

BULLETIN D'INFORMATION

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Janvier 2004 - Réservé au corps médical

Essoufflement, vertiges au lever ou lors de la montée d'escaliers, fatigue et pieds enflés. Autant de symptômes peu spécifiques d'une affection rare mais mortelle: l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Sans traitement, deux ans de survie

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), la vasoconstriction et le remodelage de la paroi vasculaire provoquent une augmentation de la pression dans les artères pulmonaires. Ce qui complique l'inhalation de l'oxygène ambiant. A un stade avancé, la moindre activité physique conduit même à des douleurs thoraciques, à des vertiges et à des syncopes. L'HTAP est rare et touche plus souvent les femmes (2:1)¹. Sa progression est rapide: sans traitement, la moitié des patients (45-60%) décède dans les 2 ans qui suivent le diagnostic.²

Hypertension pulmonaire

L'HTAP est l'une des 5 classes OMS d'hypertension pulmonaire (HP). C'est en 2003 que le terme "hypertension pulmonaire primaire" (HPP) fut abandonné et scindé en "HTAP familiale" et en cas de diagnostic de secours, "HTAP idiopathique". La recherche sur ces deux groupes fit ultérieurement l'objet de travaux effrénés, notamment via le gène BMPR2 et les "gènes modificateurs" tels que le ALK1.

1. Hypertension artérielle pulmonaire
 - idiopathique
 - familiale
 - liée à/aux: maladies du tissu conjonctif, anomalies cardiaques congénitales, hypertension portale, VIH, certains médicaments.
 - HTAP sous influence veineuse et/ou capillaire significative
 - hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. HP en cas de maladies de la partie gauche du cœur
3. HP en cas de lésions pulmonaires et/ou d'hypoxie
4. HP en cas de processus thrombotiques et/ou emboliques
5. Divers (par exemple, la sarcoïdose, la compression de la vascularité pulmonaire par une tumeur, etc.)

Hypertension pulmonaire: classification de Venise 2003

Maladies du tissu conjonctif et HTAP

L'HTAP peut aussi aller de pair avec des maladies du tissu conjonctif telles que le lupus érythémateux, la sclérodermie ou "mixed connective tissue disease". Un lien est également démontré entre l'hypertension portale, l'infection VIH et l'utilisation d'anorexigènes, d'amphétamines et d'huile de navet.

L'endothéline (ET), vasoconstricteur potentiel³

Le sort d'un patient atteint d'HTAP est intimement lié à l'endothéline (ET), le plus puissant vasoconstricteur. La neuro-hormone partage cette propriété avec la sarafotoxine, le poison sécrété par la vipère qui provoque l'infarctus du myocarde par la constriction des coronaires⁴. L'ET est dix fois plus puissante que l'angiotensine-II⁵. Les concentrations d'ET dans le sang et dans les poumons sont corrélées, de manière significative, avec la progression et la mortalité de l'HTAP.^{6 7}

Cellules endothéliales proliférantes

L'HTAP se caractérise par l'obstruction du lit capillaire des poumons via la prolifération endothéliale¹. Un stimulus qui endommage le vaisseau sanguin provoque les premières anomalies fonctionnelles. Celles-ci perturbent l'équilibre entre le NO et les prostacyclines (vasodilatateurs et freins à la prolifération cellulaire) d'une part et l'ET d'autre part. Les facteurs d'activation interleukine 1 et 6 amplifient le processus pathologique par lequel la monocouche endothéliale est rompue. Les cellules endothéliales proliférantes produisent encore plus d'ET et la prolifération de cellules musculaires malignes mène enfin à un remodelage des vaisseaux pulmonaires. L'HTAP est un cercle vicieux, caractérisé par une évolution rapide de la maladie qui doit être stoppée à un stade précoce.

Deux récepteurs ET

L'ET se lie à deux récepteurs connus: l'ET-A et l'ET-B qui maintiennent un équilibre réciproque entre leurs effets anti-nomiques sous certaines conditions physiologiques. L'activation du récepteur ET-A sur les cellules musculaires malignes conduit à la vasoconstriction. L'activation du récepteur ET-B sur les cellules musculaires malignes et sur les cellules endothéliales entraîne la vasodilatation via le NO et les prostacyclines.

Dérèglement des récepteurs de l'endothéline

Des circonstances pathologiques telles que l'HTAP se traduisent par une surproduction d'endothéline et de ses récepteurs par laquelle le ratio ET-A:ET-B passe de 85:15 à 50:50⁸. Les récepteurs ET-B jouent, en particulier, un rôle dans la fibrose, le remodelage vasculaire et l'angiogénèse. Les récepteurs ET-A entraînent, quant à eux, une vasoconstriction continue.

Un antagoniste mixte innovant des récepteurs ET

Le bosentan est un antagoniste compétitif tant des récepteurs ET-A qu'ET-B. Son mécanisme de fonctionnement est donc plus large que celui d'autres molécules à l'étude. Le bosentan vise aussi plus haut que la prostacycline intraveineuse en ciblant la stabilisation du processus pathologique et l'allongement de la durée de vie avec maintien de sa qualité. En juin 2003, le "World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension" a été organisé à Venise sous les bons auspices du WHO. A cette occasion, le bosentan a été présenté comme le traitement de référence pour les patients atteints d'HTAP et de classe III de statut fonctionnel. Il améliore les fonctions physiques et les symptômes.

Pas un jour à perdre entre la douleur et le diagnostic

L'HTAP est une affection rare dont les symptômes initiaux restent vagues. Pourtant, chaque jour compte dès le diagnostic pour freiner à temps ce processus pathologique évolutif rapide. Une approche multidisciplinaire entre, notamment, les pneumologues, les cardiologues et les rhumatologues est recommandée en ce sens.

Diagnostic de l'HTAP

“Ce sombre pronostic rend nécessaire un diagnostic rapide et fiable chez les patients à risque.”

Multifactoriel

La confusion autour des origines de l'HTAP n'est pas encore totalement dissipée. La prédisposition génétique (par exemple une anomalie du gène *BMPR2*) est un signal d'alarme mais ne suffit pas, en tant que telle, à provoquer l'HTAP. D'autres facteurs déclencheurs comme les dysfonctionnements du système immunitaire, les modifications du modèle hémodynamique, les médiateurs inflammatoires et les infections virales telles que le VIH jouent certainement un rôle. D'autres facteurs de risque (tels que l'utilisation d'anorexigènes) sont résumés dans le tableau 1.

Avérés	Fort courants
Aminorex	Amphétamines
Fenfluramine	Cocaïne
Huile de navette toxique	Chimiothérapie (PVOD)
VIH (HIV)	Dysfonctionnements thyroïdiens
Hypertension portale	
Maladies du tissu conjonctif	
Shunts cardiaques	
Sexe (féminin)	
Possibles	Peu probables
Phénylpropanolamine	Tryptophane L
Herbe de Saint-Jean	Antidépresseurs
Grossesse	Contraception orale
Splénectomie	Thérapie aux œstrogènes
Hypertension systémique	Tabagisme
HHV-8	Obésité
	Maladie de Gaucher

Tableau 1.
Facteurs de risque et syndromes associés à l'HTAP

Patients à haut risque

La dyspnée, la fatigue, l'angine et la syncope sont des symptômes atypiques de l'HTAP. Des anomalies vasculaires des artères pulmonaires en sont des symptômes caractéristiques. A un stade précoce, l'obstruction vasculaire peut être traitée par des vasodilatateurs. Cela n'est plus possible à un stade avancé de l'HTAP. Ce sombre pronostic rend nécessaire un diagnostic rapide et

Sclérodémie (SSC, sclérodémie généralisée)	2-35%
Lupus systémique erythematosus (SLE)	0,5-14%
Connectivite mixte	
Mixed connective tissue disease (MCTD)	23-50%
Hypertension portale	0,5-5%
Maladie cardiaque congénitale	3-50%
VIH/SIDA	0,1-0,5%
Utilisation d'anorexigènes	0,01%

Tableau 2. HTAP: prévalence de diverses maladies¹



Prof. Dr. Marion Delcroix
(Service pneumologie, Hôpital Universitaire Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven)

fiable chez les patients à risques (voir tableau 2). Et c'est là que le bât blesse parce qu'un bon screening des patients reste le talon d'Achille du traitement.

Diagnostic multidisciplinaire

Le diagnostic doit être multidisciplinaire. Le cardiologue et le pneumologue jouent, en ce sens, un rôle important. Il est, en outre, fait appel à l'hépatologue, au spécialiste du diagnostic en coagulation et au rhumatologue.

Le screening de l'HTAP est surtout important chez les patients à haut risque et se déroule selon l'algorithme diagnostique de Rich. Celui-ci se base sur l'incidence de symptômes anamnestiques. Il exclut, durant la première phase de diagnostic, les affections pulmonaires, cardiaques et systémiques via des techniques simples. On pense aux anomalies pulmonaires, à l'apnée obstructive du sommeil, à l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique et aux anomalies diastoliques du ventricule gauche.

L'échocardiographie est la première étape. Elle permet de réaliser une évaluation de la pression dans le ventricule droit. D'éventuelles anomalies à ce stade sont souvent la conséquence de problèmes dans la partie gauche du cœur. Ce n'est pas le cas? Le patient est alors aiguillé vers un centre spécialisé dans l'HTAP où le diagnostic peut être posé via le cathétérisme cardiaque droit, procédure de référence en l'occurrence.

A vos agendas!
Symposium
“Pleins feux sur l'HTAP”
le 20 mars 2004.

Traitements de l'HTAP

“Le bosentan est le premier ARE dont l'efficacité a été démontrée dans un large éventail d'étiologies de HTAP. Le bosentan n'agit pas comme un vasodilatateur mais freine la prolifération de cellules endothéliales. Il permet d'une part d'éviter le remodelage vasculaire pulmonaire et apporte d'autre part un effet vasodilatateur aigu.”

Les inhibiteurs de canal calcique rarement indiqués en cas de HTAP

L'utilisation des CCB (calcium channel blockers) en cas d'HTAP est fort controversée et n'est étayée par aucune étude clinique. Les CCB sont pourtant toujours prescrits de manière empirique, en dépit du risque d'effets secondaires graves. Comment, dans ce cas, les utiliser judicieusement? Sur base d'un dépistage pour permettre la distinction entre sujets répondeurs et non répondeurs, via la cathétérisme cardiaque droit. On détermine alors soigneusement la pression pulmonaire, le débit cardiaque, la pression sanguine en fonction de la pression auriculaire droite et de la pression d'occlusion. Ces mesures sont effectuées après l'administration de NO inhalé, de l'époprosténol ou d'adénosine. Chez les patients répondeurs, la résistance pulmonaire chute de 30% et la pression pulmonaire moyenne se situe sous la barre des 40 mm Hg. Selon le consensus de l'OMS, les CCB peuvent être administrés aux patients de classe I-II. A peine 10% réagit positivement, dont la moitié supporte bien de fortes doses (5 à 10 fois la dose utilisée dans le traitement de l'angor ou de l'hypertension). Les CCB sont déconseillés aux 90% de patients restants en raison du risque d'hypotension, de syncope, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite et des effets secondaires propres au traitement.

Traitements conventionnels

Les traitements conventionnels de l'HTAP n'ont pas encore fait l'objet d'études multicentriques contrôlées. Leur application repose principalement sur l'expérience acquise par les institutions traitantes. C'est le cas des anticoagulants (pour l'HTAP idiopathique, associée aux anorexigènes ou à la sclérose systémique), des diurétiques et, plus rarement, de la digitaline. L'oxygène n'est généralement pas administré, mais peut chez certains patients apporter une amélioration subjective des symptômes.

Choix thérapeutiques

L'OMS a formulé les directives thérapeutiques dans un document de recommandations (Congrès de Venise).

Les facteurs qui influencent le choix sont notamment:

- le pronostic de la maladie et la sévérité de l'atteinte fonctionnelle,
- le profil de sécurité du traitement choisi,
- le choix personnel du patient,
- l'organisation locale du système de santé.

C'est ainsi que l'époprosténol est indiqué pour les patients qui appartiennent à la classe OMS IV mais n'est pas enregistré ou disponible partout. Ce traitement est réservé aux patients

	... limitation de l'effort physique	Symptômes... en cas d'effort physique
Classe 1	aucune	normaux
Classe 2	légère	normaux
Classe 3	évidente	minimes
Classe 4	totale	à chaque effort

Tableau 1. Classification fonctionnelle de l'HTAP selon le NYHA



Dr Jean-Luc Vachiéry
(Service Cardiologie, ULB Hôpital Erasme)

compliants, participant activement à leur thérapie.

Affinement et innovation

Les problèmes de tolérance et les effets secondaires liés à l'époprosténol ont mené au développement de nouvelles thérapies:

- des dérivés de la prostacycline: beraprost (oral), iloprost (inhalé) et treprostinil (sous-cutané),
- des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE): fonctionnement dual, tel le bosentan (Tracleer®) ou limités aux récepteurs de type A, tels sitaxsentan et ambrisentan,
- des substances agissant sur la voie du NO, comme les inhibiteurs des phosphodiésterases (sildénafil).

Toutes ces molécules ont fait l'objet d'études cliniques randomisées multicentriques. Par rapport au "golden standard" qu'est l'époprosténol, les nouvelles prostacyclines sont plus pratiques à utiliser par inhalation ou injection sous-cutanée. Le bosentan a naturellement le grand avantage d'être bien toléré et de pouvoir être administré par voie orale (2 fois par jour). L'évaluation systématique des traitements combinés est la prochaine étape logique.

Pleins feux sur bosentan

Le bosentan est le premier ARE dont l'efficacité a été démontrée dans un large éventail d'étiologies de HTAP (HTAP idiopathique, associée au VIH ou à la sclérose systémique). Le bosentan n'agit pas comme un vasodilatateur. Il freine la vasoconstriction en bloquant le récepteur ET-A et il freine la prolifération de cellules endothéliales en bloquant le récepteur ET-B. L'effet essentiel est d'éviter le remodelage vasculaire (pulmonaire, riche en récepteurs). D'autre part, les résultats sont consistants et convaincants sur la capacité d'exercice, aussi bien à court qu'à moyen terme.

Perspectives d'avenir

Le Tracleer® (bosentan) est le premier traitement de l'HTAP remboursé en Belgique. Une première étape essentielle dans la prise en charge de la maladie et certainement pas la dernière. L'HTAP est une maladie rare, difficile à diagnostiquer, complexe à traiter et à l'évolution capricieuse. Sa prise en charge ne s'arrête pas à la prescription d'un seul médicament. En effet, d'autres aspects de la maladie tels que l'accompagnement psychologique et social sont extrêmement importants. La thérapie doit, en outre, faire l'objet d'adaptations constantes et intégrer, par exemple, les options interventionnelles comme la transplantation ou de l'atrioseptostomie. Une collaboration efficace et multidisciplinaire est fondamentale avec pour objectif d'enrichir encore la qualité de nos soins.

Actelion et l'endothélium

Actelion est une entreprise biotechnologique suisse établie, pour le Benelux, à Woerden, aux Pays-Bas. Actelion concentre ses efforts sur les médicaments innovateurs à faible poids moléculaire pour les maladies sans solutions thérapeutiques suffisantes. L'accent est mis sur l'endothélium dans le cas d'affections cardiovasculaires et comme point de départ possible de processus inflammatoires et oncologiques. Ces efforts de recherche ont déjà permis l'enregistrement du Tracleer® (bosentan) pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

La mission d'Actelion

Dans le cadre de l'HTAP, Actelion souhaite sensibiliser à la problématique de l'hypertension artérielle pulmonaire et réduire le délai entre la plainte, le diagnostic et le traitement protocolisé, grâce à la mise en place de médicaments adéquats. En outre, Actelion s'efforcera d'accroître le rôle de la biochimie dans le dépistage et le suivi des patients, et encouragera la création d'équipes multidisciplinaires.

Tracleer® remboursé

La publication du remboursement du Tracleer® est attendue en Belgique début 2004. Déjà introduit avec remboursement intégral aux Pays-Bas et au Luxembourg, le Tracleer® sera, en Belgique, le premier médicament totalement remboursé pour le traitement de l'HTAP. Tracleer® est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il améliore les capacités physiques et les symptômes affectant les patients de classe III fonctionnelle. Le prescripteur est un cardiologue ou un pneumologue et le médecin conseil donne son approbation.

TRAX

L'EMEA (Commission européenne d'enregistrement) a conféré le statut de médicament orphelin au Tracleer®. Des exigences spéciales peuvent être posées lors de l'enregistrement de ce type de médicaments. Dans le cas du Tracleer®, une banque de données indépendante et anonyme doit être mise en place pour le suivi des patients et l'évolution de leur fonction hépatique tout particulièrement. Chaque prescripteur Tracleer® devra compléter cette base de données (dénommée TRAX).

Symposium "Pleins feux sur l'HTAP"

Dans le cadre de l'introduction de Tracleer® en Belgique, Actelion organise le symposium "Pleins feux sur l'HTAP" sur le thème du diagnostic et du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Ce symposium se tiendra le **20 mars 2004**. Nous y reviendrons plus en détail très prochainement. **Réservez d'ores et déjà cette date dans vos agendas.**

Références

1. Nieuwsbrief 'Pulmonale Arteriële Hypertensie' n.a.v. 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice, Italy in June 23-25, 2003.
2. Channik R et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
3. Yanagisawa M et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 331:411-415.
4. Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovascular Res* 1998; 39:530-533.
5. Rubens et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:1562-1569.
6. Yamakami et al. Arterial endothelin-1 level in pulmonary emphysema and interstitial lung disease. Relation with pulmonary hypertension during exercise. *Eur Respir J* 1997; 10:2055-2060.
7. Li et al. Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1994; 77:1451-1459.
8. Kim N et al. *J Cardiovasc Ph Th* 2002; 7(1):9-19.

Colophon

Spécialistes

Prof. Dr Marion Delcroix, Chef de Clinique Adjoint,
Responsable du Centre de Pathologie Pulmonaire Vasculaire,
Katholieke Universiteit Leuven, Herestraat 49 - 3000 Leuven - Belgique
Tél: 32 16 34 68 00 - Fax: 32 16 34 68 03

Dr Jean-Luc Vachiéry, Chef de Clinique Adjoint,
Département de Cardiologie, Université Libre de Bruxelles,
Route de Lennik 808 - 1070 Bruxelles - Belgique
Tél: 32 2 555 68 77 - Fax: 32 2 555 65 67

Edité et réalisé par European Communication Strategies,
Chaussée de La Hulpe 189, 1170 Bruxelles
pour Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.

Pour de plus amples informations,

Contactez Actelion Benelux, Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Stationsweg 3, 3445 AA Woerden, Nederland
Tél: +31 348 43 59 50 - Fax: +31 348 42 09 04

