

# Critères pour optimiser les traitements dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Laurent Nicod

Service de pneumologie, CHUV, Lausanne

## Quintessence

- La survie des patients avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) s'est améliorée avec des options thérapeutiques nouvelles favorables dans le court terme.
- Le devenir à long terme est meilleur mais est encore souvent suboptimal. Différents paramètres ont été identifiés comme prédictifs du devenir des patients et offrent aux cliniciens des buts thérapeutiques importants.
- Cette revue a pour but de mettre en valeur les points essentiels pour un bon suivi.

L'histoire naturelle des HTAP a été bien décrite dans le registre du «National Institute of Health» (NIH), qui comprenait 194 patients dans 32 centres cliniques de 1981 à 1985. Les patients étaient jeunes avec une moyenne de 36,4 ans, mais déjà une pression artérielle moyenne de  $60 \pm 18$  mm Hg. La moyenne de survie a été 2,8 ans avec une survie médiane à 1, 3 et 5 ans de respectivement 68, 48 et 34% [1].

Plusieurs registres ont montré l'amélioration de ces survies avec l'apparition de nouvelles thérapies spécifiques. Le Registre français a montré cette meilleure survie à 1, 2 et 3 ans, celles-ci étant respectivement de 86, 69, 55% pour les cas incidents [2]. Le Registre suisse tel qu'il se présentait en 2008 avait des patients inclus plus âgés que le Registre historique américain les patients ayant  $55 \pm 17$  ans avec des pressions moyennes de  $51 \pm 19$  mm Hg. Il a néanmoins permis de montrer des survies pour les HTAP de 89, 78 et 73% [3]. Les résultats obtenus avec les HTAP étaient superposables avec ceux des maladies thromboemboliques chroniques. A peine plus de la moitié des patients bénéficiaient d'une bi- ou trithérapie à l'époque. Un grand Registre américain (REVEAL) a publié en 2010 des variables importantes analysées pour prédire le pronostic des patients [4]. Les facteurs clés relevés incluaient l'étiologie des hypertensions artérielles pulmonaires, la classe fonctionnelle, le genre et la tolérance à l'exercice et les données hémodynamiques reflétant la fonction du ventricule droit.

## Facteurs prédictifs de survie

### Les classes fonctionnelles

Les classes fonctionnelles au moment du diagnostic sont importantes soulignant la nécessité de faire un diagnostic

précoce et de référer tôt ses patients avec HTAP. En effet, les survies dans le Registre français étaient à 1 et 3 ans pour les classes fonctionnelles III, de 90 et 71% et pour les classes IV de 76 et 47% respectivement. Les patients étaient alors sous traitement d'Epoprosténol [5]. Des pronostics semblables sont reflétés dans le Registre de REVEAL. Cependant, les patients qui étaient en classe I ou II après 3 mois de traitement par Epoprosténol se sont avérés avoir des survies meilleures que ceux qui étaient restés en classe III ou IV avec des survies à 1 et 3 ans de 100 et 88% pour les premiers alors qu'elles étaient de 77 et 33% pour les seconds [5]. Une cohorte récente de 109 patients avec HTAP idiopathique, suivie pendant 38 mois, a confirmé l'importance de la réponse sous thérapie. Ainsi, même ceux qui étaient avec une classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic et qui se sont améliorés à une classe I ou II sous traitement ont eu une survie bien meilleure que ceux qui sont restés en classe III et IV [6].

### La capacité d'exercice

La capacité d'exercice est testée le plus fréquemment par le test de marche de 6 minutes. C'est un marqueur déterminant de la sévérité d'une HTAP. Le test est simple, reproductible et réalisable par des patients même s'ils sont atteints d'une HTAP modérée à sévère. La valeur absolue du test de marche de 6 minutes est plus importante que l'amélioration observée en cours de traitement. Les patients qui accomplissent plus de 380 m sous traitement d'Epoprosténol avaient un meilleur pronostic que ceux qui n'y arrivaient pas [5]. Dans l'étude REVEAL, la distance de 440 m et de moins de 165 m était associée à un bon ou respectivement un mauvais pronostic [4]. L'exercice cardio-pulmonaire sur vélo ou tapis roulant n'est pas sans risque et la reproductibilité selon les examinateurs est trop mauvaise. La  $VO_2$  maximale bien qu'utile comme facteur prédictif est peu utilisée.

### L'hémodynamique

Dans le registre du NIH, la survie a été clairement démontrée liée à la pression moyenne dans l'oreillette, à la pression moyenne pulmonaire et à la diminution de l'index cardiaque. Il faut se rappeler cependant que lorsque la fonction du ventricule droit se péjore, les pressions artérielles pulmonaires vont baisser. Le test de vasodilatation qui est positif lors de l'hémodynamique initiale est un bon indice de survie à 5 ans, celle-ci étant supérieure à 95% pour les répondeurs [7]. Sous thérapie, les paramètres hémodynamiques qui corrélaient avec une bonne survie sont la pression dans l'oreillette droite et le débit cardiaque, mais pas la pression moyenne

**Tableau 1**

Buts à atteindre dans les traitements d'HTAP

- Classe fonctionnelle 1 à 2
- Test de marche de 6 minutes >380 voire 440 m
- Index cardiaque >2,4 l/min/m <sup>2</sup>
- Fonction ventriculaire droite normale ou presque normalisée
- BNP ou NT-proBNP normal ou presque normal

dans l'artère pulmonaire [6, 7]. Dans la série de Nickel, le débit cardiaque initial était pronostic mais la survie suivait l'évolution du débit cardiaque sous thérapie [7].

### Imagerie de la fonction du ventricule droit

L'échocardiographie joue un rôle majeur pour le screening des HTAP, grâce à la régurgitation tricuspidiennne qui permet de mesurer la pression systolique pulmonaire et de dériver une pression moyenne. Par analyse multivariée, les facteurs pronostics sont la présence d'un épanchement péricardique; la surface indexée de l'oreillette; l'excentricité du ventricule gauche; l'index Doppler du ventricule droit [8]. L'excursion de l'anneau de la tricuspide en systole (TAPSE) a aussi été rapportée comme ayant une bonne valeur pronostique [9].

L'imagerie par résonance magnétique est de plus en plus utilisée et donne aussi de bons renseignements sur la fonction du ventricule droit. En réponse à l'HTAP, le ventricule droit s'épaissit puis se dilate en diminuant sa fraction d'éjection. Une fraction d'éjection droite <35% est prédictive de mortalité [10] et un volume de fin de diastole <84 ml/m<sup>2</sup> est souhaitable et de bon pronostic. Le septum interventriculaire dans les cas graves d'HTAP se déplace dans le ventricule gauche en diastole et en systole. Le volume éjectionnel du ventricule gauche est ainsi apparu être un facteur pronostic relevant [11]. Van de Veerdonk et collègues démontrent que les patients qui améliorent la fraction d'éjection du ventricule droit ont une meilleure survie que ceux qui ont ce paramètre qui se péjore [10]. Ce paramètre était plus prédictif que les résistances pulmonaires.

### Les biomarqueurs

Dans la dernière décade, plusieurs biomarqueurs sont apparus être utiles pour le monitoring de la fonction du ventricule droit.

Le peptide natriurétique des oreillettes et le «brain» natriurétique peptide (BNP) induisent tous deux une vasodilatation et une natriurèse. Ils sont libérés par la mise sous stress du myocarde. Les études principales ont été

faites avec le BNP issu du proBNP ou avec sa partie terminale inactive, le NT-proBNP. Les taux de BNP corrént avec l'hémodynamique et avec la survie [12]. Sa diminution sous traitement d'Epoprostenol est un facteur pronostic indépendant. Le NT-proBNP au-dessous de 533 pg/ml est corrélé avec une meilleure survie à 6 mois et 1 an [12]. NT-proBNP < à 1400 pg/ml apparaît un seuil important pour définir les patients avec un bon pronostic [8].


Les taux de troponine T sont aussi utiles. La présence de ce marqueur liée à une souffrance du myocarde tend à disparaître sous traitement. Sa mesure systématique n'est cependant pas recommandée [8].

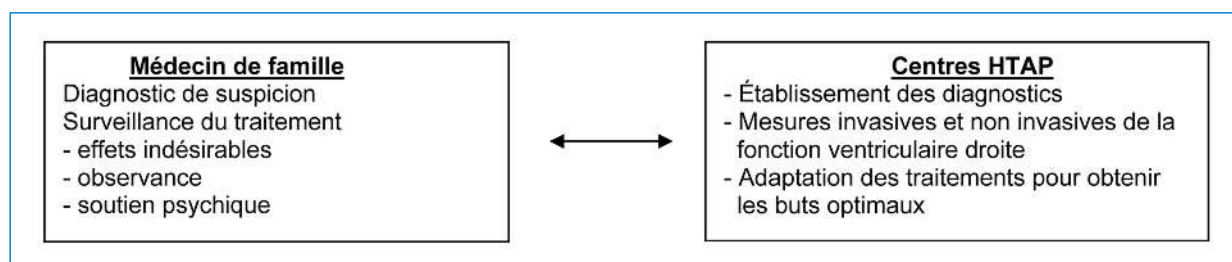
L'acide urique sérique est souvent augmenté chez les patients qui ont un métabolisme oxydatif perturbé par l'ischémie des tissus périphériques. Des niveaux élevés d'acide urique se sont avérés être aussi de mauvais pronostic.

### Rationnel d'optimiser le profil de risque des patients avec HTAP

Beaucoup d'études contrôlées ont été des études de courte durée de 12 à 16 semaines, provenant d'un seul centre et ne tenant pas compte de la variabilité des réponses d'un patient à l'autre. Ainsi, Gabler et al. ont corrélé l'amélioration du test de marche de 6 minutes dans 10 études avec les événements cliniques même à court terme. Ces auteurs ont trouvé une faible corrélation entre les changements du test de 6 minutes avec les événements cliniques [14]. De même, Savarase et al. reprenant 22 études randomisées avec 3112 participants ont trouvé sous thérapie une amélioration du nombre de décès; une diminution des hospitalisations pour HTAP; un moins grand nombre d'initiations de thérapie de secours ou de transplantation. Là aussi, l'amélioration seule du test de marche de 6 minutes était peu prédictible du pronostic à long terme [15].

Dans le document de consensus de l'ERS-ESC [8], les buts à atteindre dans le traitement des HTAP ont été pour la première fois suggérés et ont depuis lors été adoptés par la plupart des centres experts. Ceci même si les études ne permettent pas encore d'en tirer des conclusions définitives, les premières études d'adaptation des thérapies combinées en fonction des buts à atteindre sont très encourageantes avec une amélioration des survies des patients [7].

Ainsi, les buts à atteindre qui ont été rappelés dernièrement [17] sont les suivants (tab. 1 ). Les patients qui

**Figure 1**


Rôles des médecins traitants et des centres HTAP.

sont amenés à atteindre ces buts quelque soit la thérapie semblent avoir un meilleur pronostic que ceux qui ne le font pas. Une attitude plus agressive dans ce sens devrait permettre d'améliorer les courbes de survie et la qualité de vie. Les patients qui remplissent les critères demandés peuvent être suivis par les centres experts tous les 3 à 6 mois. Ceux qui ne les remplissent pas devraient être vus tous les 1 à 2 mois jusqu'à ce que les thérapies soient ajustées.

## Perspectives

Les thérapies établies au cours de ces 10 dernières années ne sont souvent pas appliquées. Ainsi, dans l'étude REVEAL, environ 60% des classes fonctionnelles III et 50% des classes fonctionnelles IV ne reçoivent pas de prostanoïdes, que ce soit inhalées ou intraveineuses [18]. Les modes d'application se sont pourtant nettement améliorés y compris par l'utilisation de petites pompes implantés très sûres en sous-cutané nécessitant un remplissage du système une fois par mois. De nouvelles thérapies arrivent, par exemple, des traitements indépendants du NO activant directement le cGMP sont en

phase IV (Riociguat). Elles vont donner de nouvelles perspectives thérapeutiques et plus de chances d'atteindre les buts fixés par l'ensemble des experts.

Il est indispensable que le traitement de ces patients soit mené en réseaux entre les médecins traitants et les centres de compétences (fig. 1 ) qui font partie active-ment de la Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire (SSHP, [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)). Tous les patients avec HTAP devraient être enregistrés dans le Registre suisse car un suivi des registres nationaux permet de comparer l'efficacité des procédures mises en place, et d'améliorer le devenir de ces patients avec des pathologies rares, de mauvais pronostic si insuffisamment traitées.

---

### Correspondance:

Prof. Laurent P. Nicod  
Chef de service  
Service de pneumologie  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
[laurent.nicod\[at\]chuv.ch](mailto:laurent.nicod[at]chuv.ch)

---

### Références

La liste complète des références se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).