



SSHP Newsletter

Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire

Diagnostic hémodynamique invasif de l'hypertension pulmonaire

Alberto Pagnamenta, Andrea Azzola, Maurice Beghetti et Frédéric Lador, au nom de la Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire



Éditorial

Cette année, la Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire (SSHP) fête ses 20 ans d'existence. Cet événement réjouissant nous a donné l'occasion de remanier aussi bien la forme que le contenu de la newsletter de notre société, désormais publiée depuis près d'une décennie et demi. Ainsi, la première newsletter de notre année anniversaire paraît dans une mise en page complètement nouvelle et moderne, qui laisse évidemment sa place réservée au nouveau logo de la SSHP. Dans cette newsletter, vous trouverez aussi pour la première fois une interview approfondie menée avec un expert reconnu de l'hypertension pulmonaire, dont la publication a été rendue possible grâce à la générosité de notre entreprise partenaire Actelion Pharma Schweiz AG. Nous en profitons d'ailleurs pour la remercier pour son soutien de longue date.

Nous vous souhaitons une lecture instructive et espérons que cette newsletter moderne vous plaise tout autant qu'à nous.

L'hypertension pulmonaire (HP) est probablement la troisième affection cardiovasculaire la plus fréquente après l'hypertension systémique et la coronaropathie (1). Malheureusement, le diagnostic d'HP est aujourd'hui encore souvent posé tardivement, car les symptômes sont le plus souvent non spécifiques et associés à une insuffisance progressive du ventricule droit (2). Une HP devrait être suspectée chez tout patient

souffrant de dyspnée d'effort, de fatigue et de résistance physique diminuée, pour autant qu'il n'y ait aucune autre explication plausible à ces symptômes, ainsi qu'en cas de douleurs thoraciques, de syncopes et/ou de signes d'insuffisance ventriculaire droite. Parmi les signes cliniques évocateurs d'une HP figurent le soulèvement parasternal (également appelé «lift» ou «heave», et correspondant à des pulsations anormales dans la région parasternale inférieure gauche), un deuxième bruit cardiaque accentué, un troisième bruit cardiaque, un souffle pansystolique lié à la régurgitation au niveau de la valve tricuspide, ainsi qu'une tachypnée sans râles sibilants ni crépitants. Les patients atteints d'HP plus avancée et d'insuffisance cardiaque droite progressive présentent une pression accrue au sein des veines jugulaires (distension des veines du cou), ainsi qu'une hépatomégalie avec ascite, des œdèmes périphériques et des extrémités froides.

Classification et prévalence de l'hypertension pulmonaire

Dans la classification clinique actuelle, on distingue cinq principaux groupes d'HP:

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
2. HP consécutive à une insuffisance cardiaque gauche
3. HP consécutive à des affections pulmonaires chroniques et/ou à une hypoxie chronique
4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC)
5. HP secondaire à des pathomécanismes multifactoriels incertains

Il n'existe pas de données de prévalence comparatives pour les différents groupes. Toutefois, la cause la plus fréquente d'HP est probablement l'insuffisance cardiaque gauche, y compris les formes avec fraction d'éjection préservée ou réduite (3, 4). En fonction de la cohorte de patients et de la définition de l'HP utilisée (mesure invasive vs valeur estimée à l'échocardiographie; valeur limite variable), jusqu'à 80% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque gauche pourraient présenter une HP (5, 6), qui a une influence négative sur le pronostic (5, 7).

Les maladies pulmonaires chroniques sont les deuxième causes les plus fréquentes d'HP (8). La sévérité d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) semble augmenter le risque d'HP, et une HP diminue l'espérance de vie des patients atteints de BPCO (9). Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la sévérité d'une HP n'est toutefois que faiblement corrélée à la limitation de la fonction pulmonaire (10). Le syndrome emphysème-fibrose pulmonaire représente une entité particulière associée à une prédisposition élevée à l'HP; chez ces patients, la prévalence de l'HP est estimée à 30-50% (11). Des données actuelles indiquent que l'incidence annuelle de l'HPTEC s'élève à env. 5 cas pour 1 million d'adultes, avec des antécédents d'embolie pulmonaire aiguë chez env. 75% des patients (12). Les registres nationaux fournissent des données épidémiologiques fiables concernant l'HTAP. Ces données confirment que l'HTAP est une maladie rare, dont la prévalence s'élève à env. 15 à 60 cas pour 1 million d'adultes (13).

Valeurs seuils hémodynamiques

L'HP est définie comme une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mm Hg au repos, déterminée par cathétérisme cardiaque droit (14). Au repos, la PAPm s'élève normalement à 14 ± 3 mmHg (moyenne \pm écart-type), avec une limite supérieure d'env. 20 mm Hg (15).

Une PAPm au repos comprise entre 21 et 24 mm Hg est clairement supérieure à la valeur limite normale, mais n'est toutefois pas synonyme d'HP. Une PAPm dans cet ordre de grandeur était autrefois qualifiée d'«HP borderline», mais cette dénomination n'est plus utilisée aujourd'hui car sa pertinence clinique et pronostique est incertaine (1, 14). Certaines données (16) indiquent néanmoins que les patients avec une PAPm au repos comprise entre 21 et 24 mm Hg doivent être étroitement surveillés, notamment en présence de facteurs de risque d'HTAP (maladies des tissus conjonctifs, membres de la famille atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire) (1, 14).

Sur le plan hémodynamique, il convient de faire la distinction entre les formes pré-capillaires et post-capillaires d'HP, en fonction de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO). Les critères diagnostiques d'une HTAP incluent une PAPm ≥ 25 mmHg, une PAPO ≤ 15 mmHg et une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) > 3 unités Wood (UW), en l'absence d'autres étiologies pré-capillaires (maladies pulmonaires chroniques, HPTEC et autres maladies rares) (1, 14). La RVP correspond au rapport entre le gradient de pression et le débit cardiaque (DC): $RVP = (PAPm - PAPO)/DC$.

Actuellement, on distingue deux formes d'HP post-capillaire sur la base du gradient de pression diastolique (cf. Tableau (3)). En cas de BPCO, de FPI et de syndrome emphysème-fibrose pulmonaire, les valeurs limites suivantes s'appliquent:

- BPCO, FPI, syndrome emphysème-fibrose pulmonaire sans HP (PAPm < 25 mm Hg)
- avec HP (PAPm ≥ 25 mmHg)
- avec HP sévère (PAPm ≥ 35 mmHg ou PAPm ≥ 25 mmHg avec faible index cardiaque $< 2,5$ l/min/m²) (1).

Procédure diagnostique

Un vaste algorithme diagnostique a été élaboré pour la détermination des causes d'HP (1). L'échocardiographie transthoracique (ETT) est le premier et principal instrument de dépistage non invasif afin de déterminer la probabilité d'HP. Pour la pose du diagnostic définitif et la prise de décisions thérapeutiques, le cathétérisme cardiaque droit est néanmoins incontournable (17).

Dès la moindre suspicion d'HP, une ETT devrait toujours être réalisée. La mesure de la vitesse maximale du flux régurgitant au niveau de la valve tricuspide au moyen du Doppler continu est le principal paramètre d'ETT pour apprécier la probabilité d'HP (1). La taille et la surpression du ventricule droit, la vitesse du flux sanguin à partir du ventricule droit, le diamètre de l'artère pulmonaire ainsi que la pression auriculaire droite estimée livrent des indications échocardiographiques supplémentaires d'HP. Avec le premier paramètre cité, ces autres «signes d'HP» permettent de classer la probabilité de présence d'une HP comme faible, moyenne ou élevée (17, 18).

Si la probabilité d'HP est faible, aucun autre examen hémodynamique n'est nécessaire et il convient de rechercher d'autres causes pour les symptômes cliniques.

En présence d'une suspicion clinique et d'une probabilité échocardiographique d'HP moyenne à élevée, il convient dans un premier temps de penser aux deux catégories d'HP les plus fréquentes (groupe 2: HP consécutive à une insuffisance cardiaque gauche; groupe 3: HP consécutive à des affections pulmonaires chroniques et/ou à une hypoxie chronique) et de les investiguer avec une série d'examen supplémentaires (ECG, radiographie thoracique, test de la fonction pulmonaire, gazométrie artérielle, tomographie thoracique haute résolution). Dans le cas où une insuffisance cardiaque gauche ou une affection pulmonaire chronique sans signe d'HP sévère est effectivement diagnostiquée, il faut initier sans délai un traitement adéquat sans poursuivre les investigations, et surtout sans cathétérisme cardiaque droit.

Si toutefois une HP sévère et/ou une insuffisance cardiaque droite sont présentes, il est recommandé d'adresser le patient à un centre de l'HP pour rechercher d'autres causes.

Au cas où les groupes d'HP 2 et 3 ont été exclus, un examen d'imagerie de ventilation/perfusion est nécessaire afin de faire la distinction entre HPTEC et HTAP. Le cathétérisme cardiaque droit est impératif pour le diagnostic définitif et la planification thérapeutique, aussi bien en cas d'HPTEC que d'HTAP. Si une HPTEC peut être exclue au moyen d'un examen d'imagerie de ventilation/perfusion avec



Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH
Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie SGPH
Società Svizzera per l'Ipertensione Polmonare SSHP
Società Svizzera per l'Ipertensione Polmonare SSHP

7th International Congress of the Swiss Society for Pulmonary Hypertension

Celebrating 20 years of the SSPH

08-09 novembre 2018

Palais de l'Athénée, Geneva, Switzerland



une grande probabilité, d'autres tests peuvent s'avérer utiles pour identifier les manifestations individuelles de l'HTAP (chimie du sang, hémogramme, immunologie, sérologie, échographie).

Réalisation optimale d'un cathétérisme cardiaque droit

Malgré tous les progrès en matière de techniques non invasives pour déterminer les paramètres pertinents de la circulation cardiopulmonaire (19, 20), le cathétérisme cardiaque droit reste la méthode de référence pour confirmer une suspicion d'HP et déterminer la sévérité et le pronostic de la maladie, et bien sûr le succès d'une thérapie ciblée au cours de la maladie (1).

Pour les groupes d'HP 2 et 3, cet examen n'est recommandé que lorsqu'une transplantation d'organe est envisagée. Le cathétérisme cardiaque droit est complexe et long car il requiert une attention et une expertise particulières dans la collecte et l'interprétation des données. Les paramètres hémodynamiques invasifs ne devraient pas être interprétés isolément, mais toujours dans le contexte clinique, en tenant compte du diagnostic non invasif, et en particulier l'ETT.

Le cathétérisme cardiaque droit est sûr. Dans la littérature, la morbidité qui y est associée est chiffrée à 1,1%, et la mortalité à 0,055% lorsque l'examen est réalisé dans un centre spécialisé (21). L'accès privilégié pour le cathéter s'effectue via une veine sous-claviculaire ou interne jugulaire. Le cathéter est introduit dans l'atrium droit à l'aide d'un ballon gonflé via la veine cave supérieure, jusqu'à ce qu'il atteigne la «wedge position» (voir Figure).

Afin de compenser les variations intrinsèques des valeurs mesurées, il est recommandé de réaliser plusieurs fois les mesures et d'en faire la moyenne (réaliser 3 à 5 mesures dont la valeur varie de moins de 10%) (20). Un cathéter artériel pulmonaire permet la mesure directe des paramètres hémodynamiques suivants (22):

- Pression artérielle pulmonaire (PAP; systolique, diastolique, moyenne)
- Pression artérielle pulmonaire d'occlusion moyenne (PAPOm)

Messages à retenir

- L'échocardiographie transthoracique est le premier et plus important examen de dépistage pour l'évaluation de la probabilité d'une hypertension pulmonaire.
- Le diagnostic et la classification définitifs de l'hypertension pulmonaire requièrent la confirmation d'une pression artérielle pulmonaire moyenne accrue ≥ 25 mmHg mesurée de façon invasive grâce à un cathétérisme cardiaque droit au repos. Cet examen doit s'effectuer dans des centres spécialisés.
- Les formes pré- et post-capillaires de l'HP sont distinguées sur la base de la valeur de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion.
- Le recueil et l'interprétation corrects des paramètres pulmonaires hémodynamiques invasifs est essentielle non seulement pour confirmer le diagnostic, mais également pour l'évaluation du pronostic et pour la prise de décisions thérapeutiques.
- En ce qui concerne la détection précoce ainsi que l'évaluation du succès thérapeutique et du pronostic, les données actuelles suggèrent que la mesure invasive des paramètres pulmonaires hémodynamiques lors de l'effort pourrait être plus sensible que lors du repos.

- Pression auriculaire droite (PAD)
- Débit cardiaque (DC)
- Saturation veineuse mixte en oxygène (SvO₂)

A partir de ces paramètres, il est possible de calculer d'autres paramètres

- Gradient de pression diastolique (=PAP diastolique - PAPO)
- Résistance vasculaire pulmonaire (RVP = [PAPm-PAPO]/DC)
- Index cardiaque (DC/surface corporelle)

La PAPO est souvent utilisée comme valeur de substitution pour la pression auriculaire gauche (PAG), qui correspond à la pression de flux sortant de la circulation pulmonaire, car la PAG ne peut pas être mesurée directement à l'aide d'un cathéter artériel pulmonaire. Afin de déterminer la PAPO de façon correcte et exacte, les lectures de la pression doivent s'effectuer à la fin de l'expiration, lorsque la pression intra-thoracique se rapproche de la pression de l'air ambiant. Les patients obèses et atteints de BPCO requièrent une attention particulière car on observe souvent chez eux des hausses spontanées de la pression intra-thoracique à la fin de l'expiration. Afin de compenser les variations respiratoires chez ces patients, calculer la moyenne de la PAPO sur plusieurs cycles respiratoires constitue une bonne alternative, plutôt que de lire les valeurs à la fin de l'expiration (23).

Les patients souffrant d'HP avec insuffisance cardiaque gauche et traités par diurétiques peuvent présenter une PAPO <15 mmHg, ce qui peut conduire à une mauvaise classification de leur HP (24).

Lors du cathétérisme cardiaque droit, un test de vasoréactivité pulmonaire est réalisé afin d'identifier les patients qui peuvent recevoir un traitement par inhibiteurs des canaux calciques. A l'heure actuelle, ce test n'est indiqué que chez les patients atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire ou médicamenteuse (1). Le test est considéré comme positif en cas de réduction de la PAPm de ≥ 10 mmHg par rapport à la valeur de référence, jusqu'à une valeur absolue de ≤ 40 mmHg, et ce sans changement, ou jusqu'à une augmentation du DC (14). Le test de vasoréactivité est généralement réalisé avec du monoxyde d'azote inhalé (NO, 10 à 20 ppm). L'iloprost inhalé, l'époprosténol intraveineux ou l'adénosine entrent en ligne de compte en tant qu'alternative (1).

Si un shunt cardiaque gauche-droit est suspecté et que la saturation en oxygène dans l'artère pulmonaire est >75%, la mesure progressive de la saturation en oxygène dans la veine cave supérieure et inférieure, le ventricule droit et l'artère pulmonaire est recommandée (1, 22). Une différence de >7% entre la saturation veineuse mixte et l'atrium droit indique un shunt gauche-droit atrial; une différence de >5% entre

l'atrium droit et le ventricule droit indique un shunt gauche-droit ventriculaire (22). Dans les lignes directrices actuelles, le cathétérisme cardiaque droit est recommandé chez les patients atteints d'HP non seulement en cas de dégradation clinique, mais également à intervalles réguliers, soit 3 à 6 mois après modification du traitement anti-HTAP spécifique (1). Une PAD élevée, un faible index cardiaque et une faible SvO₂ constituent des facteurs pronostiques négatifs solides et indépendants (25, 26). Toutefois, L'évaluation des risques en cas d'HTAP ne devrait pas uniquement s'appuyer sur des paramètres hémodynamiques invasifs. Une approche multidimensionnelle a été proposée, dans laquelle il est tenu compte de la même façon des signes cliniques d'une insuffisance cardiaque droite, de la dégradation des symptômes, de la classe fonctionnelle OMS (Organisation mondiale de la santé), d'un test d'effort (test de marche de 6 minutes ou test d'effort cardiopulmonaire), du taux de BNP (peptide cérébral natriurétique) et des résultats de l'ETT (1).

En outre, de plus en plus d'éléments indiquent que les mesures pulmonaires hémodynamiques invasives réalisées lors de l'effort pourraient être plus sensibles que les mesures réalisées au repos pour évaluer le succès d'un traitement ciblé de l'HTAP (27, 28) et de prédire le pronostic à long terme (29).

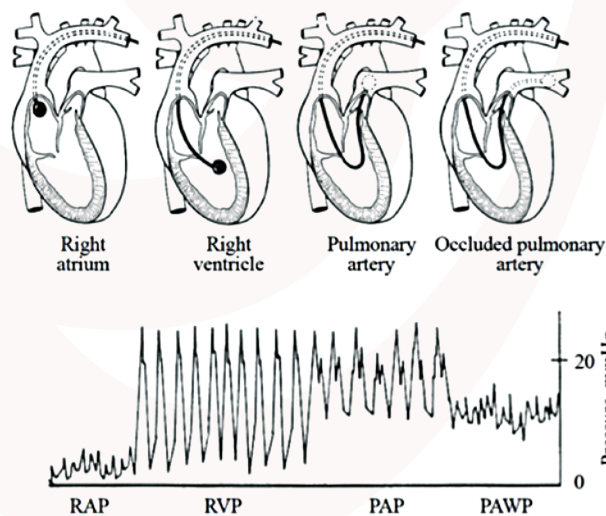


Figure: Courbes de pression hémodynamique pendant l'introduction d'un cathéter artériel pulmonaire. La pression auriculaire droite (PAD) et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) évoluent de façon similaire. Le passage du ventricule droit à l'artère pulmonaire est caractérisé par une augmentation de la pression diastolique ainsi que par l'apparition d'un «dicrotic notch», qui reflète l'occlusion de la valve pulmonaire; PVD = pression ventriculaire droite.

Pour ce qui est de l'évaluation de routine de l'HP, le cathétérisme cardiaque gauche simultané n'est actuellement pas recommandé. Toutefois, il devrait être pris en considération sérieusement pour les patients présentant des facteurs de risque cliniques de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, pour les patients présentant des signes échocardiographiques d'insuffisance systolique et/ou diastolique, et dans le cas où la mesure de la PAPO n'est pas fiable (1).

Cet article est une traduction remaniée et raccourcie de la publication en langue anglaise parue dans *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14445.

Auteurs:

PD Dr méd. Alberto Pagnamenta, service de soins intensifs, hôpital régional Mendrisio, et département de pneumologie, HUG, Genève

Dr méd. Andrea Azzola, service de soins intensifs et département de médecine interne, pneumologie, hôpital régional de Lugano

Pr Dr méd. Maurice Beghetti, programme Hypertension pulmonaire, université de Genève, et Cardiologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, HUG, Genève

PD Dr méd. phil. Frédéric Lador, département de pneumologie, HUG, Genève, et programme Hypertension pulmonaire, université de Genève

Tableau

Classification hémodynamique de l'hypertension pulmonaire

Définition	Valeurs hémodynamiques	Catégorie clinique*
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Toutes
HP pré-capillaire	PAPm \geq 25 mmHg PAPOm \leq 15 mmHg	1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 3. HP consécutive à une affection pulmonaire 4. HPTEC 5. HP d'étiologie indéterminée et/ou multifactorielle
HP post-capillaire	PAPm \geq 25 mmHg PAPOm >15 mmHg	2. HP consécutive à une insuffisance cardiaque gauche 5. HP d'étiologie indéterminée et/ou multifactorielle
HP post-capillaire isolée	GPD <7 mmHg et/ou RVP \leq 3 UW	
HP combinée pré- et post-capillaire	GPD \geq 7 mmHg Et/ou RVP >3 UW	

HPTEC = hypertension pulmonaire thromboembolique chronique; GPD = gradient de pression diastolique (PAP diastolique – PAPO); PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPOm = pression artérielle pulmonaire d'occlusion moyenne; HP = hypertension pulmonaire; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; UW = unité de Wood (1 UW = 80 dyn x sec x cm⁻⁵) *voir texte en page 1

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

