

SSHP Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire SSHP

Sommaire

Thème principal HPTC :	
Investigations	2
Tableau clinique et symptômes..	2
Causes	2
Possibilités thérapeutiques.....	3
Autres thèmes :	
Syndrome d'Eisenmenger	4
Centres et études de la SSHP.....	4
Manifestations.....	4
Impressum.....	4

Editorial



L'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC) présentent de grandes similitudes sur le plan clinique. Elles se différencient toutefois nettement dans l'approche ultérieure, tant diagnostique que thérapeutique. L'HAP a été abordée en détail dans de

précédents numéros. Le présent numéro est consacré au tableau clinique de l'HPTC : causes, clinique, aspects diagnostiques et, surtout, tour d'horizon des possibilités thérapeutiques actuelles. Professeur Rudolf Speich, USZ Chair SSHP Newsletter-/Homepagegroup rudolf.speich@usz.ch

HPTC - Tableau clinique et thérapie

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC) est sous-diagnostiquée

L'incidence réelle de l'HPTC est très probablement fortement sous-estimée. Des données non publiées provenant de l'Olmsted County, Etats-Unis, collectées à la Mayo Clinic, indiquent une incidence annuelle de 6 cas pour 1 million d'habitants, ce qui correspondrait approximativement à l'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.

Le moindre recrutement de cas d'HPTC que d'HAP dans l'étude AIR parle en faveur d'une plus faible prévalence. D'autre part, une étude menée à Pise et récemment publiée, dans le cadre de laquelle des patients souffrant de thromboembolie veineuse (TEV) aiguë ont été systéma-

tiquement suivis, a montré une fréquence cumulative de l'HPTC d'environ 4 % au cours de l'évolution ultérieure. Transposé à l'échelle des Etats-Unis avec un taux annuel de TEV de l'ordre de 650 000, cela donnerait une incidence annuelle d'HPTC de près de 25 000 cas par an, ce qui constituerait un contraste flagrant avec le chiffre de 1800 qui résulterait de l'extrapolation aux Etats-Unis des données de la Mayo Clinic. Il convient donc de partir du principe d'une incidence annuelle d'un peu plus de 80 pour 1 million d'habitants.

En d'autres termes : tout comme l'HAP, l'HPTC n'est pas seulement une maladie orpheline, elle est également gravement sous-diagnostiquée.

Pro domo

Au fil des années, notre petit groupe de travail – qui ne réunissait au début qu'un nombre restreint de spécialistes intéressés – s'est transformé en une société qui se consacre aujourd'hui au phénomène de l'« hypertension pulmonaire » en organisant des ateliers et des congrès, et – last but not least – en réalisant ses propres études. Une raison suffisante pour que nous tenions également compte de cette évolution dans notre appellation, et que nous soyons désormais présents en tant que Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire.

Une échocardiographie transthoracique confirme le diagnostic. Ensuite, à l'aide d'une scintigraphie pulmonaire de perfusion, on peut en général faire clairement la distinction entre une HPTC et ses anomalies segmentaires ou sous-segmentaires et une HAPI (hypertension artérielle pulmonaire idiopathique), dans laquelle la scintigraphie est pratiquement normale (Figure 1).

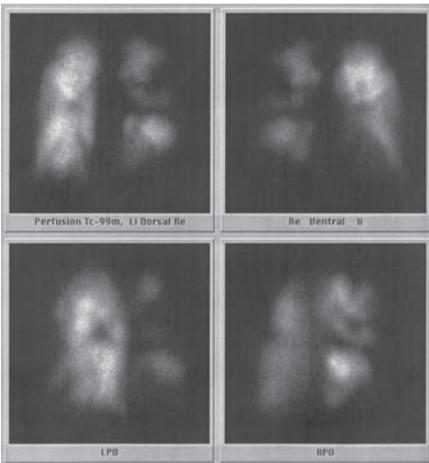


Figure 1 : scintigraphie pulmonaire de perfusion caractéristique en cas d'HPTC, avec anomalies segmentaires et sous-segmentaires de perfusion

Ensuite – afin de planifier la procédure ultérieure –, il conviendrait, selon nous, de procéder chez chaque patiente et chaque patient à un cathétérisme cardiaque droit et à une angiographie pulmonaire (Figure 2). Il est important que les deux examens soient réalisés dans un centre expérimenté, susceptible de procéder ultérieurement à l'endartériectomie pulmonaire.

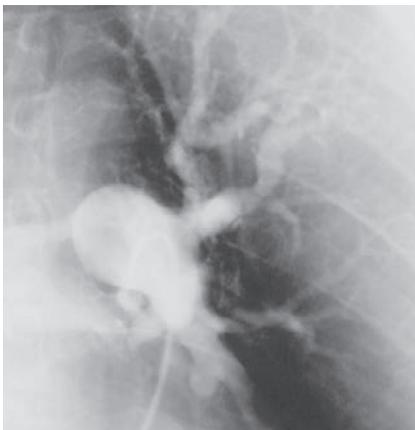


Figure 2 : angiogramme en cas d'HPTC avec interruptions de vaisseaux – les « webs » – et dilatations poststénotiques

Tableau clinique et symptômes de l'HPTC

Les symptômes et constatations cliniques observés en cas d'HPTC sont comparables à ceux qui sont constatés dans d'autres formes de l'hypertension pulmonaire. Comme dans l'HAP, le principal problème diagnostique de l'HPTC réside dans le fait que, premièrement, le tableau clinique n'est pas caractéristique, deuxièmement, les résultats sont souvent ignorés et, troisièmement, le tableau clinique est mal connu en raison de sa relative rareté. Il arrive toutefois fréquemment que des maladies qualifiées de « rares » soient tout simplement trop peu diagnostiquées. En présence de la triade ci-après, il faut toujours penser à une hypertension pulmonaire, qu'il s'agisse d'une HAP ou d'une HPTC :

1. dyspnée accrue à l'effort
2. exploration fonctionnelle pulmonaire normale
3. radiographie pulmonaire normale ou considérée comme « normale »

Malheureusement, le symptôme de dyspnée est souvent difficile à décrire. De nombreux patients se plaignent de fatigue générale, de faiblesse dans les jambes ou de dépression. Il s'agit également souvent de douleurs sourdes dans la poitrine, ce qui amène le médecin à conclure de manière erronée qu'il

est en présence d'une affection cardiaque, ou bien de vertiges et de syncopes, ce qui lui fait rechercher des troubles du système nerveux. Toux sèche ou hémoptysie et enrouement sont plutôt rares. Dans les cas avancés, on observe une prise de poids, une augmentation du tour de taille ainsi que des œdèmes des jambes par suite d'une insuffisance cardiaque droite.

L'examen clinique est malheureusement souvent négligé. Il est toujours surprenant de constater à quel point les étudiants concluent rapidement au diagnostic possible d'hypertension pulmonaire sur la seule base de réflexions logiques et sans connaissance préalable du tableau clinique : palpation d'une impulsion accrue du cœur droit, auscultation du deuxième bruit cardiaque accentué au niveau de la valve pulmonaire, observation d'une turgescence jugulaire ou d'un reflux abdomino-jugulaire, d'une insuffisance tricuspiddienne ainsi que d'œdèmes des jambes, voire d'une ascite.

Néanmoins, c'est un fait qu'en cas d'HPTC également il s'écoule à ce jour dans la pratique une moyenne de deux ans depuis les premiers signes de la maladie jusqu'au diagnostic.

Causes

Les causes de l'HPTC demeurent inexplicables. La mortalité à un an après thromboembolie veineuse aiguë est d'environ 25 %. La plupart de ces patients décèdent toutefois d'affections sous-jacentes, telles que maladies cardiaques ou pulmonaires, cancer et maladies infectieuses, et seulement environ 10 % d'une thromboembolie récidivante.

Après thromboembolie veineuse aiguë, la dissolution complète du caillot dans la circulation pulmonaire ne survient que dans les deux tiers des cas. Ce processus se produit sous anticoagulation sur une période de trois à quatre semaines. Chez le tiers restant, la régression de la thrombose n'est que partielle, de sorte que, même après trois à quatre mois, un ou plusieurs segments pulmonaires continuent à ne pas être perfusés. Dans la moitié des cas d'HPTC, il n'y a pas d'antécédents de thromboembolie veineuse aiguë. De plus, dans de nombreux examens – à l'exception du facteur anticoagulant lupique assez fréquent (jusqu'à 20 %), de l'élévation du facteur VIII et du facteur de Willebrand –, aucun trouble de la coagulation ou facteur de risque connu caractéristique de la thromboembolie veineuse aiguë ne peut être identifié.

Il se pourrait donc que l'HPTC et la thromboembolie veineuse aiguë ne relèvent finalement pas du même tableau clinique. L'HPTC – ou tout au moins une partie des cas enregistrés – pourrait constituer une maladie intrinsèque, séparée, des artères pulmonaires, ne résultant pas d'une TEV récidivante. Pour l'instant, il ne s'agit toutefois encore que d'une hypothèse. La plupart des experts continuent en effet à voir dans l'HPTC une conséquence de la thromboembolie veineuse aiguë récidivante.

Possibilités de traitement dans l'HPTC

Actuellement aucun traitement médicamenteux n'est officiellement autorisé pour cette indication. Des études ont été publiées sur les substances suivantes: Dans le cadre de l'étude AIR relative à l'action de **l'iloprost** en inhalation (Ilomedin®, Ventavis®), des patients souffrant d'HPTC ont également été inclus (n=23 verum et n=24 placebo; environ 25 % du collectif total). L'étude a montré une nette efficacité de l'Ilomedin® sur la distance de marche, la dyspnée et la qualité de vie chez les patients souffrant de l'HAP. Chez les patients souffrant d'HPTC, l'amélioration de la distance de marche n'a pas été aussi marquée que dans l'HAP idiopathique. Les patients ont néanmoins fait état d'une dyspnée nettement amoindrie. Trois études non contrôlées récemment publiées (n=19, 16 et 20) ont montré un effet favorable du **bosentan** (Tracleer®). Actuellement, la SSHP mène en Suisse, sous l'acronyme d'étude « BOCTEPH », une étude ouverte, nationale, relative à l'emploi du bosentan chez des patients souffrant d'HPTC. Peuvent être inclus tous les patients chez lesquelles une opération est impossible ou qui la refusent, ou encore les patients chez lesquels le médicament permet de faire la transition jusqu'au moment de l'intervention (pour tout contact avec les centres d'étude, voir sous www.sgph.ch). Une étude non contrôlée portant sur 12 patients a montré une amélioration de la distance de marche et de l'hémodynamique pulmonaire après un traitement de 3 mois par le **sildénafil** (Viagra®, Revatio®).

Endartériectomie pulmonaire (EAP)

Il existe depuis plus de 30 ans une opération qui peut aboutir, dans le meilleur des cas, à une guérison de l'HPTC, à savoir l'endartériectomie pulmonaire (EAP). Ce faisant, après sternotomie, on mobilise l'artère pulmonaire droite et l'on incise la paroi vasculaire (Figure 3). Puis on dissèque la paroi artérielle dans sa totalité au niveau intérieur de la média. Ensuite, le chirurgien progresse aussi loin que possible dans cette tunique médiane le long de la paroi vasculaire jusqu'aux rameaux segmentaires et sous-segmentaires. L'intervention est extrêmement délicate, car la vue est très limitée. Si ce plan de clivage n'est pas identifié, l'artère pulmonaire peut être insuffisamment incisée ou, dans le pire des cas, la paroi vasculaire peut même se déchirer. La plupart du temps, on réussit toutefois à progresser dans la paroi vasculaire jusqu'au troisième embranchement de l'artère pulmonaire, voire davantage, pour finalement retirer pour ainsi dire un « moule » de l'ensemble de l'arbre artériel, y compris de la partie intérieure de

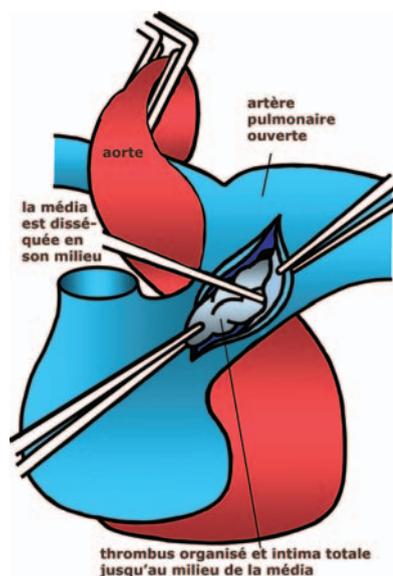


Figure 3 : endartériectomie pulmonaire de l'artère pulmonaire gauche

la paroi artérielle (Figure 4). Pour qu'aucun reflux de sang de la circulation bronchique en provenance de la périphérie ne vienne entraver la vue d'ensemble, l'endartériectomie doit être réalisée sous arrêt circulatoire total. Cela implique un refroidissement corporel à environ 20 °C, suivi d'un arrêt complet de la machine cœur-poumons. L'endartériectomie unilatérale nécessite environ 20 minutes. Après rétablissement transitoire de la circulation corporelle au moyen de la machine cœur-poumons, on répète la même procédure de l'autre côté. L'intervention tout entière – y compris la préparation de la circulation artificielle, le refroidissement, l'arrêt circulatoire et le réchauffement du patient – dure environ huit heures. On procède non seulement à l'élimination du caillot sanguin de l'artère pulmonaire, mais également à l'ablation de la partie intérieure

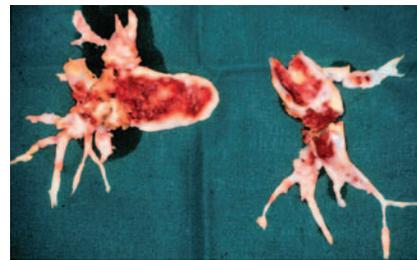


Figure 4 : produits d'endartériectomie, figurant de véritables « moules » de l'arbre artériel pulmonaire.

de la paroi artérielle. C'est pourquoi l'on dénomme aujourd'hui l'opération non plus « thrombo »-endartériectomie, mais endartériectomie pulmonaire (EAP). L'EAP est l'une des opérations les plus difficiles et les plus complexes. Après sa première réalisation en 1970 par des chirurgiens

de San Diego, on dénombre aujourd'hui tout au plus quelque 2500 opérations effectuées dans le monde entier, dont plus de 1500 à San Diego. En 1984, un résumé des résultats chiffrait la mortalité à 22 % en moyenne. Depuis lors, la technique et l'expérience des chirurgiens se sont nettement améliorées, de sorte que, dans les meilleurs centres et dans les cas favorables, on peut estimer la mortalité à environ 5 %. Toutefois, aujourd'hui encore, des publications font état de taux de mortalité variant entre 10 et 20 %. Les principales causes de décès sont une hémorragie massive par perforation pendant la dissection de la paroi vasculaire, un œdème de reperfusion et une insuffisance cardiaque droite. Autres problèmes postopératoires : une insuffisance rénale, un état confusionnel et des infections chez environ 5 à 10 % des patients. Si l'opération se déroule sans complications, on peut généralement procéder au sevrage de la ventilation artificielle après un ou deux jours, et le patient peut quitter l'hôpital au bout de deux à trois semaines. A cela, il convient le plus souvent d'ajouter un séjour de rééducation de trois à quatre semaines. Une complication tardive importante est le syndrome de Dressler, qui peut survenir dans 10 à 20 % des cas après une à trois semaines. C'est pourquoi il est important que le patient sache qu'il lui faut se rendre immédiatement au centre dès qu'il ressent des troubles. En Suisse, onze opérations ont été réalisées à ce jour, dont dix avec succès. En Suisse alémanique, nous travaillons en collaboration avec le Professeur Eckhard Mayer, Clinique universitaire Johannes Gutenberg, Mayence, Allemagne, un des rares centres européens soutenant la comparaison avec celui de San Diego.

Centres SSHP

Les adresses de tous les centres SSHP et de leurs membres figurent sur la page d'accueil www.sgph.ch.

Les médecins qui soupçonnent l'existence d'une hypertension pulmonaire chez leurs patients peuvent se mettre à tout moment en relation avec un centre SSHP de leur région. Pour de plus amples informations : ssph@imk.ch

Etudes SSHP

La SSHP ou ses membres participent actuellement aux études suivantes :

EARLY : « Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH
BOCTEPH : « Bosentan in CTEPH-Study »
MOB : « Mobile Spiroergometrie und Bosentan
SERIPH : « Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bei PAH »

Informations complémentaires et adresses de contact sous www.sgph.ch

Manifestations

Update Hypertension Pulmonaire 2006
1 juin 2006, St Gall
 15.00 – 17.50 h Hôpital cantonal
 Zentraler Hörsaal, Haus 21
 (en allemand)
 Inscription: ssph@imk.ch

Session Hypertension pulmonaire
8 juin 2006, Bâle
10.30 - 12.00 h Centre des congrès
 L'hypertension pulmonaire est l'un des thèmes principaux abordés lors de la session annuelle conjointe de la Société suisse de cardiologie, de pneumologie, de chirurgie thoracique et de médecine intensive, qui se tiendra à Bâle du 7 au 9 juin 2006.
 Programme + inscription : www.akm.ch/sgk2006

Rédaction: Pr R. Speich, Pr L. Nicod, Dr J.-D. Aubert, PD; Dr J.-M. Fellrath, Dr G. Domenighetti, PD; Dr J.-F. Tolsa; 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: 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 1660-9026



Eisenmenger-Syndrom

Le syndrome d'Eisenmenger et l'étude BREATHE-5

Schéma de l'étude et résultats

Dans le syndrome d'Eisenmenger, une anomalie congénitale du septum ventriculaire entraîne le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire (HAP). Au stade avancé, le symptôme caractéristique du syndrome d'Eisenmenger consiste en une cyanose consécutive à une saturation insuffisante du sang en oxygène, étant donné que l'HAP provoque finalement un shunt droite-gauche. Il n'existe pas de données précises sur la fréquence du syndrome d'Eisenmenger, mais les anomalies cardiaques congénitales susceptibles d'y conduire concernent 5 - 8 % de la population.

L'étude BREATHE-5 (**B**osentan **R**andomized **T**rial of **E**ndothelin **A**ntagonist **T**herapy 5) a été la première étude contrôlée contre placebo portant sur des patients souffrant du syndrome d'Eisenmenger. Après une phase de triage de deux semaines, les patients ont reçu 2 x 62.5 mg de bosentan par jour pendant 4 semaines, puis 2 x 125 mg de bosentan ou d'un placebo par jour pendant 12 semaines. 54 patientes et patients ont été inclus au total dans l'étude (37 sous bosentan, 17 sous placebo). Critères d'inclusion :

- HAP due à un syndrome d'Eisenmenger
- Age supérieur à 12 ans
- Classe NYHA III
- Test de marche de 6 minutes entre 150 et 450 m
- Stable depuis plus de 3 mois

Paramètres d'évaluation après 16 semaines :

- SpO₂ (saturation systémique du sang en oxygène) et PVRI (index de résistance vasculaire pulmonaire)
- Hémodynamique
- Test de marche de 6 minutes
- Classe NYHA

Résultats

Sous bosentan, il a été constaté une amélioration des valeurs hémodynamiques et des performances. La performance réalisée dans le cadre du **test de marche de 6 minutes** a été significativement augmentée ; en moyenne de 53 mètres). La résistance vasculaire pulmonaire a diminué sous bosentan (-472 dyn.sec.cm⁻⁵). La **saturation systémique du sang en oxygène** n'a pas été abaissée.

Alors que, dans le groupe placebo, l'état de 2 sujets sur 16 s'est amélioré (passage à la classe **NYHA II**) et l'état d'un autre s'est aggravé (passage à la classe NYHA IV), 13 sujets sur 37 ont vu leur état s'améliorer dans le groupe sous bosentan (passage à la classe NYHA II) et l'état d'un sujet s'est également aggravé (passage à la classe NYHA IV).

Selon les directeurs* de l'étude BREATHE-5, ces résultats permettent de conclure que le bosentan constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients souffrant du syndrome d'Eisenmenger.

*Steering Committee/Investigators : M. Beghetti, N. Galiè, M. Gatzoulis, J. Granton, M. Landzberg; Investigators : H. Baumgartner, R. Berger, D. Celermajer, M. Connelly, R. Grifka, L. Grigg, J. Hess, W.S. Hillis, L. Mertens, J. Oliver, A. Peacock, M. Viganò