

SSHP Newsletter

Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire

Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Isabelle Opitz et Silvia Ulrich, au nom de la Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire

Selon les lignes directrices de l'European Society of Cardiology (ESC)/ European Respiratory Society (ERS) de 2015, l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC/CTEPH) relève du Groupe 4 des hypertensions pulmonaires [1]. Elle est définie en tant qu'hypertension pulmonaire symptomatique s'accompagnant de troubles de la perfusion pulmonaire persistants malgré une anticoagulation adéquate administrée durant 3 à 6 mois [2]. L'épidémiologie exacte de l'HTP-TEC n'est pas connue. On suppose qu'elle est fortement sous-diagnostiquée et en conséquence sous-traitée. Un des objectifs de cet article est ainsi d'accroître la sensibilisation à cette maladie rare et de montrer à quel point les patients qui en sont atteints peuvent profiter des concepts thérapeutiques modernes proposés dans les centres spécialisés.

Epidémiologie et étiologie

Une analyse épidémiologique a révélé que l'incidence annuelle de l'HTP-TEC aux Etats-Unis, en Europe et au Japon est d'env. 3 à 5 cas pour 100 000 habitants [2]. Il est admis que son incidence continuera d'augmenter au cours des 10 prochaines années [2]. Dans plus de 25% des cas nouvellement diagnostiqués, aucun antécédent d'embolie pulmonaire (EP) aiguë n'est présent [3]. D'autres facteurs de risque semblent donc jouer un rôle majeur, y compris en l'absence d'EP aiguë. Parmi les facteurs de risque connus figurent les troubles auto-immuns et hématologiques [4]. De plus, les dérivations ventriculo-atriales, les électrodes de stimulateurs cardiaques infectées, la splénectomie, les antécédents de thromboembolies veineuses (notamment récidivantes), les groupes sanguins autres que le groupe O, la présence d'anticoagulants lupiques / anticorps antiphospholipides, l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive et ainsi

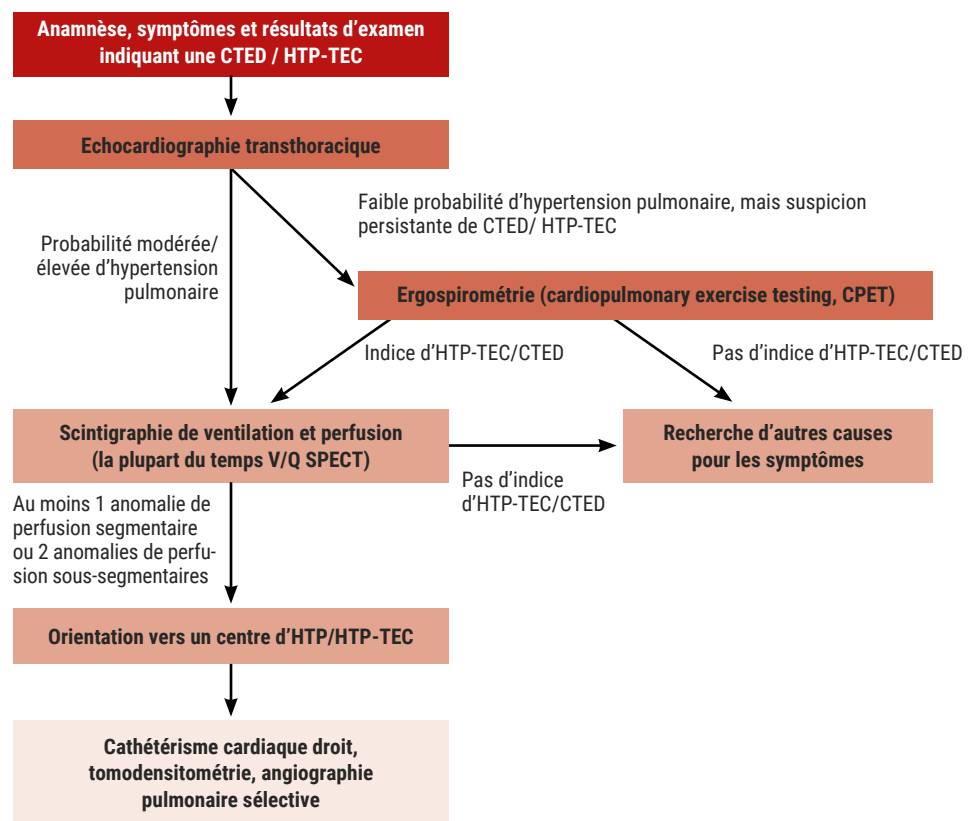


Figure 1: Algorithme diagnostique pour l'HTP-TEC (adapté d'après Wilkens H, Ulrich S, conférence de consensus de Cologne, 2016. CTED = maladie pulmonaire thromboembolique chronique; HTP-TEC = hypertension pulmonaire thromboembolique chronique; HTP = hypertension pulmonaire)

que les antécédents de tumeurs ont également été associés à l'HTP-TEC [5].

L'incidence de l'HTP-TEC consécutive à une EP aiguë varie fortement. Dans huit études conduites en Europe et aux Etats-Unis, elle était comprise entre 0,1 et 9,1% [2, 8-15], avec une moyenne pondérée calculée de 4%. En Suisse, une incidence de 0,79% a été rapportée [16]. Des facteurs, tels que la présence de volumineux embolus pulmonaires suite à une EP aiguë, contribuent à un risque plus élevé [7, 18, 19]. Même en l'absence de recommandations claires, un dépistage échographique

devrait être envisagé durant jusqu'à 2 ans après une EP aiguë chez les patients qui présentent un risque intermédiaire ou élevé (signes d'insuffisance cardiaque droite en cas de diagnostic d'embolie pulmonaire et de dyspnée persistante) [21].

Pathogenèse

La pathogenèse de l'hypertension pulmonaire dans le cadre de l'HTP-TEC comprend plusieurs mécanismes. Des thrombi organisés persistants et des cicatrices dans les artères pulmonaires proximales (artères principales, lobaires, et segmentaires) et/ou une microangio-

pathie peuvent notamment jouer un rôle [23]. Lorsqu'un thrombus ne se dissout pas complètement, le matériel thrombotique résiduel peut, par l'intermédiaire d'une organisation subséquente et d'une fibrose, limiter le flux sanguin et conduire à une HTP-TEC [18, 19]. Les facteurs suivants ont été associés à une dissolution incomplète de thrombus [7]: un processus inflammatoire [24-26], une infection chronique [27], des facteurs biologiques et génétiques [28-30], des molécules de fibrinogène altérées et des anomalies de la fibrinolyse [18, 31-34], un état prothrombotique avec un renouvellement plaquettaire accru [3, 5], une angiogenèse altérée [35, 36] et une microangiopathie [7, 21, 37-40].

Tableau clinique

Le principal symptôme de l'hypertension pulmonaire dans le cadre de l'HTP-TEC est la dyspnée d'effort. Les patients présentent habituellement une dyspnée d'effort croissante [41, 42]. Aux stades plus avancés, on observe notamment des syncopes survenant pendant l'effort, des œdèmes progressifs des extrémités inférieures ainsi que d'autres signes de congestion (veines du cou, hépatomégalie) [43]. Ces symptômes non spécifiques peuvent induire en erreur, notamment lorsque des comorbidités, telles qu'une pneumopathie chronique obstructive, un déconditionnement et une obésité, sont présentes [43, 44]. Le diagnostic est en conséquence souvent posé tardivement.

L'examen clinique peut révéler une augmentation de la composante pulmonaire du deuxième bruit cardiaque, due à un bruit d'écoulement causé par des turbulences du flux sanguin en présence d'une obstruction incomplète d'une artère pulmonaire. Des signes d'une insuffisance ventriculaire droite se développent ultérieurement.

Diagnostic

Selon la conférence de consensus de 2016, l'échocardiographie transthoracique est la première mesure diagnostique en cas de suspicion d'une HTP-TEC (Fig. 1). L'ergospirométrie permet d'objectiver les signes typiques du déséquilibre du rapport ventilation/perfusion, avec des équivalents respiratoires augmentés au seuil anaérobie, un gradient alvéolo-artériel en pO₂ accru, un gradient de pression capillaire-télé-expiratoire en CO₂ positif, une hypoxémie à l'effort et une performance physique clairement réduite [53-56] (Fig. 2). La méthode initiale pour distinguer une HTP-TEC d'autres causes d'hypertension pulmonaire est la scintigraphie de ventilation et perfusion (V/Q). Elle offre l'avantage d'une exposition faible aux rayonnements et de coûts relativement bas. Avec une sensibilité de 96%, une V/Q négative constitue la technique d'imagerie de choix pour exclure une HTP-TEC. Le rôle de l'angiographie pulmonaire par tomographie à densité (APTDM) dans l'HTP-TEC n'est pas encore précisément défini. En raison de

sa sensibilité et de sa spécificité élevées, elle présente toutefois un bon potentiel pour détecter des altérations thromboemboliques au niveau lobaire (resp. 97-100% et 95-100%) et segmentaire (resp. 86-100 et 93-99%) [43, 59-61]. Par rapport à l'angiographie de soustraction digitale, l'un des principaux avantages de la TDM est la possibilité de pouvoir visualiser bien plus de détails (par ex. dans le médiastin, le parenchyme pulmonaire) auxquels il peut être recouru pour exclure d'autres diagnostics différentiels. La confirmation du diagnostic de suspicion d'une HTP-TEC a lieu dans un centre spécialisé par analyse de l'hémodynamique pulmonaire au moyen d'un cathétérisme cardiaque droit. En cas d'HTP-TEC, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) est > 25 mm Hg [1]. La mesure du débit cardiaque par thermodilution ou méthode directe de Fick est un prérequis pour un calcul correct de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), un facteur crucial quant au pronostic et au risque opératoire [70].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne s'est pas complètement établie dans le diagnostic de l'HTP-TEC. Néanmoins, elle est adaptée pour le bilan diagnostique et le suivi de ces patients, car elle permet non seulement d'examiner l'obstruction vasculaire pulmonaire mais aussi d'évaluer la fonction ventriculaire droite ainsi que d'autres causes d'hypertension pulmonaire [58]. En outre, l'IRM pour-

Paramètre	Rest				Maximal exercise			
	Control	IPAH	CTEPH	ANOVA p-value	Control	IPAH	CTEPH	ANOVA p-value
Subjects n	37	21	16		37	21	16	
P _e CO ₂ mmHg	39.1 (32.0-42.1)	31.7 ^{***} (24.1-37.6)	32.8 ^{***} (27.1-38.2)	<0.001	37.5 (27.4-44.2)	31.6 ^{***} (22.8-39.0)	29.5 ^{***} (22.8-40.7)	<0.001
P _{ET} CO ₂ mmHg	35.8 (26.5-44.7)	27.2 ^{***} (20.4-35.0)	22.7 ^{***} (20.3-35.1)	<0.001	39.4 (26.3-48.3)	28.3 ^{***} (16.5-38.9)	19.7 ^{***} (13.8-34.0)	<0.001
P _e -ETCO ₂ mmHg	2.3 (-4.8-8.1)	4.4 ^{***} (0.9-9.0)	8.6 ^{***} (3.0-13.7)	<0.001	-1.9 (-5.7-6.2)	4.1 ^{***} (0.0-8.8)	9.3 ^{***} (3.3-13.1)	<0.001
Vo/Vt %	42 (13-64)	46 ^{**} (29-61)	58 ^{***} (39-66)	<0.001	23 (5-51)	35 ^{***} (19-52)	49 ^{***} (29-57)	<0.001

Figure 2: Une perfusion pulmonaire hétérogène constitue un signe caractéristique de l'HTP-TEC. Les artères non obstruées présentent une tendance à se rétrécir en cas de progression (remodelage). Cela réduit l'ampleur de l'hétérogénéité du flux sanguin. Reproduit avec l'autorisation de l'European Respiratory Society. Eur Respir J 2012; 39 (1):119-124 [53]. ©ERS 2012

rait également jouer un rôle dans le suivi des patients suite à un traitement chirurgical, car elle permet de montrer de façon non invasive des changements des paramètres reflétant le remodelage cardiaque et la clairance pulmonaire [71].

Pronostic

La présence de paramètres hémodynamiques pathologiques au moment du diagnostic de l'HTP-TEC influence négativement la survie. Non traitée, une PAPm > 50 mmHg est associée à une mortalité à 2 ans de > 80%, et une PAPm de > 30 mmHg à une mortalité à 3 ans de 90% [72].

Lignes directrices thérapeutiques

Traitement chirurgical

Les lignes directrices de l'ERS/ESC recommandent une endartériectomie pulmonaire (EAP) en tant que traitement de choix chez les patients qui présentent une HTP-TEC accessible chirurgicalement [1] (Fig. 3). Toutefois, dans le passé, plus d'un tiers des patients ayant reçu le diagnostic d'HTP-TEC n'étaient pas traités par EAP [3]. Cela souligne le rôle central de la sélection des patients et du traitement dans des centres spécialisés. L'éligibilité d'un patient à un traitement chirurgical devrait être déterminée par une équipe interdisciplinaire se composant de spécialistes de l'HTP, radiologues et chirurgiens [74]. La sévérité des symptômes, de l'hypertension pulmonaire et de la dysfonction cardiaque droite représentent des facteurs décisionnels centraux. L'essentiel est toutefois que suffisamment de matériel thromboembolique soit chirurgicalement accessible. Un traitement chirurgical devrait être proposé aux patients symptomatiques, indépendamment du degré de sévérité de l'hypertension pulmonaire et de la dysfonction cardiaque droite [73].

Deux complications postopératoires en particulier jouent un rôle important, mais elles présentent toutefois une évolution favorable chez la plupart des patients: l'hypertension pulmonaire résiduelle et l'œdème pulmonaire de reperfusion [74]. Une RVP préopératoire élevée peut contribuer à une mortalité accrue [41, 77, 87].

Messages à retenir

- L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est définie en tant qu'hypertension pulmonaire symptomatique accompagnée par des troubles de la perfusion pulmonaire persistants malgré une anticoagulation adéquate durant 3 à 6 mois.
- Afin de confirmer le diagnostic au moyen d'un cathétérisme cardiaque droit et de mettre ensuite un traitement en place, les patients doivent être adressés à un centre spécialisé.
- Une endartériectomie pulmonaire doit être proposée aux patients symptomatiques atteints d'HTP-TEC opérable.
- Les patients atteints d'HTP-TEC inopérable ou d'hypertension pulmonaire résiduelle postopératoire profitent d'un traitement médicamenteux et/ou d'une angioplastie par ballonnet.
- L'anticoagulation orale à vie est impérative en cas d'HTP-TEC.

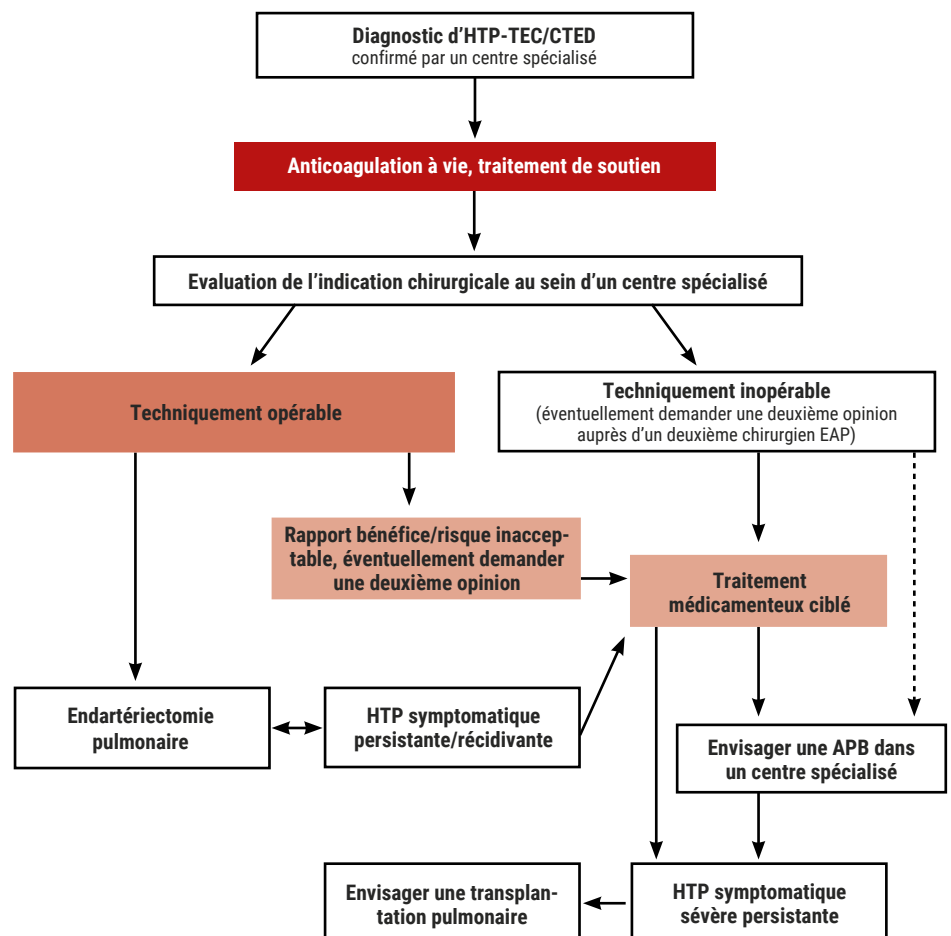


Figure 3: Algorithme thérapeutique pour l'HTP-TEC (adapté d'après Wilkens H, Ulrich S, conférence de consensus de Cologne, 2016).

Une EAP réussie entraîne une amélioration significative de la dyspnée fonctionnelle, de la classe NYHA (classification de la New York Heart Association) et du test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une absorption d'oxygène accrue, un équivalent respiratoire en CO₂ amélioré et un plus faible besoin d'apport en oxygène [88, 89]. A moyen et long terme, des taux de survie de > 90% après 1 an, de > 80% après 5 ans et de > 70% après 6 à 10 ans ont été rapportés [91-93]. Selon les données actuelles du registre international de l'HTP-TEC, la survie estimée après une EAP est de 93% à 1 an, de 91% à 2 ans et de 89% à 3 ans [80]. Cela représente une amélioration significative du taux de survie par rapport aux patients sans EAP.

Angioplastie pulmonaire par ballonnet (APB)

Depuis 2001, l'utilisation de l'APB est rapportée chez les patients atteints d'HTP-TEC inopérable (avant tout des femmes) [105-108]. Moyennant plusieurs séances par patient, des améliorations sensibles ont pu être atteintes au niveau de l'hémodynamique, du test de marche de 6 minutes et de la classe NYHA/OMS. Toutefois, de nombreuses questions restent encore ouvertes, par exemple quant à la sélection des patients, au risque hémorragique, au taux de resténose et aux autres complications [109]. Des données à long terme font en outre encore défaut [109].

Traitement médicamenteux

Les patients atteints d'une HTP-TEC distale non accessible chirurgicalement et d'une hypertension pulmonaire résiduelle suite à une EAP profitent d'un traitement médicamenteux [37, 74]. Comme l'HTP-TEC et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) présentent de nombreuses

similitudes pathogéniques, un traitement tel qu'il est également utilisé dans l'HTAP peut être proposé aux patients atteints d'HTP-TEC [39, 98, 100, 115]. Tous les patients atteints d'HTP-TEC doivent recevoir une anticoagulation orale (ACO) à vie, indépendamment des autres traitements. Des décisions thérapeutiques ne devraient être prises qu'après une ACO d'au moins 3 mois [1, 57]. Actuellement, après une EAP, les patients sont toujours encore traités par antagonistes de la vitamine K. En raison de leur efficacité comparable et de leur bon profil de sécurité, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont aujourd'hui également de plus en plus utilisés, notamment en cas de problèmes relatifs à la détermination de la dose et dans les cas où l'INR (International Normalized Ratio) se situe souvent en dehors de l'intervalle cible de 2,5-3,5 [57, 118].

Conclusion

L'HTP-TEC devrait être diagnostiquée et traitée dans des centres spécialisés. La prise en charge multimodale devrait également comprendre pour chaque patient une évaluation de l'indication du traitement chirurgical. Le traitement chirurgical par EAP améliore considérablement la capacité fonctionnelle, la capacité physique, ainsi que l'espérance de vie du patient. Les patients avec une maladie inopérable ou une hypertension pulmonaire résiduelle faisant suite à une chirurgie peuvent profiter d'un traitement médical. La Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire propose aux médecins référents un conseil national de l'HTP-TEC pouvant être contacté en vue de présenter et discuter d'un cas (CTEPH@usz.ch, CTEPH@sgph.ch).

Cet article est une traduction retravaillée et raccourcie de l'article en langue anglaise paru dans Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702. Références disponibles sur www.sgph.ch/fr/newsletter.html



Want more for your PH patients?

Take a different path



Adempas® est l'unique médicament approuvé pour le traitement de la HTPC inopérable ou persistante/récurrente¹

Référence:

1. Information professionnelle Adempas®, mise à jour septembre 2018, www.swissmedinfo.ch

Information professionnelle abrégée de Adempas® à la page 4 de cette publication.

Avant de prescrire, veuillez consulter les indications détaillées de l'information professionnelle publiée à la page d'accueil de Swissmedic (www.swissmedic.ch) ou www.swissmedinfo.ch.

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Lucerne, Suisse. Tous droits réservés. CH-ADE-00006, créé en octobre 2019.



Auteurs:

Pr Dr méd. Isabelle Opitz

Klinik für Thoraxchirurgie & interdisziplinäres CTEPH-Team Universitätsspital Zürich

Pr Dr méd. Silvia Ulrich

Klinik für Pneumologie & interdisziplinäres CTEPH-Team Universitätsspital Zürich

Information professionnelle abrégée d'ADEMPAS® (riociguat)

ADEMPAS®: PA: Riociguat. **I:** Amélioration de la capacité de performance physique en cas d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) non opérable, en cas d'HPTEC persistante/récidivante après traitement chirurgical ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) en classe fonctionnelle OMS II et III; **Po:** Dose initiale: 0.5 mg ou 1.0 mg 3 x par jour, augmentation progressive de la dose par paliers de 0.5 mg jusqu'à une dose maximale de 2.5 mg 3 x par jour; **CI:** Nitrates, donneurs de monoxyde d'azote, inhibiteurs spécifiques de la phosphodiesterase-5 et inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiesterase. Hypertension pulmonaire associée à des pneumonies interstitielles idiopathiques (HP-PII); **Pr:** Occlusion veineuse pulmonaire (OVP). Risque hémorragique globalement accru et du système respiratoire. Effet vasodilatateur, baisse de la tension artérielle possible. Risque accru d'ostéoporose. Pas étudié: Association avec des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou des prostanoides chez HPTEC, en cas de pression systolique < 95 mm Hg au début du traitement, d'insuffisance hépatique sévère, d'une clairance de la créatinine < 15 ml/min et chez les patients dialysés. Contient du lactose; **IA:** Les inducteurs et inhibiteurs puissants des enzymes CYP et de la P-gp/BCRP, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiacides. Risque d'hémorragies accru lors de l'utilisation avec des anticoagulants, des antiagrégants plaquettaires. Exposition réduite chez les fumeurs; **G/A:** Contre-indiqué; **EI:** Très fréquent: Céphalées, vertiges, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhée, vomissements. Sévères: Hémoptysies, hémorragie pulmonaire; **P:** 42 et 84 comprimés pelliculés de 0.5 mg/1.0 mg/1.5 mg/2.0 mg/2.5 mg; **CR:** B; **Td'**at: Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 CH-Zürich; (V1.0); CH-ADE-00030.



Rédaction: Prof. Dr. M. Schwerzmann, Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, **rédacteur responsable:** Luca Lavina

Editeur: IMK Institut pour la Médecine et la Communication SA • Münsterberg 1, 4001 Bâle • tél. +41 61 271 35 51, fax +41 61 271 33 38 • sgph@imk.ch

Les noms de marques peuvent être déposés même si l'indication correspondante devait faire défaut.

La rédaction décline toute responsabilité concernant les informations relatives au dosage et à l'administration des médicaments.

Avec l'aimable soutien de MSD Merck Sharp & Dohme AG et OrPha Swiss GmbH. Les sponsors n'ont pas d'influence sur le contenu de la publication.



OrPha Swiss

ISSN 1661-9226