

S o m m a i r e



**Dossier du
CNHIM**
2005 Tome XXVI, 2

Le CNHIM est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.

Tous les articles publiés dans Dossier sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les rédacteurs-signataires, le comité de rédaction, et la rédaction du CNHIM d'une part, le comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, Dossier du CNHIM ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible. Malgré tout le soin apporté à l'élaboration de Dossier du CNHIM, une erreur peut se glisser dans les informations diffusées. Les lecteurs doivent donc conserver la plus grande vigilance dans l'exploitation des données à leur disposition.

Directeur de la Publication : J.F. Latour

Rédaction

Rédactrice en chef : Marie Caroline Husson

Secrétaire de rédaction : Christian Fréville

Comité de rédaction : Dominique Dardelle (Suresnes), Bérandère Gruwez (Paris), Albert Darque (Marseille), Isabelle Jolivet (Paris), Véronique Lecante (Paris), Nathalie Leguyader (Paris), Bernard Sarrut (Paris).

Comité de lecture : C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beauflis (Paris), C. Buffet (Bicêtre), D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), J.M. Extra (Paris), P. Faure (Paris), M. Feuilhade de Chauvin (Paris), C. Guérin (Paris), P.M. Girard (Paris), Samuel Limat (Besançon), P. Maire (Lyon), C. Montagnier (Paris), M. Ollagnier (St Etienne), B. Quinet (Paris), E. Singlas (Paris), G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), T. Vial (Lyon).

Rythme de parution : 4 numéros par an
N° ISSN 0223.5242.

N° de commission paritaire : G 82049

IMPRESSION : ESE - Zone industrielle,
2 rue Emile Zola - 77350 Montry

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT (CNHIM)

Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc
94272 Le Kremlin Bicêtre cedex - B.P. 11
Tél : 01 46 58 07 16 - Fax : 01 46 72 94 56
Mél : secretariatcnhim@wanadoo.fr

Président : J.F. Latour

Président fondateur : A. Mangeot †

Secrétariat-Abonnement : H Yahia

Conseil d'Administration : Ph. Arnaud (Rouen), X. Arrault (Paris), F. Ballereau (Nantes), J.E. Bazin (Clermont Ferrand), M. Bourin (Nantes), E. Boury (Lomme), B. Certain (Paris), F. Chast (Paris), B. Dieu (Rouen), E. Dufay (Lunéville), R. Farinotti (Paris), B. Fervers (Lyon), JE Fontan (Bondy), L. Geffroy (Paris), C. Guerin (Paris), A. Graftieaux (Châlons en Champagne), J. Grassin (Tours), D. Goeury (Paris), J.F. Latour (Lyon), G. Le Pallec (Paris), Ph. Lechat (Paris), M. Leduff (Rennes), AM Liebbe (Compiègne), J.L. Prugnaud (Paris), P. Queneau (St Etienne), S. Robert Piessard (Nantes), M. Torck (Lille), Th. Vial (Lyon), M.C. Woronoff-Lemsi (Besançon).

Échos du CNHIM

Marie Caroline Husson 2

Hypertension artérielle pulmonaire : stratégies de prise en charge

En bref	Marie Caroline Husson	3
Éditorial	Marie Bénichou	4
1. Introduction		5
2. Hypertension artérielle pulmonaire		5
3. Physiopathologie		8
4. Modalités de prise en charge de l'HTAP		10
5. Epoprosténol		11
6. Bosentan		18
7. Iloprost		24
8. Stratégie thérapeutique		26
9. Conclusion		26
Annexes		30

* * *

Ibuprofène injectable dans le traitement de la persistance du canal artériel

En bref	Marie Caroline Husson	33
Éditorial	Guy Moriette	34
1. Introduction		35
2. Physiologie du canal artériel		35
3. Persistance du canal artériel chez le nouveau-né		36
4. Ibuprofène dans le traitement curatif de la PCA hémodynamiquement significative		39
5. Stratégie thérapeutique		46
6. Conclusion		46
Annexe		49
Au sommaire de Dossier du CNHIM depuis 1997		51
Résumé des derniers numéros parus		52
Bulletin d'abonnement		53



Dossier du CNHIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation thérapeutique.

Le CNHIM a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425). Les articles de Dossier du CNHIM sont indexés dans bibliopch.

Échos du CNHIM

Mobilisation professionnelle autour d'une douzaine de mots-clefs

Je vous invite à faire le même test que celui que je viens de faire.
Rassemblez les revues, journaux, lettres d'information professionnels sur le médicament, qui arrivent chaque jour sur votre bureau, pendant 1 à 2 mois.

L'échantillon sera vite représentatif.

Parcourez les éditoriaux et inscrivez les mots-clefs au fur et à mesure.

Vous constaterez très vite un peloton de tête très net.

Voici le mien, constitué d'une douzaine de termes, pas plus. Dans le désordre :
circuit du médicament / intérêt du patient / juste prescription / iatrogénie / erreur médicamenteuse / bon usage / T2A / DCI / partage d'information / système d'information / logiciels / dispensation nominative.

Tels sont donc les thèmes qui nous mobilisent tous depuis quelques mois.

S'il fallait les résumer en une ou deux phrases :

"Dans l'intérêt du patient, pour assurer une juste prescription, optimiser le bon usage des médicaments (utile à la T2A aussi) et réduire les erreurs médicamenteuses, il est indispensable et urgent de sécuriser le circuit du médicament au sein des systèmes d'information ville et hôpital, en l'informatisant, et en organisant le partage d'information entre les professionnels de santé d'une part, et avec les patients d'autre part. La prescription en DCI notamment doit être autorisée, et favorisée, par tout logiciel d'aide à la prescription / dispensation".

Deux phrases seulement, mais de nombreux niveaux de préoccupation.

De mon point de vue, il est très encourageant de constater que pour les pharmaciens, ces différentes préoccupations font l'objet de travaux suivis et approfondis, par des associations professionnelles, groupes ou sociétés savantes, notamment :

- le CNHIM¹ : DCI, optimisation et bon usage,
- le Gie SIPS² : DCI, informatisation circuit du médicament, logiciels, dispensation nominative, T2A,
- la SFPC³ : erreur médicamenteuse, iatrogénie, bon usage, intérêt du patient,
- l'ADIPH⁴ : bon usage, partage d'information.

Souhaitons que nos instances sachent utiliser toutes ces énergies mobilisées.

Marie Caroline Husson
Rédactrice en chef

¹ Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament :
revue Dossier du CNHIM, www.cnhim.org

² Groupement d'intérêt économique Système d'Information sur les Produits de Santé :
www.giesips.org et www.theriaque.org

³ Société Française de Pharmacie Clinique : Journal de Pharmacie Clinique, www.adiph.org/sfpc

⁴ Association pour le Développement de l'Internet en Pharmacie Hospitalière, www.adiph.org

Nous remercions les laboratoires
qui participent à l'impression de
Dossier du CNHIM en 2005.

Aventis, GlaxoSmithKline
Pfizer
Servier

Hypertension artérielle pulmonaire primitive : stratégies de prise en charge

En bref

Marie Caroline Husson
Rédactrice en chef

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie grave se définissant par une élévation anormale de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires.

Cette surcharge prolongée en pression conduit à une hypertrophie puis à une insuffisance ventriculaire droite, et au décès.

Les hypertensions pulmonaires secondaires à une dysfonction ventriculaire gauche, à une maladie respiratoire ou à une maladie thrombo-embolique chronique sont à différencier des hypertensions artérielles pulmonaires « proliférantes » parmi lesquelles il existe des formes idiopathiques (HTAPi, anciennement appelées « primitives ») pour lesquelles aucune cause n'est clairement identifiée, des formes familiales, et des formes associées à une prise médicamenteuse (anorexigènes) ou à des pathologies comme la sclérodémie, les cardiopathies congénitales, l'infection par le VIH ou l'hypertension portale.

L'HTAPi touche essentiellement les adultes jeunes et son principal symptôme est une dyspnée d'effort, souvent isolée. Le caractère non spécifique de ce signe fonctionnel et la rareté de cette affection rendent son diagnostic difficile et engendrent un délai relativement long entre les premiers signes de la maladie et l'instauration d'un traitement approprié.

Au cours des vingt dernières années, d'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés tant sur le plan pharmacologique que chirurgical.

La prise en charge de l'HTAP est multidisciplinaire. Elle doit être la plus précoce possible. Le traitement conventionnel (AVK, diurétiques) est associé à de nouveaux traitements médicamenteux.

La perfusion intraveineuse continue d'une prostacycline, l'époprosténol (FLOLAN®), est le traitement majeur de l'HTAP, en alternative à la transplantation pulmonaire, chez des patients classe fonctionnelle NYHA III ou IV.

Deux nouveaux médicaments sont venus récemment renforcer l'arsenal thérapeutique.

Le premier appartient à la nouvelle classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. C'est le bosentan (TRACLEER®).

Le second est un analogue de la prostacycline, l'iloprost administré par voie inhalée (VENTAVIS®).

Enfin, l'Afssaps vient d'accorder une autorisation de mise sur le marché en France au tréprostinil (REMODULIN®), une forme stable de prostacycline, pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique de classe III.

Tous ces traitements transforment peu à peu le pronostic de cette maladie peu connue, à évolution spontanée et engageant encore souvent le pronostic vital à court terme.

Mots clés : bosentan, époprosténol, hypertension artérielle pulmonaire, iloprost, prostacycline, tréprostinil.

Hypertension artérielle pulmonaire : stratégies de prise en charge

Éditorial

Docteur Marie BÉNICHOU, Praticien Hospitalier
Service de pneumologie, Centre Hospitalier de Pau

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

L'hypertension artérielle pulmonaire se définit par une pression artérielle moyenne > 25 mmHg au repos, ou 30 mmHg à l'effort, et une pression artérielle pulmonaire occluse normale. Il en résulte une hypertrophie puis une défaillance cardiaque droite qui constitue le risque évolutif majeur (lourde mortalité).

L'incidence annuelle est de 2 nouveaux cas par million d'habitants. La maladie atteint surtout les sujets jeunes avec une prédominance féminine et un pic de fréquence entre 30 et 40 ans.

Le signe fonctionnel cardinal de l'HTAP est la dyspnée d'effort, premier symptôme dans 95 % des cas. Le retard diagnostique du fait du manque de spécificité des symptômes est en moyenne de 2 ans.

L'échographie-doppler cardiaque est l'examen non invasif de dépistage qui doit être effectué à la moindre suspicion de cette affection. Le diagnostic formel sera apporté par le cathétérisme cardiaque droit qui est l'examen de référence.

Le diagnostic étiologique va rechercher des causes éventuelles : médicaments et toxines (anorexigènes, huile de colza, amphétamines, cocaïne), facteurs démographiques (sexe féminin), état physiologique (grossesse) ou pathologique (infection par le VIH, hépatopathie, connectivite, shunt droit/gauche). Lorsqu'aucune cause n'est identifiée on parle d'HTAP idiopathique.

Le diagnostic de sévérité repose sur le bilan de la dyspnée, le test de marche, la gazométrie, le cathétérisme cardiaque droit.

La prise en charge thérapeutique associe une limitation des agressions, une anticoagulation au long cours, et l'utilisation de substances vasodilatatrices. La perfusion continue de prostacycline a permis de modifier à court et moyen terme le pronostic mais il s'agit d'un traitement contraignant, onéreux, et nécessitant une éducation et un suivi des patients par des équipes spécialisées.

La recherche a permis de développer de nouveaux médicaments, permettant un traitement oral ou inhalé, efficaces dans les formes moins sévères, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Hypertension artérielle pulmonaire : stratégies de prise en charge

Le Point sur

Isabelle Tiret¹, Violaine Solans¹, Fabrice Bauer², Rémi Varin¹, Bernard Dieu¹
et la participation du comité de rédaction

¹ Département de Pharmacie, Hôpital Charles Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire, Rouen

² Service de Pneumologie, Hôpital Charles Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire, Rouen

Remerciements : Isabelle Court-Fortune (Saint-Etienne), Marie Bénichou (Pau), Olivier Sitbon (Clamart), Corinne Tollier (Le Kremlin Bicêtre).

1. Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, grave, probablement sous estimée, se traduisant par une hypertrophie et une défaillance du ventricule droit en réponse à la surcharge prolongée en pression. D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés au cours des dernières années améliorant ainsi le pronostic vital d'une maladie à évolution rapide. Elle est appelée hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi), anciennement appelée "primitive", lorsqu'il n'existe pas de cause identifiable.

A côté de la transplantation pulmonaire, la prise en charge est notamment médicamenteuse.

Administré par voie orale, le bosentan représente le traitement de choix des HTAP de classe fonctionnelle NYHA III alors que l'époprosténol en perfusion continue reste le traitement de référence des formes les plus sévères.

L'iloprost par voie inhalée se présente comme une alternative intéressante notamment chez les patients thromboemboliques inopérables.

L'évaluation thérapeutique de ces trois médicaments fait l'objet de cet article de Dossier du CNHIM.

2. Hypertension artérielle pulmonaire

2.1. Définitions

L'HTAP regroupe un ensemble de maladies se traduisant par un épaississement de la paroi des petites artères pulmonaires dans lesquelles l'écoulement du sang est ralenti. Cela se traduit par une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et de la pression artérielle pulmonaire.

Dans les conditions physiologiques, la pression moyenne dans l'artère pulmonaire se situe entre 10 et 15 mm de mercure (mmHg) chez une personne au repos.

Selon la *National Institutes of Health* (NIH) Registry américain, l'HTAP est caractérisée par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'effort, alors que la pression artérielle pulmonaire occluse (pression "capillaire" pulmonaire) reste normale (inférieure à 15 mmHg (63).

2.2. Classification

La classification des HTAP (tableau 1) a été redéfinie lors de la troisième conférence mondiale sur l'HTAP en Juin 2003 (65).

Différentes HTAP sont distinguées :

* **L'HTAP idiopathique (HTAPi)**, anciennement appelée HTAP primitive (HTAPP) lorsqu'il n'existe pas de cause identifiable.

* **L'HTAP familiale**

* **Les HTAP associées** à certaines prises médicamenteuses (consommation d'anorexigènes comme les dérivés de la fenfluramine) ou à des pathologies comme les maladies de systèmes (sclérodermies et autres connectivites), l'infection par le VIH, l'hypertension portale, les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit.

* **A côté de ces formes d'HTAP** caractérisées par une intense prolifération endothéliale et musculaire lisse (artériopathie proliférante) dont la cause reste inconnue, il existe des formes d'hypertension pulmonaire au cours desquelles un mécanisme est clairement identifié (hypertensions pulmonaires "secondaires" : il s'agit des hypertensions pulmonaires des maladies respiratoires chroniques (hypertensions pulmonaires "hypoxiques").

Dans cet article de Dossier du CNHIM, les HTAP associées seront assimilées aux HTAPi car elles partagent des lésions histologiques, des hypothèses physiopathologiques et une conduite thérapeutique semblables. Le terme général de HTAP sera employé, sauf si les données rapportées sont spécifiques à l'HTAPi.

2.3. Epidémiologie et facteurs de risque de l'HTAP

2.3.1. Epidémiologie

L'HTAP idiopathique est une maladie rare dont l'incidence annuelle est estimée à 1 à 2 cas/million et dont la prévalence se situerait entre 5 et 10 cas par million.

Elle atteint principalement les sujets jeunes (en moyenne 36 ans) et plutôt de sexe féminin (sexe ratio = 1,7 femme pour un homme) (1).

Tableau 1. Nomenclature et classification des hypertensions artérielles pulmonaires (65)**1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

- 1.1. HTAP idiopathique
- 1.2. HTAP familiale
- 1.3. HTAP associée à :
 - 1.3.1. Connectivite (sclérodermies ; autres connectivites)
 - 1.3.2. Shunts gauche-droit congénitaux
 - 1.3.3. Hypertension portale
 - 1.3.4. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
 - 1.3.5. Médicaments ou toxiques (anorexigènes ; autres)
 - 1.3.6. Autres pathologies (dysthyroïdies, glyco-génoses, maladie de Gaucher, maladie de Rendu-Osler, hémoglobinopathies, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie)
- 1.4. HTAP associée à une atteinte des veines ou des capillaires pulmonaires
 - 1.4.1. Maladie veino-occlusive pulmonaire
 - 1.4.2. Hémangiomatose capillaire pulmonaire
- 1.5. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

2. Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches

- 2.1. Cardiopathies auriculaires ou ventriculaires gauches
- 2.2. Valvulopathies gauches

3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires

- 3.1. Bronchopneumopathie chronique obstructive
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Syndrome d'apnée du sommeil
- 3.4. Hypoventilations alvéolaires
- 3.5. Exposition chronique aux altitudes élevées
- 3.6. Maladie du développement respiratoire

4. Hypertension pulmonaire due à une maladie chronique thrombotique ou embolique

- 4.1. Hypertension pulmonaire thromboembolique proximale
- 4.2. Hypertension pulmonaire thromboembolique distale
- 4.3. Embolies pulmonaires chroniques non thrombotiques (tumeurs, parasites, corps étrangers)

5. Hypertensions pulmonaires diverses

Sarcoïdose, Histiocytose X, Lymphangiomyomatose, compressions extrinsèques des vaisseaux pulmonaires (adénopathies, tumeur, médiastinites fibreuses)

Des formes plus tardives ont été observées chez des patients de plus de 60 ans (26).

Il existe des formes familiales représentant 6 % de l'ensemble des cas.

Des mutations d'un gène codant pour un des récepteurs du TGF- β , le BMPR2 (*Bone Morphogenetic Protein Receptor 2*) ont été récemment retrouvées

dans 60 % de cas d'HTAP familiale, mais aussi dans 25 % des cas d'HTAP idiopathiques apparemment sporadiques (19, 42). La transmission est de type autosomique dominante à pénétrance incomplète, avec phénomène d'anticipation génétique (35).

2.3.2. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risques peuvent concourir au développement d'une HTAP.

2.3.2.1. Intoxication

Au début des années 80, la consommation accidentelle d'huile industrielle frelatée a été à l'origine d'une HTAP chez plus de 8 % des 914 individus suivis entre 1981 et 1992 (27).

Plus récemment, une augmentation de l'incidence de l'HTAP a été constatée suite à l'utilisation de certaines substances anorexigènes : la consommation de fenfluramine, dexfenfluramine et autres dérivés amphétaminiques (médicaments aujourd'hui retirés du marché) multiplie le risque de développer une HTAP par 6,3 par rapport à une population contrôle, et par 23,1 si la consommation a été supérieure à 3 mois consécutifs (1).

2.3.2.2. Pathologies*** Maladies auto-immunes**

Certaines maladies auto-immunes sont associées à un risque accru d'HTAP.

Présente suivant les études chez 10 à 30 % des patients atteints de sclérodermie systémique (39), l'HTAP est la principale cause de morbidité et de mortalité (à deux ans 40 % des patients avec HTAP sont en vie contre 88 % en l'absence d'HTAP) (3).

Ce phénomène est encore plus marqué dans une des variantes de sclérodermies systémiques appelée CREST syndrome (sclérodermie limitée) où la survie médiane est de 12 mois après le diagnostic d'HTAP (53).

*** Hypertension portale**

L'HTAP est également retrouvée chez environ 2 % des patients présentant une hypertension portale (31).

*** Sida**

Depuis une dizaine d'années, l'infection par le VIH est clairement reconnue comme faisant partie des facteurs de risque d'HTAP, l'incidence de cette complication étant évaluée entre 0,1 % et 0,5 % sans que le mécanisme exact de cette complication ne soit clairement élucidé (mécanisme indirect par stimulation de facteurs de croissances et de cytokines). Enfin les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit (communications interauriculaires ou interventriculaires, persistance du canal artériel...) sont fréquemment responsables d'HTAP (rôle de l'augmentation du débit sanguin dans la circulation pulmonaire responsable de lésions endothéliales) si elles ne sont pas corrigées précocement (70).

*** Au total**

Quatre niveaux de risque peuvent être dégagés :

- risque certain : sujet de sexe féminin, infection par le VIH, prise de certains médicaments, absorption de certaines toxines, ingestion d'huile de colza,

- risque très probable : les collagénoses, un shunt gauche-droit, une hypertension portale, la prise d'amphétamines et de L tryptophane,
- risque possible : la grossesse, l'hypertension artérielle, une pathologie thyroïdienne, la prise de cocaïne, la prise de cytotoxiques,
- risque peu probable : la prise d'antidépresseurs, une contraception orale, un traitement estrogénique, la consommation de tabac, l'obésité.

Un dépistage précoce de l'HTAP par écho-doppler dans les situations à risque permettrait d'initier le traitement à un stade où les mécanismes dynamiques et physiopathologiques sont encore réversibles.

2.4. Clinique

La précocité du diagnostic clinique est rendue difficile par le caractère non spécifique des premiers symptômes.

Il s'écoule en moyenne deux ans entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic de l'HTAP (55).

2.4.1. Dyspnée d'effort

La plainte la plus habituelle est la dyspnée d'effort, symptôme initial dans plus de 60 % des cas et qui devient le plus souvent de plus en plus invalidante, jusqu'à parfois devenir permanente. Elle est signalée par 95 % des patients au moment du diagnostic, où elle est alors sévère (75 % des patients sont en classe III ou IV de la NYHA au moment du diagnostic). La dyspnée peut être évaluée par l'échelle de Malher (Cf Annexe 1).

L'asthénie est un symptôme assez fréquent, rapporté par la moitié des patients.

2.4.2. Lipothymies et syncopes

Lipothymies et syncopes d'effort sont des signes de gravité rapportés dans un tiers des cas environ (bas débit cérébral).

2.4.3. Douleurs thoraciques

Les douleurs thoraciques révèlent l'existence d'une ischémie ventriculaire droite et sont retrouvées également dans un tiers des cas environ. Ces symptômes donnent évidemment l'alerte mais ils sont tardifs. Les palpitations sont plus rares, de même que les hémoptysies, le plus souvent de faible abondance.

Enfin, les signes d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaires, reflux hépato-jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, ascite) témoignent de l'inadaptation du ventricule droit à l'HTAP et sont de mauvais pronostic.

2.4.4. Examens de diagnostic

Le diagnostic d'HTAP est réalisé par doppler cardiaque et confirmé par le cathétérisme cardiaque droit avec test de la réponse aux vasodilatateurs (NO).

2.5. Evaluation de la gravité

La sévérité de la dyspnée est évaluée par la classifi-

cation modifiée de la *New York Heart Association* (NYHA).

Jusqu'alors utilisée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, les caractéristiques de la classification NYHA ont été adaptées à l'HTAP lors du deuxième symposium de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1998 (57, 65) (tableau 2).

Il existe quatre classes fonctionnelles de gravité croissante. Les trois quarts des patients sont déjà en classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic. Le test de marche de 6 minutes permet d'affiner cette évaluation fonctionnelle.

Il consiste à mesurer la distance maximale que peut parcourir le patient en marchant normalement pendant 6 minutes (tableau 3).

La classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche de 6 minutes sont fortement corrélées au pronostic.

Tableau 2. Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) adaptée aux hypertensions artérielles pulmonaires (57)

Classe I

Patient ayant une HTAP mais n'étant pas gêné dans son activité physique. Une activité physique d'intensité normale pour l'âge n'est pas responsable d'une dyspnée, de douleurs thoraciques ou de lipothymies.

Classe II

Patient ayant une HTAP responsable d'une limitation modérée de son activité physique. Absence de symptômes au repos. Une activité physique d'intensité normale pour l'âge est responsable d'une dyspnée, de douleurs thoraciques ou de lipothymies.

Classe III

Patient ayant une HTAP responsable d'une limitation importante de son activité physique. Absence de symptômes au repos. Une activité physique d'intensité modérée est responsable d'une dyspnée, de douleurs thoraciques ou de lipothymies.

Classe IV

Patient ayant une HTAP, incapable de réaliser la moindre activité physique, sans symptômes. Présence de signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée peut être présente même au repos. Les symptômes sont majorés par n'importe quel type d'activité physique.

Tableau 3. Tableau de correspondance approximative entre les distances parcourues lors du test de marche de 6 minutes et la classification NYHA (57)

Distance parcourue en mètres	Classe fonctionnelle de la NYHA
550 à 600	I
450 à 550	II
250 à 450	III
Moins de 250	IV

3. Physiopathologie (36)

L'arbre vasculaire pulmonaire est constitué de vaisseaux de calibres variables.

L'essentiel de la pression artérielle pulmonaire est assuré par les vaisseaux de petit calibre dont le niveau de résistance est intrinsèquement lié au tonus des cellules musculaires régulé majoritairement par l'endothélium.

L'HTAP se caractérise par une dysfonction endothéliale à l'origine d'un remodelage vasculaire affectant les artères musculaires de petit calibre, inférieur à 500 µm.

3.1. La circulation pulmonaire dans les conditions physiologiques

3.1.1. Généralités

La paroi des artères pulmonaires comprend trois couches avec du dehors vers le dedans : l'adventice formée par des fibroblastes, la média comprenant les cellules musculaires lisses à l'origine du tonus vasculaire par vasoconstriction ou vasodilatation, et l'intima représentée par l'endothélium (figure 1).

3.1.2. L'endothélium

L'endothélium joue un rôle fondamental en modulant le tonus vasomoteur local par libération de facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs.

3.1.2.1. Substances vasodilatatrices synthétisées par les cellules endothéliales.

* Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un puissant vasodilatateur produit dans les cellules endothéliales par la NO synthétase (NOS) à partir de la L-arginine. Une fois synthétisé, le NO diffuse d'une part dans la circulation pulmonaire et d'autre part dans la média. Il pénètre ainsi dans les cellules musculaires lisses et stimule alors une guanylate cyclase aboutissant à la formation de GMP cyclique (GMPc). L'activation des protéines kinases par le GMPc entraîne une diminution de la

concentration de calcium dans les cellules musculaires lisses à l'origine d'une relaxation de ces cellules musculaires lisses et donc d'une vasodilatation. Il a été mis en évidence chez l'homme que le tonus vasodilatateur physiologique de base est sous la dépendance d'une sécrétion continue de NO sous l'effet du flux sanguin.

* La prostacycline

La prostacycline (PgI₂) est également synthétisée par la cellule endothéliale en réaction à différents *stimuli* extrinsèques. En activant l'adénylate cyclase, la prostacycline entraîne la production d'AMP cyclique (AMPc) responsable d'une vasodilatation artériolaire. Comme le NO, elle intervient dans la régulation du tonus vasculaire physiologique.

* L'Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor

L'Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF), libéré par les cellules endothéliales, entraîne une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses par activation des canaux potassiques ATP-dépendants. La fuite de potassium des cellules musculaires lisses (dit hyperpolarisation) est responsable d'une vasodilatation artériolaire. De façon similaire, l'EDHF entraîne une relaxation artériolaire par activation des canaux potassiques voltage-dépendants.

— Adrénomédulline

L'adrénomédulline est un peptide vasoactif qui règle le débit sanguin tissulaire en l'augmentant par vasodilatation.

— Atrial natriuretic hormone (ANP)

Les oreillettes synthétisent une substance vasodilatatrice et natriurétique dénommée facteur puis hormone natriurétique auriculaire (ANP). Depuis lors, de nombreux travaux ont montré que l'ANP est le chef de file d'une nouvelle famille constituée d'un ensemble de peptides natriurétiques. Ces peptides jouent un rôle dans l'homéostasie hydrosodée et la régulation tensionnelle, modulent certaines fonctions endocrines, peuvent agir comme neurotransmetteurs. Seuls les effets de l'ANP sur les principaux axes endocriniens sont abordés ici dans le but de mieux appréhender ses modifications et donc l'intérêt de son dosage au cours de certaines pathologies.

3.1.2.2. Substances vasoconstrictrices synthétisées par l'endothélium

* L'endothéline-1 (ET-1)

L'endothéline-1, peptide de 21 acides aminés, est l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus à l'heure actuelle.

Parmi les 3 isoformes connues de l'endothéline (ET-1, ET-2 et ET-3), seul ET-1 semble impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP.

La sécrétion d'ET-1 est stimulée par de nombreuses substances (adrénaline, angiotensine II, cytokines, certains facteurs de croissance, ciclosporine) et certains états physiopathologiques (hypoxémie, hypoperfusion). En revanche, la sécrétion d'ET-1 est inhibée par le NO, les prostacyclines vasodilatatrices et le peptide atrial natriurétique (ANP).

L'ET-1 possède deux récepteurs : A et B. Les récepteurs ETA sont situés exclusivement sur les cellules musculaires lisses vasculaires alors que les récepteurs ETB sont localisés à la fois sur les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales vasculaires.

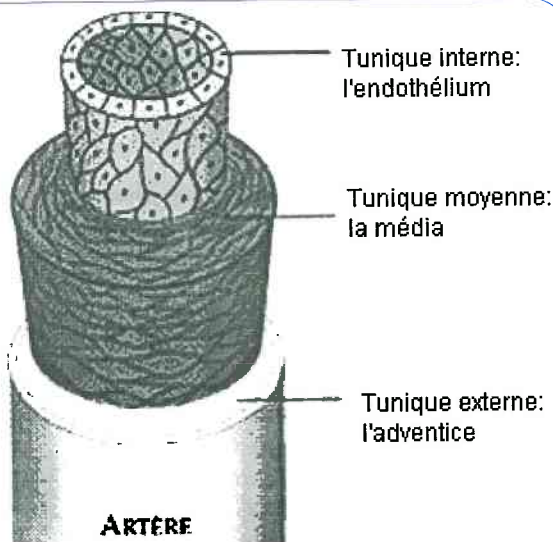


Figure 1. Paroi de l'artère pulmonaire

La liaison d'ET-1 à ses récepteurs entraîne l'activation d'une protéine G couplée à une phospholipase C. La production de phosphoinositols (IP₃) et de diacylglycérol (DAG) résultant de l'hydrolyse du phosphoinositol diphosphate membranaire entraîne une élévation de la concentration en calcium intracellulaire, générant une vasoconstriction des cellules musculaires lisses. A moyen terme, l'activation des kinases par ces molécules est responsable d'un effet mitogène prolifératif.

***Les cellules musculaires lisses ; les plaquettes**

Plusieurs substances vasoconstrictrices non sécrétées par l'endothélium telles que la sérotonine et le thromboxane A₂, produits par les plaquettes circulantes jouent un rôle dans la régulation du tonus vasculaire. L'angiotensine II a également un rôle vasoconstricteur artériolaire pulmonaire renforçant les effets vasoconstricteurs des substances sécrétées par l'endothélium. Enfin, les canaux potassiques situés sur les cellules musculaires lisses ont également un rôle dans la régulation (voir plus haut).

3.2. HTAP : histologie, physiopathologie

3.2.1. Atteinte histologique

L'atteinte histologique de l'HTAP est progressive dans le temps. A un stade précoce, elle se caractérise par une prolifération des cellules intimes et une hypertrophie des cellules musculaires lisses. A ce stade, la réduction du calibre des vaisseaux pourrait être réversible. A un stade plus avancé, l'intima est le siège d'une fibrose qui gagne l'adventice pour réaliser la lésion plexiforme caractéristique, qui obstrue la lumière artérielle pulmonaire. A ces lésions de prolifération vasculaire s'associent des phénomènes de thromboses *in situ* (aggravés par la surexpression du plasminogène). L'atteinte histologique est directement liée à la dysfonction endothéliale puisque l'augmentation de l'ET-1 participe aux événements fibrotiques. De plus, d'autres substances telles que les facteurs de croissance VEGF (*Vascular Endothelial*

Growth Factor qui active des récepteurs présents seulement à la surface des cellules endothéliales et qui a un effet mitogène et angiogénique) et PDGF (*Platelet Derived Growth Factor* dont le rôle est d'augmenter la prolifération cellulaire et qui a également un effet vasoconstricteur et angiogénique) ont aussi été incriminées dans le remodelage vasculaire (11).

3.2.2. La dysfonction endothéliale

Il est admis qu'il existe un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et les substances vasoconstrictrices au profit de ces dernières au cours de l'HTAP (figure 2).

*** Défaut de production de substances vasodilatatrices**

— *Monoxyde d'azote et NO synthétase*

Il a été décrit une diminution de l'expression de l'ARNm de la NO Synthétase endothéliale et une baisse des taux de NO dans l'air expiré au cours de l'HTAP. Le mécanisme pathogène faisant intervenir le NO n'est pas encore totalement décrit mais il semble que cette substance joue un rôle clé dans la physiopathologie de l'HTAP (29).

— *Prostacyclines*

Il a été clairement démontré une diminution de l'expression de prostacycline synthase dans le tissu pulmonaire de patients souffrant d'HTAP. De plus, les métabolites urinaires de la prostacycline sont diminués chez les patients présentant une HTAP. Cette diminution de prostacycline et de ces dérivés dans la HTAP fait de cette voie métabolique une cible majeure pour le traitement de l'HTAP.

— *L'EDHF et les canaux potassiques voltage et ATP dépendants*

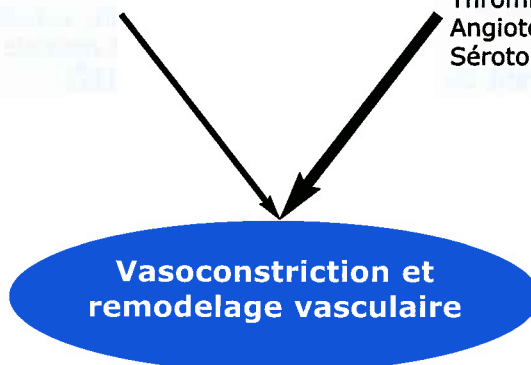
Lors d'une HTAP, des phénomènes d'hypoxémie surviennent et inactivent partiellement les canaux potassiques voltages-dépendants Kv1.5 et Kv2.1 des cellules musculaires lisses par modification de leur conformation tridimensionnelle.

Substances vasodilatatrices

- NO
- Prostacycline
- EDHF
- Adrénomédulline
- ANP

Substances vasoconstrictrices

- Endothéline-1
- Thromboxane A₂
- Angiotensine II
- Sérotonine



EDHF : *Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor*
 ANP : *Atrial natriuretic hormone*

Figure 2. Déséquilibre de la balance endothéliale

La dépolarisation qui s'en suit active les canaux calciques voltage-dépendants. Une vasoconstriction résulte alors d'une augmentation des flux calciques. Les canaux potassiques ATP dépendants sont également affectés par l'hypoxémie mais leur mécanisme d'action est indéterminé (76, 77).

— Adrénomédulline

— Atrial natriuretic hormone (ANP)

* **Excès de substances vasoconstrictrices**

— Endothéline-1

Il a été mis en évidence une augmentation de la concentration d'ET-1 circulant et tissulaire au sein de biopsies pulmonaires pratiquées chez les patients porteurs d'HTAP. Cet excès de sécrétion d'ET-1 est le marqueur de la dysfonction endothéliale à l'origine de l'HTAP et est aggravé par l'hypoxie (15, 28).

— Autres substances vasoconstrictrices

- Thromboxane A₂

Le thromboxane, prostaglandine vasoconstrictrice, est sécrété par les plaquettes. La concentration de thromboxane A₂ est augmentée chez les patients souffrants d'HTAP (13).

- Sérotonine

Le rôle vasoconstricteur de la sérotonine est connu depuis longtemps et a été illustré lors de l'apparition d'HTAP suite à la prise d'anorexigènes inhibiteurs du transport de la sérotonine. Il a donc été établi qu'une concentration plasmatique élevée de sérotonine est directement corrélée à l'HTAP. Parallèlement, la sérotonine possède un pouvoir mitotique spécifique des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Les mécanismes à l'origine de l'augmentation de l'expression de ce transporteur ne sont pas encore élucidés mais un polymorphisme génétique est suggéré. L'effet vasoconstricteur de la sérotonine renforce les effets néfastes de l'ET-1 (21, 32, 43).

- Angiotensine II

L'augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II a été détectée dans l'intima et les lésions plexiformes de patients souffrants d'HTAP. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et inducteur du remodelage vasculaire systémique mais son rôle dans l'HTAP est encore mal défini.

4. Modalités de prise en charge de l'HTAP

Il n'existe pas de traitement curatif de l'HTAP. Les traitements mis en œuvre actuellement sont symptomatiques visant à s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et de la thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite.

4.1. Traitement "conventionnel"

L'approche thérapeutique conventionnelle comprend une limitation des activités physiques, l'anticoagulation au long cours et le traitement vasodilatateur par antagonistes calciques (uniquement chez les rares patients "répondeurs").

4.1.1. Mesures de base (limitation des agressions)

L'HTAP étant caractérisée par une limitation circulatoire, certaines mesures rappellent celles relatives à l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, tout effort entraînant un essoufflement important est interdit : dans ce cas-là, la souffrance du ventricule droit est majorée et la survenue d'arrêt cardiaque possible.

Inversement, un mode de vie purement sédentaire peut engendrer une fonte musculaire participant à la limitation fonctionnelle (48).

Les activités physiques doivent donc être limitées par les symptômes, en particulier la dyspnée.

Les séjours en altitude (> 1000 m) sont contre-indiqués en raison de la vasoconstriction hypoxique.

La grossesse est formellement contre-indiquée en raison d'une aggravation quasi constante de la maladie au cours de la grossesse et du risque important de décès de la patiente et du fœtus (22). Chez les femmes en période d'activité génitale, la contraception est indispensable, qu'elle soit estro-progestative (à la condition d'une anticoagulation efficace associée), par progestatifs purs ou mécaniques (40).

Toute anesthésie générale et acte chirurgical peuvent avoir de graves conséquences chez ces patients, si bien que les interventions chirurgicales sont minutieusement discutées.

Enfin, certains médicaments comme les β-bloquants doivent être proscrits du fait de leur effet inotrope négatif.

4.1.2. Les traitements symptomatiques

4.1.2.1. Diurétiques

Associés au régime sans sel, les diurétiques permettent de réduire la surcharge hydrosodée en cas d'insuffisance ventriculaire droite.

Le furosémide, éventuellement associé à un diurétique épargnants potassiques, est le diurétique le plus fréquemment prescrit. Une surveillance de la fonction rénale est indispensable (48).

Bien qu'il n'existe aucune étude sur leurs effets dans l'HTAP, la majorité des experts s'accordent pour reconnaître aux diurétiques une place importante dans la prise en charge thérapeutique de l'HTAP.

4.1.2.2. Oxygénothérapie

L'hypoxémie, conséquence de la baisse du débit cardiaque, est possible mais tardive et modérée au cours de l'HTAP (17).

Bien qu'il n'existe aucune étude sur son intérêt dans cette indication, une oxygénothérapie doit être envisagée chez les patients présentant une hypoxie sévère (PaO₂ < 55 mmHg), celle-ci pouvant aggraver l'hypertension pulmonaire par augmentation de la vasoconstriction hypoxique.

4.1.2.3. Glucosides cardiotoniques

Les glucosides cardiotoniques (digitaliques) sont utilisés en cas de trouble du rythme auriculaire, très préjudiciable pour la fonction ventriculaire droite ou gauche (55). Leur efficacité au long cours dans l'HTAP est par contre incertaine.

4.1.3. Les traitements qui réduisent la morbi-mortalité

4.1.3.1. Les antivitamines K

Dans l'HTAP, les thromboses extensives dans les petits vaisseaux mais aussi dans les gros troncs artériels pulmonaires sont fréquentes sans qu'il s'agisse de maladie thromboembolique chronique (47).

L'anticoagulation semble donc nécessaire chez ces patients et le traitement par antivitamines K a montré une amélioration du pronostic dans deux études rétrospectives non contrôlées (24). L'objectif est d'obtenir un INR (*International Normalized Ratio*) faible (compris entre 1,5 et 2).

4.1.3.2. Les inhibiteurs calciques

La vasoconstriction artérielle pulmonaire est un des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP (61). Ainsi, chez certains patients, une partie du traitement symptomatique repose sur l'utilisation de certains médicaments vasodilatateurs artériels.

* Intérêt des inhibiteurs calciques

Parmi toutes les classes thérapeutiques à visée vasodilatatrice habituellement utilisées dans les pathologies cardiovasculaires, seuls les inhibiteurs calciques peuvent encore être utilisés chez des patients sélectionnés répondeurs, en aigu, aux vasodilatateurs (54, 61). Chez ces patients "répondeurs", les inhibiteurs calciques ont en effet montré un bénéfice en terme de survie à 5 ans associé à un meilleur état fonctionnel (56).

* Patients répondeurs et non répondeurs

Tous les patients ne sont pas sensibles aux inhibiteurs calciques : la fréquence de réponse aux inhibiteurs calciques n'est, au maximum, que de 5 à 10 % dans l'HTAP idiopathique ou associée à la prise d'anorexigènes. Dans les autres formes d'HTAP, quasiment aucun malade ne répond favorablement aux inhibiteurs calciques.

Aucun critère clinique ou hémodynamique n'est prédictif de la réponse à ces traitements (66).

* Test vasodilatateur

Il est généralement admis que l'intensité de la réponse en aigu à un vasodilatateur permet d'identifier les patients répondeurs au long cours. Il est admis aujourd'hui qu'un patient est "répondeur" si au cours du test de vasoréactivité en aigu, la pression artérielle pulmonaire diminue d'au moins 10 mmHg jusqu'à une valeur inférieure à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal ou élevé.

Ce test de vasoréactivité est effectué lors de l'étude hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit. Les médicaments vasodilatateurs les plus souvent utilisés pour ces tests sont inhalés (NO), ou injectés (époprosténol ou adénosine).

Le NO est considéré actuellement comme le médicament de référence utilisé lors des tests en aigu : des données récentes montrent qu'il est sans danger, et qu'il a une action discriminante et reproductible (67). Il est donné à la concentration de 10 ppm pendant 5 à 10 minutes.

Lorsqu'un patient réunit les critères de réponse aux vasodilatateurs, il n'est pas nécessaire de tester en aigu les inhibiteurs calciques, et le traitement par nifédipine ou diltiazem peut être débuté, en général à la dose de 60 mg par jour pour la nifédipine et de 360 mg par jour pour le diltiazem. Des doses beaucoup plus importantes ont pu être utilisées, jusqu'à 240 mg par jour pour la nifédipine et 900 mg par jour pour le diltiazem.

* Inhibiteurs calciques utilisés

La nifédipine et le diltiazem sont utilisés à des doses beaucoup plus élevées que celles employées dans d'autres indications : 20 à 40 mg de nifédipine ou 60 à 100 mg de diltiazem. Des doses plus élevées ont été utilisées sous surveillance hémodynamique.

Le choix entre nifédipine et diltiazem s'effectue en fonction de la fréquence cardiaque au repos.

Les patients ayant une fréquence cardiaque supérieure à 100 pulsations/minute sont traités par diltiazem (ce dernier possédant des effets inotrope et dromotrope négatifs).

4.2. Nouveaux traitements

Les patients non répondeurs au test de vasoréactivité artérielle pulmonaire peuvent bénéficier d'un traitement au long cours par une prostacycline vasodilatatrice comme l'époprosténol (FLOLAN®) administré par voie intraveineuse continue, ou par iloprost (VENTAVIS®) administré par voie inhalée, ou bien par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline comme le bosentan (TRACLEER®) administré par voie orale. Ces trois médicaments font l'objet d'une monographie ci-dessous.

5. Epoprosténol

5.1. Renseignements généraux et galéniques (Tableau 4)

5.2. Pharmacodynamie

L'époprosténol est une prostacycline. Chez l'animal, elle a deux actions pharmacologiques principales : la vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaires et systémiques, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Les effets vasodilatateurs de l'époprosténol réduisent la post-charge des ventricules droit et gauche tout en augmentant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique.

Cet effet sur le rythme cardiaque dépend de la dose :

- à faible dose, il est observé une bradycardie d'origine vagale,

- à plus fortes doses, il apparaît une tachycardie réflexe en réponse à la vasodilatation directe et à l'hypotension.

Il n'a pas été observé d'effet notable sur la conduction cardiaque.

Tableau 4. FLOLAN®. Renseignements généraux et galéniques (78)

Substance active	Époprosténol sodique
Spécialités	FLOLAN® 0,5 mg et 1,5 mg
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour solution injectable
Excipients communs	Glycine, chlorure de sodium, mannitol, hydroxyde de sodium
Laboratoire (exploitant)	GlaxoSmithKline
Conservation	Avant reconstitution, l'époprosténol est stable à une température ne dépassant pas 25°C. Après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre + 2 et + 8°C et à l'abri de la lumière.
Renseignements administratifs	AMM 561 400.8 (1998 révisée 16/10/2001) 0,5 mg AMM 561 398.3 (1998 révisée 16/10/2001) 1,5 mg Liste I Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament réservé à l'usage hospitalier, prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie.

D'autres actions pharmacologiques ont été mises en évidence chez l'animal : bronchodilatation, inhibition de la sécrétion acide gastrique et réduction de la vidange gastrique.

D'autres mécanismes ont également été invoqués dans le remodelage vasculaire pulmonaire : ainsi, la stimulation des récepteurs de la prostacycline a des effets antiprolifératifs *in vitro* (14, 37) ainsi qu'une activité anti-inflammatoire (16).

5.3. Pharmacocinétique

* Demi-vie

A pH neutre, l'époprosténol est rapidement hydrolysé dans le sang tout en subissant une dégradation enzymatique ce qui réduit sa demi-vie *in vitro* à six minutes à la température de + 37°C et au pH 7,4.

En considérant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la demi-vie fonctionnelle de l'époprosténol a été évaluée à 10,6 minutes chez l'homme et à 10,8 minutes chez la femme.

* Métabolisme

L'époprosténol est transformé en deux métabolites principaux : le 6-céto-PGF1alpha (formé par dégradation spontanée) et le 6,15-dicéto-13, 14-dihydro-PGF1alpha (formé par dégradation enzymatique) moins actifs que l'époprosténol.

Quatorze autres métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines, attestant d'une métabolisation importante de l'époprosténol chez l'homme.

* Élimination

L'élimination est majoritairement urinaire (82 %). 4 % sont retrouvés dans les fèces.

5.4. Etudes cliniques

5.4.1. HTAP idipathique

5.4.1.1. Efficacité à court terme

La prostacycline intraveineuse a été utilisée pour la première fois pour traiter l'HTAP au début des années 80, mais la mise en place d'essais thérapeutiques a été ralentie par divers problèmes :

- tout d'abord, l'HTAP est une affection rare et d'évolution rapidement mortelle d'où la difficulté d'inclure un nombre important de patients,
- d'autre part, il est impossible d'effectuer avec l'époprosténol des essais en double aveugle contre placebo car il est éthiquement inconcevable de perfuser un placebo sur une période prolongée en ayant connaissance des risques inhérents à cette pratique.

Seules 3 études randomisées réalisées entre 1990 et 1996 (6, 7, 60) (tableaux 5, 6, 7) ont clairement démontré que son utilisation entraînait un bénéfice clinique et une amélioration significative de la survie chez les patients présentant une HTAP idiopathique.

5.4.1.2. Efficacité au long cours

Les données sur l'efficacité et la survie au long cours sont maintenant clairement établies. Ainsi, il est démontré une amélioration hémodynamique portant essentiellement sur le débit cardiaque et les résistances vasculaires pulmonaires chez des patients traités pendant plusieurs années par époprosténol (45).

Une étude rétrospective, réalisée chez 69 patients traités par époprosténol sur une période de 5 ans, a démontré une amélioration de la survie à 2 et 3 ans, évaluée respectivement à 76 % et 49 % alors que celle-ci était de 56 % et 47 % à 20 et 30 mois dans un groupe historique (64). L'analyse de grandes cohortes de patients suivies pendant plusieurs années a confirmé ce bénéfice en terme de survie avec une probabilité de survie de 65 % à 3 ans et 55 % à 5 ans.

5.4.2. Autres utilisations

Dans les HTAP associées, l'efficacité de l'époprosténol a été prouvée dans le cadre des sclérodermies (5) (tableau 8) sans pour autant avoir d'influence sur le pronostic à long terme (34).

Son efficacité a également été rapportée dans l'infection par le VIH (2, 49), les cardiopathies congénitales (44, 57) et l'hypertension portale (42) mais les données manquent sur son impact sur la survie dans ces HTAP associées.

Les données concernant une utilisation chez l'enfant sont insuffisantes.

(suite page 17)

Tableau 5. Études cliniques : époprosthénol dans le traitement de l'HTAP idiopathique

Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin : results of a randomized trial - 1990 (60).

Méthodologie**Objectif**

Évaluer l'efficacité d'une perfusion continue d'époprosthénol dans l'HTAPI en association au traitement conventionnel (anticoagulants, vasodilatateurs oraux, oxygénothérapie, diurétiques, glucosides cardiotoniques) par rapport au traitement conventionnel seul.

Type d'étude

Étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (4 centres) pendant 8 semaines.

Schéma posologique

* **Ajustement posologique de l'époprosthénol** pour tous les patients :

valeur de départ = 1 à 2 ng/kg/min puis ajustement par augmentation de 1 à 2 ng/kg/min pendant 15 min jusqu'à atteindre la posologie optimale pour laquelle les bénéfices sont supérieurs aux risques (diminution pression artérielle systémique > 40 %, augmentation pouls > 40 % ou signes d'intolérance tels que migraine, nausées, vomissements, photosensibilité).

*** Randomisation :**

— *Bras époprosthénol à la posologie optimale* (n = 11)
4 hommes, 7 femmes, 21-66 ans, NYHA II (n = 1), NYHA III (n = 9), NYHA IV (n = 1).

— *Bras traitement conventionnel* (n = 12)
3 hommes, 9 femmes, 21-60 ans, NYHA II (n = 1), NYHA III (n = 6), NYHA IV (n = 5).

Inclusion/ Évaluation**Inclusion**

- Patients atteints d'HTAPI selon le *National Institutes of Health (NIH) Registry*.
- Patients stables sous traitement conventionnel 2 semaines au moins avant l'inclusion.

Exclusion

Patients présentant des maladies thromboemboliques diagnostiquées par scanner et/ou artériographie pulmonaire.

Évaluation

A l'inclusion et à 8 semaines :

* **Tolérance à l'effort** par test de marche 6 minutes.

* **Amélioration hémodynamique** par mesure :

- résistances vasculaires pulmonaires,
- résistances vasculaires systémiques,
- pouls,
- débit cardiaque,
- pression artérielle pulmonaire,
- saturation en oxygène.

Résultats**Sorties d'essai :**

- 1 décès pendant l'ajustement posologique pour œdème pulmonaire.
- 3 décès pendant la période de l'étude dans le groupe traitement conventionnel.

Résultats (par rapport aux valeurs de départ) :

* **Ajustement posologique** (groupe époprosthénol) :

diminution significative de la pression artérielle systémique et des résistances pulmonaires (p = 0,03).

*** A 8 semaines**

— *Test de marche :*

- Traitement conventionnel seul :
amélioration significative : + 36 % ;
p = 0,02,

- Traitement avec époprosthénol :
amélioration significative : + 54 % ;
p = 0,01

=> gain d'une classe fonctionnelle pour chaque patient

— *Paramètres hémodynamiques du bras époprosthénol* (p < 0,05) :

- pas d'effet significatif sur la pression artérielle pulmonaire mais tendance à la baisse,

- augmentation significative du débit cardiaque,

- diminution significative de la pression artérielle systémique et des résistances pulmonaires.

Conclusion des auteurs

Il est noté une amélioration de la tolérance à l'effort et de l'hémodynamique pulmonaire pour les patients recevant l'époprosthénol.

Conclusion CNHIM

L'échantillon est très petit, ce qui peut expliquer l'absence de différence significative entre les deux groupes. Il existe un biais de recrutement du fait de la prédominance de patients classe IV dans le groupe traitement conventionnel.

Tableau 6. Études cliniques : époprosténol dans le traitement de l'HTAP idiopathique (suite 1)

*Survival in Primary Pulmonary Hypertension
with Long term Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol) - 1994 (6).*

Méthodologie**Objectif**

Évaluer l'efficacité et l'effet sur la survie d'une perfusion continue d'époprosténol dans l'HTAPi en association au traitement conventionnel (anticoagulants, vasodilatateurs oraux, oxygénothérapie, glucosides cardiotoniques, diurétiques) par rapport au traitement conventionnel seul.

Type d'étude

Étude prospective, en ouvert, multicentrique (4 centres) sur 18 mois.

Schéma posologique

* **Bras époprosténol** (n = 18)
à la posologie optimale avec adaptation possible à la clinique.
6 hommes, 12 femmes, 21-66 ans, NYHA II (n = 1), NYHA III (n = 13), NYHA IV (n = 4).

* **Bras traitement conventionnel** : NR.

Inclusion/ Évaluation**Inclusion**

Patients atteints d'HTAPi selon le *National Institutes of Health (NIH) Registry* et ayant participé à l'étude précédente quel que soit le bras de randomisation.

Exclusion

NR.

Évaluation

A 6, 12 et 18 mois :

* **Tolérance à l'effort** par le test de marche 6 minutes.

* **Amélioration hémodynamique** par mesure de :

- l'index cardiaque,
- la résistance pulmonaire,
- la pression artérielle pulmonaire.

* **Effet sur la survie** comparativement à un groupe historique (registre NIH).

Résultats**Sorties d'essai :**

- 8 pour cause de transplantation,
- 4 décès.

Résultats (par rapport aux valeurs de départ) du bras époprosténol :

*** Evolution de la posologie :**

- à 6 mois : $17,6 \pm 11,2$ ng/kg/min,
- à 12 mois : $36,7 \pm 21,2$ ng/kg/min
- à 18 mois : $52,9 \pm 30,2$ ng/kg/min

*** Test de marche**

Amélioration significative du test de marche :

- à 6 mois : +104 m, $p < 0,001$,
- et à 18 mois : +158 m, $p = 0,02$.

*** Fonctions hémodynamiques**

($p < 0,05$):

— *Augmentation significative de l'index cardiaque :*

- à 6 mois : +18 %,
- à 12 mois : + 27 %,

— *Diminution significative de la pression artérielle pulmonaire :*

- à 6 mois : + 9 %, pas d'évolution,
- à 12 mois. : pas d'évolution.

— *Diminution significative des résistances pulmonaires :*

- à 6 mois : - 26 %,
- à 12 mois : - 32 %.

*** Survie**

Supérieure au traitement conventionnel :

- 87 % à 1 an,
- 63 % à 3 ans,
- 54 % à 5 ans, $p = 0,045$.

Conclusion des auteurs

Il est noté une amélioration fonctionnelle et hémodynamique après 6 et 12 mois de traitement par époprosténol. Amélioration de la survie comparativement à la série historique sous traitement conventionnel. Apparition d'un phénomène de tachyphylaxie.

Conclusion CNHIM

Le traitement par époprosténol constitue une alternative intéressante chez les patients sélectionnés pour la transplantation et/ou en attente à la transplantation.

Tableau 7. Études cliniques : poprosthénol dans le traitement de l'HTAP idiopathique (suite 2)

A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy or primary pulmonary hypertension - 1996 (7).

Méthodologie

Objectif

Comparer les effets d'une perfusion continue d'époprosthénol sur la capacité d'exercice, la qualité de vie, l'hémodynamique et la survie dans l'HTAPI en association au traitement conventionnel (anticoagulants, vasodilatateurs oraux, oxygénothérapie, glucosides cardiotoniques, diurétiques) versus un traitement conventionnel seul.

Type d'étude

Étude prospective, en ouvert, randomisée, multicentrique sur 12 semaines.

Schéma posologique

* **Ajustement posologique de l'époprosthénol** pour tous les patients :

valeur de départ = 2 ng/kg/min

avec ajustement par augmentation de 2 ng/kg/minute pendant 15 minutes,

jusqu'à atteindre posologie optimale pour laquelle les bénéfices sont supérieures aux risques (diminution pression artérielle systémique > 40 %, augmentation pouls > 40 % ou signes d'intolérance tels que migraine, nausées, vomissements, photosensibilité).

* Randomisation :

- Bras époprosthénol (n = 41) posologie inférieure de 4 ng/kg/min à la posologie optimale moyenne, puis modulée en fonction des besoins (41 patients).

- Bras traitement conventionnel (n = 40).

Inclusion/ Évaluation

Inclusion

- Patients atteints d'HTAPI selon le *National Institutes of Health (NIH) Registry* appartenant à la classe III ou IV de la classification NYHA.

- Patients stables sous traitement conventionnel 2 semaines au moins avant l'inclusion.

Exclusion

Patients présentant des maladies thromboemboliques diagnostiquées par scanner et/ou artériographie pulmonaire.

Évaluation

1. A l'inclusion, 1, 6 et 12 semaines :

* **Tolérance à l'effort** par le test de marche 6 minutes

* **Amélioration hémodynamique** par mesure par cathétérisme de :

- l'index cardiaque,
- la résistance pulmonaire,
- la pression artérielle pulmonaire.

* **Effet sur la survie** comparativement au registre NIH

2. A l'inclusion, à 6 et 12 semaines :

Évaluation de l'effet sur la qualité de vie par 3 questionnaires :

- *Chronic Heart Failure*,
- *Notttingham Health Profile*,
- *Dyspnea - Fatigue Rating*.

Résultats

Sorties d'essai :

- 3 pour cause de transplantation.
- 8 décès dans le groupe traitement conventionnel.

Résultats (par rapport aux valeurs de départ) :

* **Test de marche** (groupe époprosthénol) Augmentation significative de la distance parcourue (+ 31 m, p < 0,003).

* Fonctions hémodynamiques

- Diminution significative de la pression artérielle pulmonaire de 5 mmHg sous époprosthénol vs augmentation de 2 mmHg sous traitement conventionnel : - 8 %, p < 0,002.

- Diminution significative des résistances vasculaires pulmonaires dans le groupe époprosthénol : - 21 %, p < 0,001.

* Survie

Aucun décès dans le groupe époprosthénol et 8 décès dans le groupe traitement conventionnel seul.

* Qualité de vie

Amélioration significative (p < 0,01) dans le bras époprosthénol en ce qui concerne :

- tous les items du *Chronic Heart Failure*,
- 2 des 6 items du *Notttingham Health Profile*,
- tous les items *Dyspnea - Fatigue Ratings*.

Conclusion des auteurs

Il est noté une amélioration de la capacité d'exercice, de la qualité de vie, de l'hémodynamique et de la survie.

Conclusion CNHIM

Initialement proposé comme un traitement d'attente à la transplantation pulmonaire, l'injection intraveineuse continue d'époprosthénol est actuellement considérée comme un traitement de première ligne et une alternative à la transplantation pulmonaire chez les patients ayant une HTAP sévère. Néanmoins ce traitement est loin d'être idéal car il reste compliqué et inconfortable pour les patients.