

Université Ferhat Abbas
4^{ème} année de médecine
Module de cardiologie
Pr Boussouf Khaira
2018/2019

Hypertension pulmonaire

INTRODUCTION

L'HTAP étant une maladie rare, une parfaite compréhension de son histoire naturelle est indispensable.

La survie des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), de groupe 1 selon la classification, a été améliorée ces dernières années grâce aux progrès dans la connaissance de la physiopathologie et le traitement. Cependant, ces patients connaissent encore une morbidité et une mortalité élevées malgré une prise en charge quasi optimale dans les centres de références

DÉFINITIONS

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une condition clinique caractérisée par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm, mesurée par cathétérisme cardiaque droit) égale ou supérieure à 25 mm Hg au repos en conséquence de différentes pathologies cardiaques ou pulmonaires.

La définition pour pour l'échographiste : l'HTAP/HTP EST probable si la vitesse de l'IT \geq 36 mmHg, au repos , elle est possible si la vitesse est \geq 50 mm Hg .

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une condition clinique rare et sévère caractérisée par une augmentation progressive des résistances pulmonaires menant à la défaillance cardiaque droite, en absence d'une cause postcapillaire du cœur gauche (pulmonary artery wedge pressure PAWP-pression artérielle capillaire bloquée inférieure ou égale à 15 mmHg).

En présence d'une PAWP supérieure à 15 mmHg, on est confronté à une HTP secondaire à une pathologie du cœur gauche ou mixte (isolée ou d'origine mixte pré et postcapillaire

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

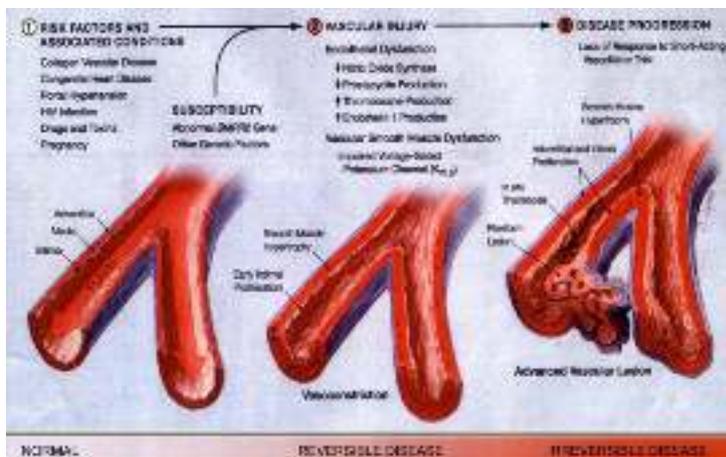
Les mécanismes physiopathologiques principaux (en dehors de l'HTAP post capillaire) sont une vasoconstriction, un remodelage vasculaire et des phénomènes de thrombose qui vont progressivement entraîner une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

La vasoconstriction est un composant précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire. Elle peut être l'expression d'un fonctionnement anormal des canaux potassiques ou à un

Hypertension pulmonaire

dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire . Le remodelage vasculaire implique toutes les couches de la paroi vasculaire et se caractérise par des modifications des tissus.

L'élévation de la pression artérielle a principalement un retentissement sur le ventricule droit. Lorsqu'elle est saine, cette structure a une paroi mince qui se dilate facilement. Mais l'influence de l'hypertension aboutit à une hypertrophie ventriculaire droite, puis à une insuffisance ventriculaire responsable de dyspnée d'effort (essoufflement à l'effort), d'œdèmes de membres inférieurs, d'une augmentation du volume du foie due à sa congestion (hépatomégalie). À long terme, cela peut entraîner une insuffisance cardiaque irréversible, et même la survenue d'un arrêt cardiaque brutal lors d'un effort.



Anatomopathologie :

Des anomalies cellulaires ont été décrites dans la vascularisation pulmonaire des sujets atteints et pourraient jouer un rôle dans le développement et la progression de la maladie. Ces anomalies incluent des dysfonctionnements de l'endothélium (couche de cellules bordant l'intérieur du vaisseau sanguin) pulmonaire avec une synthèse anormale de substances vasoconstrictrices et inflammatoires comme le thromboxane A₂, endothéline (Neurohormone sécrétée par l'endothélium vasculaire : endothéline-1), et une altération des canaux potassiques.

De plus, des lésions se situent dans toutes les différentes structures de la paroi des vaisseaux sanguins et incluent une hypertrophie de la media (secondaire à la fois à une hypertrophie et une hyperplasie (augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules) des fibres musculaires lisses et une augmentation du tissu conjonctif), un épaississement de l'intima et de l'adventice (par production accrue de matrice extracellulaire) associées à des lésions plus complexes.

Hypertension pulmonaire

Tableau 1
Définitions hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire (HTP)

Définitions	Caractéristiques	Groupes cliniques* d'htp
HTP	PAPm \geq 25 mmHg	Tous
HTP précapillaire	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) • Groupe 3 : HTP associée à une maladie pulmonaire • Groupe 4 : HTP thromboembolique chronique (CTEPH) • Groupe 5 : HTP de cause pas claire et/ou multifactorielle
HTP postcapillaire	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe 2 : HTP associée à une pathologie du cœur gauche • Groupe 5 : HTP de cause pas claire et/ou multifactorielle
HTP postcapillaire isolée	DPG $<$ 7 mmHg et/ ou PVR \leq 3 WU	
HTP combinée (pré et postcapillaire)	DPG \geq 7 mmHg et/ ou PVR $>$ 3 WU	

Tous les paramètres sont mesurés au repos. * Groupes cliniques : voir tableau 2.

DPG : gradient diastolique de pression pulmonaire (PAP diastolique – PAWP moyenne) ;
 CETPH : hypertension pulmonaire maladie thromboembolique pulmonaire chronique ; HTP :
 hypertension pulmonaire ; PAWP : pression artérielle pulmonaire d'occlusion/ wedge
 pressure ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PVR : résistances vasculaire
 pulmonaires ; WU : Wood units (unité de mesure du PVR, préférée à dynes.s.cm⁻⁵)

L'HTP est classée en cinq groupes étiologiques ([tableau 2](#)). Les pathologies du groupe 1 sont responsables d'une HTAP et doivent être traitées avec des médicaments spécifiques.

Tableau 2
Classification de l'hypertension pulmonaire

1. Hypertension artérielle pulmonaire

1.1 Idiopathique

1.2 Héritable

1.2.1 Mutation *BMPR2*

1.2.2 Autres mutations

1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques

1.4 Associée à une:

1.4.1 Connectivite

1.4.2 Infection VIH

1.4.3 Hypertension portale

1.4.4 Cardiopathie congénitale

1.4.5 Schistosomiase

1' Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

1" Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

2. Hypertension pulmonaire causée par les cardiopathies gauches

2.1 Insuffisance cardiaque gauche systolique

2.2 Insuffisance cardiaque gauche diastolique

2.3 Valvulopathie

2.4 Obstacle gauche congénital ou acquis et cardiomyopathies

2.5 Sténoses veineuses pulmonaires congénitales ou acquises

3. Hypertension pulmonaire causée par les maladies pulmonaires et/ou l'hypoxie

3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive

3.2 Pneumopathies interstitielles diffuses

3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives

3.4 Syndrome d'apnées du sommeil

3.5 Syndromes d'hypoventilation alvéolaire

3.6 Séjour prolongé en altitude

3.7 Anomalies du développement pulmonaire

4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

4.1 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires (angiosarcome, autres tumeurs intravasculaires, artérite pulmonaire, sténoses artérielles pulmonaires congénitales, parasites)

5. Hypertension pulmonaire de mécanisme peu clair et/ou multifactoriel

5.1 Maladie hématologique (syndrome myéloprolifératif, autres MH)

5.2 Maladie pulmonaire (sarcoïdose, hystiocytose pulmonaire, LAM)

5.3 Maladie métabolique (maladie thyroïdienne, maladie de Gaucher, glycogénopathie)

5.4 Autres maladies (obstruction tumorale, fibroses médiastinales, insuffisance rénale chronique, autres)

Hypertension pulmonaire

MH : maladie hématologique ; LAM : lymphangioléïomyomatose

L'HTP est fréquente chez les patients avec une insuffisance cardiaque gauche ou une hypoxémie chronique ; l'HTAP est une condition clinique rare (3-5 cas/100 000), plus fréquente dans certains groupes à risque (par exemple, sclérodermie, hypertension portale, après embolie pulmonaire, prise de médicaments anorexigènes).

Le bilan d'une HTP doit permettre de confirmer le diagnostic ainsi que déterminer le groupe étiologique, la sévérité et la thérapie optimale pour le patient.

HTAP : DES SYMPTÔMES INITIAUX ASPÉCIFIQUES, UN DIAGNOSTIC SOUVENT TARDIF

L'HTAP est maladie orpheline et la présentation clinique initiale du patient avec une HTAP est très aspécifique, surtout dans la phase précoce de la maladie. Une dyspnée à l'effort, une fatigue ou parfois des douleurs thoraciques sont souvent les seules plaintes du patient.

Les symptômes de la défaillance cardiaque droite ou des syncopes à l'effort sont généralement l'expression d'une maladie avancée, avec une dyspnée au repos ou lors d'une activité physique légère (dyspnée classe III ou IV). Le plus souvent, le diagnostic est établi à ce moment, 2 ans ou plus après la survenue des symptômes initiaux.

Le pronostic d'une HTAP non traitée est mauvais et comparable à celui d'une maladie oncologique avancée. Un diagnostic et un traitement précoces améliorent le pronostic, et une prise en charge précoce et combinée est maintenant proposée par les recommandations internationales récentes.

HTAP : UNE ÉVALUATION INITIALE COMPLEXE

L'examen clinique initial d'une dyspnée à l'effort nécessite de rechercher la présence de signes d'une défaillance cardiaque droite, d'une hypertension pulmonaire ou d'une pathologie associée (connectivite, hypertension portale, histoire de maladie thromboembolique).

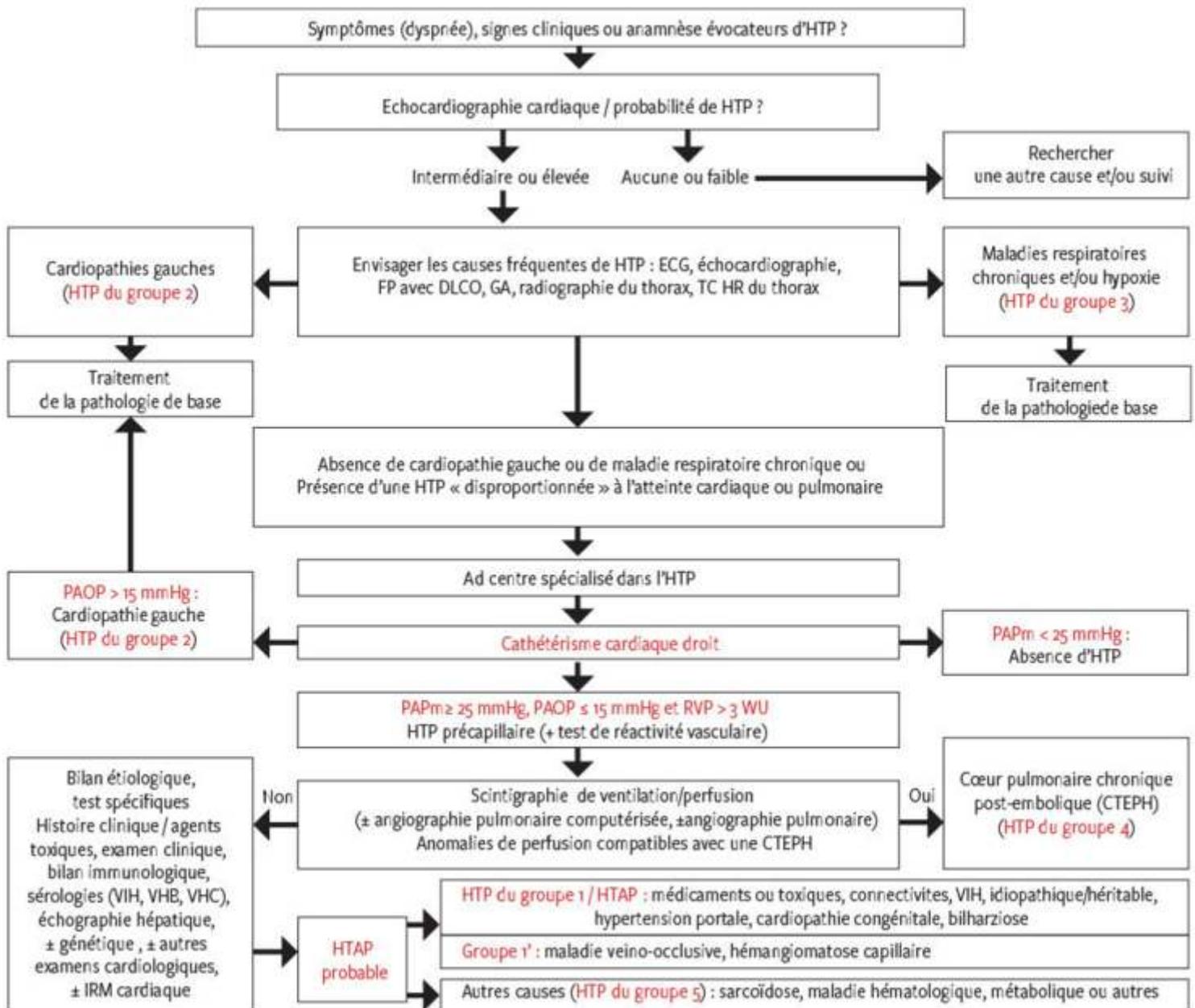
Le bilan initial comprendra typiquement une radiographie du thorax, un électrocardiogramme et une spirométrie. Ces examens peuvent être normaux à la phase précoce de la maladie. D'autres pathologies plus fréquentes doivent être exclues (par exemple, un asthme ou une autre pathologie pulmonaire, une atteinte cardiaque ischémique ou autres, une maladie neuromusculaire). Si la cause d'une dyspnée isolée à l'effort reste inexpliquée, une hypertension pulmonaire doit être envisagée. Dans les groupes à risque, le niveau de suspicion pour la présence d'une HTAP doit être plus bas.

L'échocardiographie transthoracique représente l'examen de choix pour le dépistage d'une HTP (**figure 1**) et permet une estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique souvent – mais pas toujours – fiable. D'autres examens complémentaires doivent être considérés (ergospirométrie, scintigraphie de ventilation/perfusion, CT-scan thoracique). Un bilan sanguin en fonction de la présentation clinique sera effectué (bilan immunologique et thyroïdien, dépistage des hépatites B et C ainsi que d'une infection par le VIH). Chez les

Hypertension pulmonaire

patients atteints de sclérodémie, un dépistage annuel de l'HTAP par échocardiographie est recommandé.

Fig 1
Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une hypertension pulmonaire



Hypertension pulmonaire

Finalement, un cathétérisme cardiaque droit avec un test de réactivité vasculaire pulmonaire est indispensable pour confirmer le diagnostic, définir correctement l'étiologie puis débiter un traitement spécifique.

GA : gazométrie artérielle ; CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension = CPCPE = coeur pulmonaire chronique post-embolique ; DLCO : capacité de diffusion alvéolaire pour le CO ; ECG : électrocardiogramme ; FP : examens des fonctions pulmonaires ; HTP : hypertension pulmonaire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PAOP = PAWP : pression artérielle pulmonaire d'occlusion/wedge pressure ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TC : tomographie computerisée ; TC HR : TC à haute résolution ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PVR = RVP : résistances vasculaire pulmonaires ; VIH : infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VHB/VHC : infection par le virus de l'hépatite B/de l'hépatite C ; WU : Wood units.

HTAP : OBJECTIFS DU TRAITEMENT

La prise en charge du patient présentant une HTAP, dont le diagnostic est complexe, est typiquement multidisciplinaire et doit s'effectuer dans un centre de compétence HTAP (**figure 1**). Un cathétérisme droit avec test de réactivité vasculaire est essentiel pour poser un diagnostic correct et définir le traitement.

En présence d'une HTAP/HTP du groupe 1 et d'une réactivité vasculaire, un traitement avec des anticalciques sera débuté. En l'absence de réactivité vasculaire, on utilisera un traitement spécifique avec un antagoniste de l'endothéline, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, un stimulateur de la guanylate-cyclase, un analogue des prostaglandines par voie systémique ou encore un des nouveaux agonistes du récepteur des prostaglandines par voie orale.

Auparavant, à partir d'une dyspnée de classe III, une monothérapie était souvent prescrite. Aujourd'hui, une monothérapie ou plus souvent une thérapie séquentielle combinée sont envisagées à partir d'une dyspnée de classe II, selon des objectifs (symptômes, tolérance de l'effort, hémodynamiques, laboratoire) bien définis. Des mesures générales et la nécessité d'une supplémentation en oxygène seront également discutées. Une anticoagulation orale n'est plus recommandée de façon générale chez les patients avec une HTAP.

Ces dernières années, le diagnostic précoce de l'HTAP et une approche thérapeutique combinée ont beaucoup amélioré le pronostic et la mortalité des patients atteints. Une réévaluation régulière, tous les 3-6 mois, du patient et de son profil de risque – avec idéalement l'objectif que le patient reste en catégorie « low risk » (risque estimé de mortalité à une année < 5 %) – reste obligatoire (**tableau 3**).

Tableau 3

Evaluation pronostique de la sévérité du patient présentant une HTAP

IC : index cardiaque ; CPET : cardiopulmonary exercise testing (test d'effort cardiorespiratoire) ; ICD : insuffisance cardiaque droite ; 6MWD : six-minute walking distance (distance de marche en 6 minutes) ; OD : oreillette droite ; POD : pression dans l'oreillette droite ; SvO₂ : saturation d'oxygène mixte centrale ; VE/VCO₂ : équivalent ventilatoire pour le CO₂ ; VO₂ : consommation d'oxygène ; OMS : Organisation mondiale de

Hypertension pulmonaire

la santé ; * syncope occasionnelle lors d'un effort intense ou syncope orthostatique occasionnelle, patient autrement stable ;** syncope répétée lors d'un effort faible ou modéré.

Déterminants pronostiques (mortalité estimée à 1 année)	Risque faible (< 5%)	Risque intermédiaire (5-10%)	Risque élevé (> 10%)
Signes cliniques d'ICD	Non	Non	Oui
Symptômes en progression	Non	Lentement	Rapide
Syncope	Non	Occasionnelle*	Répétée**
Classe fonctionnelle OMS	I - II	III	IV
6MWD (m)	> 440	165-440	< 165
CPET - VO ₂ maximale (ml/kg/min) CPET - VE/VCO ₂ slope	>15 (> 65% du prédit) < 36	11-15 (35-65% du prédit) 36-44,9	<11 (< 35% du prédit) > 45
BNP plasmatique (ng/l) NT-proBNP plasmatique (ng/l)	< 50 < 300	50-300 300-1400	> 300 > 1400
Imagerie (échocardiographie, IRM cardiaque) Area AD (cm ²) épanchement péricardique	< 18 Non	18-26 Non ou minimal	> 26 Oui
Hémodynamique	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ > 60-65%	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

Au contraire des patients avec une HTAP, ceux avec une HTP du groupe 2 (insuffisance cardiaque) ou 3 (maladie pulmonaire hypoxique) ne doivent pas être traités avec des médicaments spécifiques de l'HTAP, à l'exception de rare cas sélectionnés.

Pour les patients avec une maladie thromboembolique chronique (CTEPH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension), HTP du groupe 4) l'indication à une chirurgie (thrombendarctomie de l'artère pulmonaire) doit être discutée dans un centre de référence,

Hypertension pulmonaire

avant une thérapie médicamenteuse, qui n'est indiquée que pour les patients non opérables. Dans des cas sélectionnés, un traitement par thromboangioplastie de l'artère pulmonaire pourrait être considéré dans un centre d'expertise.

CONCLUSION

Au stade précoce, l'HTAP est paucisymptomatique et les symptômes sont aspécifiques. Les options thérapeutiques de l'HTAP sont aujourd'hui diversifiées et améliorent la qualité de vie, les symptômes mais aussi le pronostic des patients, surtout lorsque le diagnostic est posé précocement.

Le médecin de premier recours doit donc être particulièrement attentif à reconnaître les symptômes d'une possible HTAP, en particulier dans les populations à risque (surtout en présence d'une sclérodémie, mais aussi d'une hypertension portale ou de la persistance d'une dyspnée après une embolie pulmonaire). La présence d'une dyspnée d'effort isolée non élucidée devrait faire suspecter une HTAP.

L'échocardiographie représente l'examen de choix pour le dépistage initial. Le diagnostic d'HTAP doit être confirmé par un cathétérisme cardiaque droit. Une approche multidisciplinaire et une prise en charge par un centre spécialisé dans l'HTAP sont recommandées. Le traitement spécifique d'une HTAP est recommandé à partir d'une dyspnée de classe fonctionnelle II.

Bibliographie

- N Galiè M Humbert JL Vachiery 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016 (37)
- MM Hoeper HJ Bogaard R Condliffe Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 (62)
- A Pagnamenta A Azzola M Beghetti F Lador on behalf of the Swiss Society of Pulmonary Hypertension. Invasive haemodynamic evaluation of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. Swiss Med Wkly 2017 (147) [Medline].