survie en cas d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique est améliorée, qu'en cas de BPCO les embolies pulmonaires constituent la cause du décès dans des proportions pouvant aller jusqu'à 30% des cas, et que 10% des poussées évolutives de BPCO ont des embolies pour origine. C'est pourquoi une anticoagulation ne serait certes pas «evidence-based», mais relèverait du pragmatisme en cas de BPCO sévère avec hypertension pulmonaire.

en bref

Le sildénafil a été reconnu le 3 sept 2004 par Swissmedic comme «médicament orphelin» pour l'utilisation dans l'hypertension pulmonaire.

L'Office européen des brevets a invalidé en novembre 2004 le brevet de la société Linde (INOTherapeutics) pour le NO en inhalation.

Etudes GSHP

EARLY

Dans l'étude intitulée «Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)», le bosentan est testé chez des patients souffrant d'HTAP au stade NYHA II. Information: Professeur Rudolf Speich, klinspr@usz.unizh.ch

SERIPH

Dans l'étude pilote intitulée «Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bei Pulmonaler Arterieller Hypertonie (PAH)», les auteurs analysent l'effet de la fluoxétine sur l'hémodynamique pulmonaire, les capacités des patients, leur qualité de vie ainsi que leur état général psychique subjectif. Information: Dr. Silvia Ulrich, sylvia.ulrich@usz.ch

Déjà présenté dans la Newsletter 01.2004:

BOCTEPH «Bosentan in CTEPH Study»
Professeur Rudolf Speich, klinspr@usz.unizh.ch

MOB (spiroergométrie mobile et Bosentan)
Professeur Michael Tamm, mtamm@uhbs.ch

Etude Eisenmenger (Bosentan chez des patients présentant un complexe d'Eisenmenger avec HTAP) Professeur Maurice Beghetti, maurice.beghetti@hcuge.ch

Centres GSHP

Les adresses de tous les centres GSHP et de leurs membres figurent sur la page d'accueil www.saph.ch. Pour de plus amples informations: saph@imk.ch

Manifestations

Congrès GSHP 2005

21-22 avril 2005 Glion/Montreux

2e Congrès international sur l'hypertension pulmonaire; information et inscription: www.imk.ch/saph2005

Sessions régionales de formation continue sur l'hypertension pulmonaire

20 janvier 2005 à Zurich

10 février 2005 à Bâle

Information et inscription: saph@imk.ch

Rédaction: Dr John-David Aubert, PD; Dr Jean-Marc Fellrath, Prof. Dr Rudolf Speich, Dr Marco Maggiorini, PD; responsable de la rédaction: Dr Renate Bonifer **Editeur:** IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle, tél: 061 271 35 51, fax: 061 271 33 38, e-mail: saph@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 1660-9026



Thérapie

Traitement combiné

Malgré d'indéniables améliorations dans la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), son traitement reste symptomatique et d'efficacité relativement modeste. Comme la physiopathogénèse de cette affection fait intervenir une multitude de médiateurs, il semble logique d'imaginer que d'agir sur plusieurs mécanismes à la fois devrait permettre d'augmenter l'efficacité clinique du traitement. L'efficacité et la sécurité d'une approche thérapeutique combinée au long cours a été l'objet de plusieurs publications récentes.

Chez des patients présentant une HTAP sévère en aggravation malgré un traitement de prostanoïdes – oraux, intraveineux ou en inhalation –, l'adjonction de bosentan ou de sildénafil améliore l'hémodynamique et la capacité d'effort dans des études non contrôlées. A l'inverse, deux autres études montrent que l'adjonction d'un deuxième vasodilatateur pulmonaire a peu d'effet sur la classe fonctionnelle NYHA, l'hémodynamique pulmonaire et la fonction cardiaque droite. Il est toutefois nécessaire de disposer d'études randomisées contrôlées à plus large échelle pour pouvoir réellement évaluer l'efficacité – et le cas échéant la place – du traitement combiné dans la prise en charge thérapeutique des patients avec HTAP. D'ici que soient entamées de telles études multicentriques, il conviendra de procéder dans le Registre GSHP à un recensement prospectif de tous les patients sous traitement combiné selon le protocole GSHP.

Associations de patients atteints d'HTAP

Association HTAP «Revivre»

Une association de patients a été créée le 20.10.2004 en Suisse romande. Le président en est René Schupbach, le vice-président Claude Hennemann, la secrétaire Marie-Régine Laub, la trésorière Marlyse Dupertuis. L'Association «Revivre» s'est fixé pour but de soutenir les patients HP et leurs familles, de fournir des informations et de mettre en contact entre elles les personnes concernées.

Adresse de contact: René Schupbach, Promenade de la Borgne 23, 1967 Brâmois/VS, tél.: 027 / 203 16 89

PPH-Selbsthilfegruppe Schweiz

Le «PPH-Selbsthilfegruppe Schweiz» et la page d'accueil www.lungenhochdruck.ch qui s'y rapporte ont été créés par Bruno Bosshard en 2000. Sur ce site très complet, vous trouverez des informations sur les nouveautés en matière de recherche, des contributions personnelles de patients, un forum de discussion ainsi que des exposés techniques de médecins. Il est également possible d'établir des contacts avec d'autres patients et des familles.

Adresse de contact: Bruno Bosshard, Im Rosswidli 1, CH-8045 Zurich, tél.: 01 / 461 59 80, bosshard@lungenhochdruck.ch, www.lungenhochdruck.ch