

Thérapie de l'hypertension pulmonaire

Les nouveaux développements

Le traitement actuel de l'hypertension artérielle pulmonaire repose sur l'utilisation en monothérapie ou en combinaison de 3 classes thérapeutiques, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase V et les prostanoides. De nouvelles substances sont actuellement en cours d'investigation.

Die derzeitige Behandlung der pulmonalen Hypertonie basiert auf der Verwendung von drei therapeutischen Klassen allein oder in Kombination, den Endothelin-Rezeptorantagonisten, Inhibitoren der Phosphodiesterase V und Prostazyklin-Analoga. Neue Substanzen werden derzeit untersucht.

L'hypertension pulmonaire est définie par la mesure, lors d'un cathétérisme cardiaque droit, d'une pression pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg (1). Le diagnostic peut être également suspecté sur la base d'un échocardiogramme révélant une pression pulmonaire systolique supérieure à 36–40 mmHg et/ou des signes de dysfonction du ventricule droit. Cependant un dépistage échocardiographique doit toujours être confirmé par un cathétérisme droit.

La 4^{ème} conférence internationale de 2008 est à l'origine de la dernière classification en vigueur de cette pathologie (Table 1). A de rares exceptions près, les études cliniques des nouveaux traitements de l'hypertension pulmonaire se sont limitées à l'étude de patients avec hypertension pulmonaire de classe 1, c'est-à-dire idiopathique ou associée à des facteurs de risque. Les données de ces études ne peuvent donc être appliquées sans réserve aux autres formes d'hypertension pulmonaire. Les causes et mécanismes physiopathologiques de l'hypertension pulmonaire étant extrêmement divers, il est donc évident que le traitement d'une hypertension pulmonaire thrombo-embolique par exemple sera différent de celle liée à une insuffisance cardiaque gauche.

Les classes thérapeutiques

Les médicaments spécifiques actuellement à disposition pour le traitement de l'hypertension pulmonaire peuvent être répartis en 4 classes : les anticalciques, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERA), les inhibiteurs de la phosphodiesterase V, et les prostanoides (Table 2). Les anticalciques, qui sont essentiellement des vasodilatateurs ont une indication restreinte aux patients qui démontrent une vasoréactivité aiguë significative au NO, lors



PD Dr méd John-David Aubert
Lausanne

du cathétérisme cardiaque. La proportion de patients vasoréactifs est de l'ordre de 10–15% ce qui limite fortement les indications de cette classe thérapeutique. La prescription d'anticalcique à un patient non réactif est potentiellement dangereuse, car susceptible d'entraîner une hypotension systémique sévère et un désamorçage du cœur droit.

TAB. 1 Classification de l'hypertension pulmonaire

1. Hypertension artérielle pulmonaire (PAH) 1.1 PAH idiopathique 1.2 PAH héritable 1.3 Associée à des médicaments ou des toxiques 1.4 Associée à : 1.4.1. Connectivite 1.4.2 Infection HIV 1.4.3 Hypertension porte 1.4.4 Cardiopathie congénitale 1.4.5 Schistosomiase 1.4.6 Anémie hémolytique chronique 1.5 Hémoglobinurie nocturne paroxystique
1. Maladie veno-occlusive pulmonaire/Hémangiomatose capillaire pulmonaire
2. Hypertension pulmonaire secondaire à une cardiopathie du coeur gauche
3. Hypertension pulmonaire secondaire à une maladie pulmonaire ou à une hypoxie (BPCO, pneumopathie interstitielle, exposition à haute altitude etc)
4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
5. Hypertension pulmonaire d'origines diverses 5.1 Hémopathie maligne. 5.2 Maladie systémique (sarcoïdose) 5.3 Maladie métabolique 5.4 Autres

Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline sont disponibles depuis bientôt 10 ans et ont démontré un effet thérapeutique significatif sur les paramètres hémodynamiques, la classe fonctionnelle de tolérance à l'effort et la qualité de vie. L'ambrisentan, un antagoniste sélectif du récepteur A et le bosentan un antagoniste mixte des récepteurs A et B sont actuellement disponibles alors que le sitaxentan a été retiré du marché en 2010 en raison de sa toxicité hépatique. Il n'est pas très clair en pratique clinique, si l'action sélective sur le récepteur A de l'endothéline a un avantage sur un antagoniste mixte. Les deux molécules ont une efficacité clinique comparable avec un profil d'effets secondaires légèrement différent : l'ambrisentan provoquant souvent une rétention hydrosodée avec des oedèmes, alors que le bosentan est responsable d'un peu plus de perturbation des tests hépatiques.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase V (PDEV) ont été développés pour le traitement de la dysfonction érectile. Cette enzyme est également présente dans la musculature lisse des artères pulmonaires et les études cliniques ont montré que l'administration d'un inhibiteur de la PDEV avait une efficacité du même ordre de grandeur que les ERA sur les paramètres cliniques de l'hypertension pulmonaire. Les effets secondaires des inhibiteurs de la PDEV sont bien connus : céphalées, troubles digestifs, congestion nasale et, plus rarement, névrite optique non ischémique. Il faut également rappeler la contre-indication absolue à la prise simultanée de dérivés nitrés en raison du déclenchement d'hypotension systémique très sévère. Cette interaction peut être source d'inquiétude en pratique lorsque l'on sait que les patients avec hypertension pulmonaire présentent souvent des précordialgies atypiques. Une information détaillée du patient et de son entourage est capitale en cas de prescription de ce type de médicament. Le sildénafil, prescrit à raison de 3 x 20mg/j est à l'heure actuelle le seul inhibiteur de la PDEV disponible en Suisse. Le tadalafil, avec une durée d'action de 24h autorisant une seule prise quotidienne sera vraisemblablement disponible à la fin de 2011.

Si les substances décrites jusqu'ici ont toutes une administration per os exclusive, il n'en est pas de même des prostanoides dont l'administration est à l'heure actuelle soit intraveineuse, soit sous-cutanée ou encore par voie inhalée (Table 2). De ce fait, et bien que les prostanoides soient connus depuis plus longtemps que les ERA ou les inhibiteurs de PDEV, ils sont en règle générale prescrits en deuxième ou troisième intention, lorsque le traitement per os ne suffit pas. Là encore, des études directement comparatives entre classes font défaut, mais on peut estimer indirectement que les prostanoides sont au moins aussi efficaces que les autres classes médicamenteuses. Du fait de leur difficulté d'administration, notamment par voie parentérale, la prescription et le suivi des patients sous prostanoides doit être réservée aux centres spécialisés dans l'hypertension pulmonaire. Un effet rebond à l'arrêt du traitement a été rapporté, en particulier pour la prostacycline, ce qui implique que toute déficuosité de la pompe de perfusion est une urgence médicale.

TAB. 2 Médicaments spécifiques contre l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles en Suisse				
Classe thérapeutique	Substance	Administration	Posologie	Coût quotidien CHF
anticalciques	diltiazem	po	60-120 mg/j	< 5.-
	nifédipine	po	60-180 mg/j	< 5.-
Anti-endothélines	ambrisentan	po	5-10mg/j	138.60
	bosentan	po	2 x 125mg/j	157.60
Inhibiteurs PDEV	sildénafil	po	3 x 20 mg/j	32.50
	tadalafil ¹	po	40 mg/j	ND
prostanoides	iloprost	inh	5 x 10 ug/j	156.40
	prostacycline	iv	1-10 ng/kg min	>100. ²
	treprostinil	sc, iv	1-10 ng/ kg min	>100. ²

1. Enregistrement prévu : fin 2011
 2. La très grande variabilité dans la posologie prescrite ne permet pas de déterminer un coût quotidien précis
 PDEV : phosphodiesterase V. ND : non disponible

Les objectifs du traitement

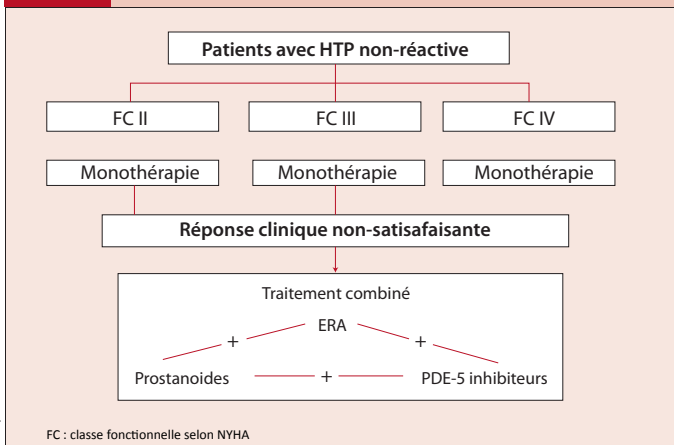
Sur la base des facteurs cliniques ayant un impact sur le pronostic, tels qu'identifiés dans des études épidémiologiques de cohorte, des directives de consensus ont été récemment publiées tant au niveau européen (2) que pour l'Amérique du Nord (3). Le principe de ces directives est de conduire un patient à risque à un meilleur pronostic en amenant ses paramètres cliniques à un niveau identique à ceux des patients avec faible mortalité. Si cette hypothèse n'a pas encore pu être validée pour tous les paramètres cliniques étudiés, elle est à ce jour le meilleur moyen d'établir une stratégie thérapeutique. Les marqueurs les plus pertinents sont la classe fonctionnelle à l'effort (<2), l'absence de syncope, une distance au test de marche de 6 minutes > 500m, un NT-proBNP bas, et l'absence d'épanchement péricardique (2). A relever que si la pression systolique estimée par échocardiographie est un bon paramètre de dépistage, son suivi sous traitement n'apporte pas d'information pronostique. D'autres paramètres, mesurés de manière moins routinière, peuvent être utiles, comme la consommation maximale d'oxygène à l'effort, et la pression dans l'oreillette droite.

Pour atteindre ces critères cliniques, le praticien sera, dans environ deux tiers des cas, amené à prescrire un traitement combiné, sous forme de bi- ou de trithérapie. Il y a encore très peu d'études randomisées prospectives évaluant l'efficacité des associations médicamenteuses dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (4). Le plus souvent, guidé par des considérations pratiques, l'association ERA et inhibiteurs de PDEV est choisie en premier lieu, à laquelle on ajoute si nécessaire des prostanoides si la situation du patient l'exige (Table 3). L'atrioseptostomie et surtout la transplantation pulmonaire sont les deux options chirurgicales réservées aux patients en classe fonctionnelle IV malgré un traitement maximal et qui ne souffrent d'aucune autre comorbidité.

Nouvelles substances en cours d'investigation

Différentes molécules pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont actuellement en phase clinique III. Parmi les substances appartenant aux trois classes thérapeutiques décri-

ABB. 1 Stratégie thérapeutique



Adapté de référence 2

tes ci-dessus, le macitentan est un nouveau antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline dont la meilleure pénétration intratissulaire pourrait permettre une meilleure efficacité clinique. Le selexipag est un agoniste des récepteurs à la prostacycline qui a l'avantage d'une administration orale. Le tadalafil, un inhibiteur de longue durée de la PDEV est déjà commercialisé en Europe et aux USA et est attendu en Suisse pour fin 2011.

Parmi les autres classes de substances une étude de phase III est en cours avec l'Imatinib, un inhibiteur des tyrosine-kinases utilisé en oncologie. Des études préliminaires ont en effet montré un effet bénéfique chez des patients avec hypertension artérielle sévère dont les résistances vasculaires pulmonaires étaient supérieures à 12.5 Unités Wood. Le riociguat enfin est un stimulateur de la guanylate cyclase à l'origine de la synthèse du cGMP. Cette substance agit donc sur la même voie métabolique que celle stimulée par le NO.

Conclusion

Le traitement actuel de l'hypertension artérielle pulmonaire repose donc sur l'utilisation en monothérapie ou en combinaison de 3 classes thérapeutiques, les ERA, les inhibiteurs de la PDEV et les prostanoides. Dans de rares cas de patients vasoréactifs, l'administration d'anticalciques peut être tentée. Des objectifs cliniques de traitement permettent vraisemblablement d'améliorer le pronostic des patients. Contrairement à l'hypertension artérielle pulmonaire (catégorie 1), les données scientifiques pour les

autres formes d'hypertension pulmonaire sont beaucoup moins abondantes.

PD Dr méd John-David Aubert

Médecin adjoint
 Service de Pneumologie et Centre de Transplantation d'Organes
 Responsable médical de la Transplantation Pulmonaire
 CHUV 1011 Lausanne
 John-David.Aubert@chuv.ch

Literatur:

2009. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, USA. J Am Coll Cardiol 2008; 54: S1-117.
- Galie, N., M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J. L. Vachiery, J. A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J. S. Gibbs, M. A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Kl-eppetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, and G. Simonneau. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association : ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1573-1619
- O'Callaghan, D. S., L. Savale, X. Jais, D. Natali, D. Montani, M. Humbert, G. Simonneau, and O. Sitbon. Evidence for the use of combination targeted therapeutic approaches for the management of pulmonary arterial hypertension. Respir Med 2010;104 Suppl 1: S74-S80.
- Chen, Y. F., S. Jowett, P. Barton, K. Malotki, C. Hyde, J. S. Gibbs, J. Pepke-Zaba, A. Fry-Smith, J. Roberts, and D. Moore. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13: 1-320.

Take-Home Message

- ◆ Le diagnostic d'une hypertension pulmonaire doit toujours être confirmé par un cathétérisme cardiaque droit avant l'instauration d'un traitement
- ◆ Le traitement doit avoir pour but d'atteindre des objectifs cliniques importants sur le plan du pronostic
- ◆ Si une monothérapie ne permet pas d'atteindre les objectifs fixés, une combinaison de deux ou de trois classes médicamenteuses peut s'avérer nécessaire
- ◆ Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire, ne sont pas validés pour les autres formes d'hypertension selon la classification internationale