

Hypertension artérielle pulmonaire primitive

M. Humbert*, O. Sitbon, G. Simonneau

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, centre des maladies vasculaires pulmonaires, hôpital Antoine Bécclère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, France

(Reçu le 24 novembre 2001 ; accepté le 30 novembre 2001)

Résumé

Les hypertensions pulmonaires traduisent l'élévation des pressions au niveau des artères pulmonaires dans lesquelles les résistances à l'écoulement sanguin sont augmentées. Elles sont définies par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos (ou 30 mmHg à l'exercice) et une pression artérielle pulmonaire occluse normale (< 12 mmHg). Les techniques d'échographie cardiaque avec doppler pulsé ont beaucoup facilité leur dépistage. Néanmoins, leur diagnostic formel repose sur le cathétérisme cardiaque droit. La séparation entre HTAP primitives et HTAP secondaires, arbitraire et prêtant même à confusion, a imposé une nouvelle classification des HTAP en 1998, sous l'égide de l'OMS. L'HTAPP est rare : on estime le nombre de nouveaux cas annuels en France à environ deux par million d'habitants. Par opposition aux formes primitives, les HTAP secondaires sont plus fréquentes (maladie thromboembolique, bronchopneumopathie obstructive...). Dans l'HTAPP, après évaluation hémodynamique par cathétérisme cardiaque à l'état de base, on effectue généralement un test pharmacologique à l'aide d'une substance vasodilatatrice (inhalation de monoxyde d'azote, injection de prostacycline ou d'adénosine). S'il existe une amélioration d'au moins 20 à 30 % des résistances artérielles pulmonaires avec baisse d'au moins 20 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne le patient est « répondeur » aux vasodilatateurs et il pourra probablement bénéficier d'un traitement par les inhibiteurs calciques per os. Seul un malade sur cinq répond en aigu au NO. Les traitements vasodilatateurs proposés comprennent les inhibiteurs calciques, et la prostacycline soit par perfusion veineuse continue, soit plus récemment par voies sous-cutanée, inhalée ou orale. La transplantation pulmonaire est actuellement proposée aux malades les plus graves, la survie étant alors de 50 % à cinq ans. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

époprostenol / hypertension artérielle pulmonaire / monoxyde d'azote / vasodilatateurs

Summary – Primary pulmonary hypertension.

Pulmonary hypertension is defined by a mean pulmonary artery pressure higher than 25 mmHg at rest, associated with a pulmonary capillary pressure lower than 12 mmHg. Despite the development of echocardiography, right heart catheterism remains the gold standard in the diagnosis of pulmonary hypertension. Because of the persistent confusion between primary and secondary pulmonary hypertension, a new classification was proposed in 1998. Primary pulmonary hypertension is rare with a prevalence of 2 cases/million people/year, whereas secondary pulmonary hypertension is more frequent, associated with COPD or thromboembolic disease. In twenty percent of patients, vasodilators are responsible for a significant decrease in mean pulmonary artery pressure and in pulmonary vascular resistance. Vasodilators, and especially epoprostenol, are responsible for a decrease in mortality. Pulmonary

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : humbert@ipsc.u-psud.fr (M. Humbert).

transplantation is proposed in the severest cases with a 50% mortality 5 years after the surgical treatment. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

epoprostenol / pulmonary hypertension / nitric oxide / vasodilators

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HTAPP : hypertension artérielle pulmonaire primitive ; HTP : hypertension pulmonaire ; NO : monoxyde d'azote ; Pgl₂ : prostaglandine I₂

DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Les hypertensions pulmonaires sont définies par l'élévation des pressions au niveau des artères pulmonaires dans lesquelles les résistances à l'écoulement sanguin sont augmentées [1, 2]. La survenue à terme d'une défaillance cardiaque droite constitue le risque évolutif majeur des hypertensions pulmonaires. Les techniques d'échographie cardiaque avec doppler pulsé ont beaucoup facilité leur dépistage. Néanmoins, leur diagnostic formel repose sur le cathétérisme cardiaque droit. Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) sont ainsi définies par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos (ou 30 mmHg à l'exercice) et une pression artérielle pulmonaire occluse normale (< 12mmHg). Si aucune cause d'HTAP n'est identifiée, on parle d'HTAP primitive (HTAPP).

Au fil du temps, il est apparu que la séparation entre HTAPP et HTAP secondaires était arbitraire et prêtait même à confusion. En effet, les mécanismes de certaines HTAP dites secondaires sont souvent obscurs, et ce malgré l'identification d'une « cause » (syndrome de CREST, communication interauriculaire de petite taille, séropositivité pour le VIH, hypertension portale...). En revanche, le lien de causalité est plus apparent dans d'autres situations cliniques (HTAP obstructives des maladies thrombo-emboliques chroniques, HTAP hypoxiques des bronchopneumopathies chroniques obstructives...). Toutes ces constatations ont imposé une nouvelle classification des HTAP en 1998, sous l'égide de l'OMS (*tableau I*). Dans cette nouvelle classification, les HTAPP sont rapprochées des HTAP associées à diverses maladies mais partageant des lésions histologiques, des hypothèses physiopathologiques et une conduite thérapeutique semblables.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'HTAPP est difficile à établir du fait de l'absence de spécificité des symptômes et parce qu'il n'existe pas d'examen simple pour l'affirmer [2-4]. Cependant sa rareté est une certitude : on estime le nombre de nouveaux cas annuels en France à environ deux par million d'habitants. La prédominance féminine est une donnée habituelle (1,7 femme pour

un homme). Le pic de fréquence se situe entre 20 et 40 ans, mais cette maladie peut se rencontrer à tous les âges. Il est notable que la prévalence de l'HTAP primitive est plus importante chez les femmes de race noire. Environ 6 % des HTAPP surviennent dans un contexte familial. En Europe occidentale certains anorexigènes (aminorex, fenfluramines) ont été à l'origine de plusieurs centaines de cas d'HTAP. Par opposition aux formes primitives, les HTAP secondaires sont plus fréquentes, reflétant directement le nombre de patients souffrant d'affections prédisposantes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'artériopathie pulmonaire plexiforme associe des lésions vasculaires souvent obstructives participant à l'augmentation de la pressions artérielle pulmonaire [5]. Ces lésions touchent de façon diffuse les artéioles pulmonaires de petit calibre (< 500 µm) et comportent une hypertrophie de la média, une fibrose intimale concentrique (aspect en bulbe d'oignon) et des lésions plexiformes proprement dites (dont l'existence n'est pas obligatoire). Les lésions plexiformes correspondent à des amas de cellules endothéliales impliquées dans un processus d'angiogénèse aberrante proche de certains phénomènes néoplasiques. Au plan morphologique, elles consistent en des amas de vaisseaux désorganisés constitués de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses, de myofibroblastes et de cellules inflammatoires, en particulier macrophagiques. Ces lésions vasculaires proliférantes sont issues d'une artère parentale et se développent avec prédilection dans des zones de turbulence (divisions artérielles). De nombreux auteurs ont impliqué des facteurs de croissance dans leur constitution et certains ont suggéré que cette prolifération endothéliale serait monoclonale.

Au cours de l'artériopathie pulmonaire thrombotique, les lésions prédominantes sont endothéliales, sous la forme d'une fibrose intimale excentrique, couplée à des aspects de microthromboses organisées et recanalisées. Ces lésions obstructives sont favorisées par les conditions procoagulantes de l'HTAP (dysfonction endothéliale, bas débit cardiaque...). Elles entretiennent l'HTAP et pourraient être prévenues par une anticoagulation efficace et le maintien d'un débit cardiaque suffisant par les thérapeutiques vasodilatatrices.

Tableau I. Nomenclature et classification diagnostique des hypertension pulmonaires (OMS 1998).

Hypertension artérielle pulmonaire
– Hypertension artérielle pulmonaire primitive
• Sporadique
• Familiale
– Reliée à
• Connectivite
• Shunts gauche-droits
• Hypertension portale (hypertension porto-pulmonaire)
• Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
• Médicaments et toxiques
• Anorexigènes
• Autres
• Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
Hypertension veineuse pulmonaire
– Cardiopathies gauches
– Valvulopathies gauches
– Compression extrinsèque des veines pulmonaires proximales
• Médiastinites fibreuses
• Adénopathies / Tumeurs
– Maladie veino-occlusive pulmonaire
– Autres
Hypertension artérielle pulmonaire associée à des anomalies du système respiratoire et/ou à une hypoxémie
– Broncho-pneumopathie chronique obstructive
– Pneumopathies interstitielles
– Syndrome d'apnées du sommeil
– Hypoventilations alvéolaires
– Exposition chronique aux altitudes élevées
– Maladie respiratoire néonatale
– Dysplasie alvéolo-capillaire
– Autres
Hypertension artérielle pulmonaire due à une maladie thrombo-embolique
– Hypertension artérielle pulmonaire post-embolique proximale
– Hypertension artérielle pulmonaire post-embolique distale
– Thrombose in situ
– Drépanocytose
Hypertension pulmonaire due à une maladie affectant directement les vaisseaux pulmonaires
– Inflammatoire
• Schistosomiase
• Sarcoidose
– Autre
• Hémangiomatose capillaire pulmonaire

Plus rarement, des tableaux cliniques évoquant une HTAP primitive correspondent en fait à une obstruction à prédominance postcapillaire. Dans *la maladie veino-occlusive pulmonaire*, (MVOP) les lésions vasculaires intéressent primitivement les veines et les veinules pulmonaires, sous la forme d'une prolifération et d'une fibrose intimale à l'origine d'une oblitération veineuse (donc obstruction postcapillaire). Il s'y associe un certain degré de congestion capillaire (et parfois de prolifération) et une hémosidérose. On en rapproche la très rare *hémangiomatose capillaire pulmonaire* (une vingtaine de cas décrits dans la littérature) caractérisée par la prolifération anormale des capillaires pulmonaires dans les cloisons alvéolaires aboutissant parfois à l'obstruction des veines pulmonaires et la constitution d'une véritable MVOP « secondaire ».

PHYSIOPATHOLOGIE

Deux phénomènes s'associent pour augmenter les résistances vasculaires pulmonaires : la vasoconstriction d'une part et l'obstruction de la lumière artérielle (par prolifération cellulaire et thrombose in situ) d'autre part [2, 6]. Le couple plaquette-endothélium, dont on sait qu'ils contiennent tous deux des facteurs de croissance et des agents vasoconstricteurs, est suspecté. La vasoconstriction artérielle pulmonaire est favorisée par un excès de production de vasoconstricteurs (endothéline-1, sérotonine...) et un défaut de production de vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote...). Des facteurs de croissance (PDGF, VEGF...) entretiennent la prolifération endothéliale et musculaire lisse. Des phénomènes inflammatoires pour

Tableau II. Nomenclature et classification fonctionnelle des hypertension pulmonaires (OMS 1998).

Classe I

– Patients souffrant d'hypertension pulmonaire mais sans limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.

Classe II

– Patients souffrant d'hypertension pulmonaire, légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.

Classe III

– Patients souffrant d'hypertension pulmonaire, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques mêmes légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.

Classe IV

– Patients souffrant d'hypertension pulmonaire, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut être présente même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

*Version modifiée de la classification NYHA

raient favoriser et/ou entretenir les lésions vasculaires. Enfin la thrombose découle des conditions procoagulantes de l'HTAP et majore l'obstruction vasculaire.

GÉNÉTIQUE

Au moins 6 % des HTAPP sont familiales. La transmission se fait alors sur un mode autosomique dominant à pénétrance (de l'ordre de 20 %) et expression variables [7, 8]. Les patients souffrant d'HTAPP familiale ont des caractéristiques cliniques et hémodynamiques semblables à celles des HTAPP sporadiques. La documentation des HTAPP familiales peut être très difficile du fait d'ancêtres méconnus dans des cas étiquetés à tort comme étant sporadiques. La notion de pénétrance et d'expression variables de l'anomalie avec sauts de génération rend compte des difficultés de documentation et la probable sous-évaluation du nombre de ces familles. Un gène de l'HTAP primitive familiale a été identifié sur le bras long du chromosome 2, en position 2q31-32. Ce gène code pour BMPR-2, un membre de la famille du TGF- β . Un travail récent a identifié des mutations de ce gène dans plus du quart des formes dites sporadiques de la maladie, soulignant la probable sous-estimation du nombre réel d'HTAP familiales. Par ailleurs l'identification de mutations d'ALK-1, un autre membre de la famille du TGF- β chez des patients souffrant d'HTAP dans un contexte personnel ou familial de maladie de Rendu-Osler souligne la pertinence de la voie de transduction du TGF- β dans ces maladies vasculaires pulmonaires.

DIAGNOSTIC DE L'HTAP

Il n'existe pas de signe clinique spécifique d'HTAP [1, 2]. De plus, la multiplicité des causes et des conditions associées aux HTAP explique que des signes de l'atteinte vasculaire pulmonaire s'intriquent aux symptômes propres à la pathologie sous-jacente. Enfin certaines mani-

festations cliniques, souvent tardives, traduisent la sévérité de l'HTAP.

Signes fonctionnels

La dyspnée d'effort est le « signe cardinal » de la maladie. Ce symptôme est le premier apparu dans 95 % des cas dans notre expérience. À l'évidence ce signe est peu spécifique et sa cause peut être longtemps négligée si un bilan complet précoce n'est pas effectué. L'analyse précise des dossiers médicaux de patients hospitalisés pour HTAPP montre que l'intervalle entre l'apparition de cette dyspnée d'effort et le diagnostic d'HTAP est de l'ordre de 20 mois. Son apparition ou sa majoration dans le cadre d'une pathologie prédisposante doit faire évoquer l'HTAP (par exemple dans le cadre d'un syndrome de CREST). Il est utile de mesurer cette dyspnée en quatre classes fonctionnelles de gravité croissante selon la classification modifiée de la New York Heart Association (*tableau II*). Plus de la moitié des patients est déjà en classe fonctionnelle III ou IV au moment du diagnostic de la maladie, confirmant le retard important de détection. Néanmoins cette classification est grossière et il semble logique d'y associer un test plus quantitatif (test de marche de 6 min). Il est notable que de nombreux patients se plaignent de dyspnée et parfois de lipothymies dans certaines positions (en particulier penché en avant).

Les douleurs thoraciques d'allure angineuses, rétrosternales constrictives d'effort et / ou de repos traduisent l'existence d'une ischémie ventriculaire droite et sont retrouvées chez environ un tiers des patients.

Les lipothymies voire les syncopes d'effort ont une grande signification péjorative car elles traduisent un bas débit cérébral.

L'asthénie, fréquente lors du diagnostic, est un symptôme initial moins habituel (25 % des cas).

L'existence de palpitations est assez fréquente (10 à 15 %), avec parfois de véritables troubles du rythme

supraventriculaires paroxystiques ou permanents, exceptionnellement révélateurs.

Les hémoptysies sont le plus souvent de faible abondance dans l'HTAP (10 à 15 % des cas). Elles doivent toujours faire évoquer le diagnostic d'embolie pulmonaire et sont plus fréquentes dans l'histoire clinique de patients porteurs d'un cœur pulmonaire chronique postembolique, d'une MVOP ou d'une cardiopathie congénitale. Elles sont également fréquentes en cas de cardiopathie gauche où elles peuvent culminer dans de véritables tableaux d'hémorragie alvéolaire.

Une dysphonie est retrouvée dans moins de 5 % des cas. Elle est liée à une compression récurrentielle gauche par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner).

Examen physique

L'auscultation cardiaque retrouve un éclat de B2 au foyer pulmonaire dans la quasi-totalité des cas et un souffle systolique d'insuffisance tricuspide fonctionnelle dans plus de 60 % des cas. Elle note parfois une tachycardie voire une arythmie. Enfin un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire est rarement perçu (environ 15 % des patients).

L'auscultation pulmonaire est en général claire, sans particularité. L'existence d'anomalies auscultatoires doit faire évoquer une cause particulière à l'HTAP (BPCO, œdème pulmonaire, fibrose pulmonaire, etc.). L'existence de souffles thoraciques peut faire évoquer l'existence de sténoses artérielles pulmonaires (HTAP postembolique, médiastinite fibreuse, artérite pulmonaire) ou de fistules artério-veineuses.

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont systématiquement recherchés (turgescence jugulaire, hépatalgie d'effort, reflux hépato-jugulaire, œdème des membres inférieurs, ascite en général exsudative voire anasarque avec épanchement pleural à prédominance droite).

Certains signes traduisent l'existence d'un terrain particulier, plus fréquemment rencontré dans le cadre de l'HTAPP. Un phénomène de Raynaud est constaté chez environ 15 % des patients. De même des migraines sont retrouvées dans les antécédents de près de 10 % des patients, surtout de sexe féminin. Ces signes cliniques non spécifiques traduisent probablement l'existence d'une réactivité vasculaire particulière chez ces patients et ont fait évoquer la possibilité d'anomalies vasculaires plus diffuses dans l'HTAPP. De plus certains auteurs ont décrit l'existence d'un véritable syndrome de Raynaud pulmonaire dans l'HTAPP et dans l'HTAP des connectivites.

Examens complémentaires

L'électrocardiogramme montre dans la grande majorité des cas des signes d'hypertrophie ventriculaire et auriculaire droites (dextro-rotation avec aspect classique S1Q3, ondes P « pulmonaires » amples, grandes ondes « R » en précordial droit avec troubles secondaires de la repolarisation, bloc de branche droit...). Au moment du diagnostic quasiment tous les patients sont en rythme sinusal, des troubles du rythme supraventriculaires pouvant émailler l'évolution de la maladie.

La radiographie thoracique standard est anormale dans 95 % des cas. Elle montre habituellement l'augmentation de volume du tronc et des artères pulmonaires proximales (diamètre de l'artère lobaire inférieure droite > 16 mm sur un cliché de face), la saillie de l'infundibulum (qui se projette au niveau de l'arc moyen gauche) et une cardiomégalie avec débord cardiaque droit. On note parfois l'existence d'un épanchement pleural prédominant en général à droite (en particulier en cas d'IVD importante avec ascite). Quelques patients porteurs d'HTAPP présentent au cours de l'évolution de leur maladie un syndrome interstitiel pulmonaire. Cela doit systématiquement faire évoquer une hypertension veineuse pulmonaire (insuffisance ventriculaire gauche, rétrécissement mitral, MVOP, etc.) ou une HTAP secondaire à une maladie interstitielle pulmonaire (fibrose pulmonaire, histiocytose X...). La tomodensitométrie pulmonaire précise les anomalies radiographiques, permet la détection précoce et le suivi de l'évolution d'un syndrome interstitiel. L'existence d'images en verre dépoli, de nodules flous, d'épaississement des lignes septales, d'adénopathies médiastinales et d'un épanchement pleural doit faire évoquer une MVOP ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire et peut justifier la discussion d'une biopsie pulmonaire chirurgicale avant la mise en route d'un éventuel traitement vasodilatateur. Le scanner thoracique permet parfois de conforter un diagnostic et d'éviter une biopsie chirurgicale non dénuée de risque (histiocytose X pulmonaire, emphysème pulmonaire, etc.). L'analyse des artères pulmonaires par angioscanner permet la détection de thrombose (hypertension artérielle pulmonaire postembolique, thrombus d'alluvionnement des syndromes d'Eisenmenger...).

L'échocardiographie avec analyse par doppler pulsé constitue un excellent examen de dépistage de l'HTAP. Ses limitations principales sont les conditions techniques parfois difficiles (distension thoracique des bronchopneumopathies chroniques obstructives, obésité, etc.). On note principalement une hypertrophie-dilatation des cavités droites et le mouvement paradoxal du septum interventriculaire. Un shunt droit-gauche fonctionnel à l'étage auriculaire (patent foramen ovale)

est retrouvé chez environ 15 % des patients lors du diagnostic par échographie avec contraste de phase. On note parfois l'existence d'un épanchement péricardique en général modéré, sans retentissement sur les cavités cardiaques, plus fréquent dans les formes les plus sévères. Cet examen permet la détection d'anomalies cardiaques pouvant évoquer une dysfonction ventriculaire gauche, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale associée. L'existence d'un flux d'insuffisance tricuspide permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire systolique, un flux d'insuffisance pulmonaire permet l'évaluation de la pression artérielle pulmonaire diastolique. Les progrès techniques permettent l'analyse du débit cardiaque, mais cela n'est pas encore réalisé en pratique courante de routine.

Les paramètres fonctionnels respiratoires sont dans les limites de la normale dans l'HTAPP avec cependant un fréquent syndrome restrictif modéré reflétant probablement l'existence d'une cardiomégalie importante (capacité pulmonaire totale moyenne de l'ordre de 80 % des valeurs théoriques). La gazométrie artérielle retrouve une hypoxémie artérielle de repos le plus souvent modérée, avec hypocapnie et un pH normal. L'étude des gaz du sang en hyperoxie chez les patients hypoxémiques permet d'évaluer l'existence d'un shunt vrai. La capacité de diffusion de l'oxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire (DLCO/VA) est quasiment toujours abaissée traduisant l'atteinte vasculaire pulmonaire.

La scintigraphie pulmonaire de perfusion voire de ventilation/perfusion est essentielle au diagnostic d'HTAPP et doit être pratiquée chez tous les patients. Elle est en général normale, avec néanmoins un aspect classique de gradient de perfusion antéro-postérieur parfois trompeur mais non évocateur de maladie thrombo-embolique. Cet examen peut également aider au dépistage d'un shunt vrai (fixation extrapulmonaire excessive avec rapport cerveau/poumon excédant 1 %). L'existence de défauts perfusionnels doit faire discuter une maladie thrombo-embolique chronique et impose la réalisation d'une scintigraphie de ventilation et, si nécessaire, une angiographie pulmonaire. Dans le cas de l'HTAPP, cette dernière montre en général un aspect en arbre mort : vascularisation périphérique grêle sans signes évocateurs de maladie thrombo-embolique chronique (absence d'irrégularités de calibre et surtout d'amputations vasculaires pulmonaires).

Dans notre expérience, l'angiographie pulmonaire effectuée dans un contexte d'HTAPP n'a été responsable d'aucun décès ni d'aucun incident grave : quelques malaises résolutifs d'allure vagale ont été notés, justifiant pour certains auteurs, une prémédication systématique par l'atropine. Des décès sont rapportés dans la littérature, soulignant le fait que cet examen n'est en aucun cas systématique, sa réalisation reposant sur contexte

pouvant faire évoquer l'existence d'une maladie thrombo-embolique et/ou d'une artérite pulmonaire.

La scintigraphie myocardique permet un complément d'information en cas de suspicion d'anomalie ventriculaire gauche. Cet examen est parfois complété par une analyse de la fraction d'éjection du ventricule gauche par scintigraphie des cavités cardiaques et, plus rarement, d'un cathétérisme cardiaque gauche avec mesure des pressions gauches, de la fraction d'éjection et coronarographie.

L'échographie abdominale avec doppler recherche une anomalie hépatique et permet de détecter l'existence d'une hypertension portale.

Une oxymétrie nocturne voire une polysomnographie sont nécessaires en cas de syndrome d'apnées du sommeil associé.

La fibroscopie bronchique n'est pas systématique. Elle permet néanmoins de vérifier l'intégrité de l'arbre trachéo-bronchique, particulièrement en cas d'hémoptysie, a fortiori si l'on a affaire à un patient fumeur. Elle permet la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire qui peut détecter la présence de sidérophages (macrophages tatoués de pigments ferriques analysés au mieux par le score de Golde) en faveur d'une hémorragie alvéolaire fréquente dans certaines formes de la maladie (hypertension veineuse pulmonaire, en particulier dans le cadre de la MVOP).

La biopsie pulmonaire chirurgicale n'est pas dénuée de risque, mais s'avère parfois nécessaire si une MVOP ou une hémangiomatose pulmonaire capillaire sont suspectées. Cet examen est très rarement nécessaire.

Les prélèvements sanguins comportent un bilan biologique standard classiquement normal dans l'HTAPP. Notons néanmoins la fréquence relative de certaines anomalies : thrombopénie et anémie modérées avec parfois présence de schizocytes au frottis, tendance à l'insuffisance rénale, anomalies du bilan hépatique avec cytolysse et cholestase, taux de prothrombine spontanée modérément bas, etc. Ces anomalies traduisent en général la sévérité de la maladie (schizocytose par éclatement des hématies au niveau des vaisseaux pulmonaires, bas débit rénal, foie cardiaque, etc.). Chez plus d'un malade sur dix, des titres d'anticorps antinucléaires sériques supérieurs à 1/80 sont retrouvés, le plus souvent de fluorescence homogène, surtout chez des patients du sexe féminin (on peut y associer la réalisation d'un dosage du facteur rhumatoïde, la recherche d'une cryoglobulinémie et des dosages des fragments C3 et C4 du complément). Ces anomalies traduisent pour beaucoup le terrain particulier propre à cette maladie (« lambeaux de connectivite »). Dans certains cas le bilan d'HTAP fait découvrir une véritable maladie auto-immune au premier rang desquelles la sclérodermie. Les anomalies « auto-immunes » de la coagulation sont fréquentes

dans l'HTAPP sans aucun argument scintigraphique et/ou angiographique de maladie thrombo-embolique : environ 10 % des HTAP ont des anticorps anti-phospholipides et / ou des anticoagulants circulants. Ces anomalies pourraient jouer un rôle dans les phénomènes de thrombose in situ classique chez ces patients. La fréquence des anomalies thyroïdiennes justifie un dosage systématique de la TSH, et, en cas d'anomalie, des hormones thyroïdiennes et des anticorps antithyroïdiens. L'hypothyroïdie, en particulier dans le cadre des thyroïdites chroniques auto-immunes, est plus fréquente que l'hyperthyroïdie. Dans le cadre du bilan étiologique, on recommande d'effectuer des sérologies virales (VIH, hépatite B, hépatite C...) et éventuellement parasitaire chez les sujets à risque (bilharziose), de même qu'une électrophorèse de l'hémoglobine lorsqu'une hémoglobinopathie est suspectée (en particulier drépanocytose).

Le test de marche de six minutes est une épreuve d'exercice simplifiée et peu dangereuse. Sa réalisation doit être systématique dans le bilan initial et évolutif d'une HTAP. Ce test évalue la distance que le patient parcourt en six minutes alors qu'il marche à son propre rythme, encouragé, mais non poussé, par son accompagnateur qui surveille en permanence la fréquence cardiaque et la saturation percutanée en oxygène à l'aide d'un saturomètre de pouls. Des tests d'exercice sur bicyclette ou tapis sont possibles, mais leur réalisation doit être extrêmement prudente, sous surveillance spécialisée (risque syncopal et de mort subite), et n'apportent souvent pas plus de renseignement que le simple test de marche.

Le cathétérisme cardiaque droit reste l'examen de référence. Il permet en effet la confirmation du diagnostic d'HTAP, l'évaluation de son caractère pré ou post-capillaire, de sa sévérité hémodynamique, et de sa réponse aux traitements vasodilatateurs en aigu, élément prédictif d'une évolution favorable sous traitement par inhibiteurs calciques. On effectue parfois un exercice au cours de cet examen afin de renforcer la sensibilité de détection d'une HTAP limite. En cas de dysfonction cardiaque gauche, la mesure de la pression artérielle pulmonaire occluse peut ne s'élever qu'après une épreuve de remplissage par les macromolécules.

Le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif nécessitant la montée d'une sonde de Swan-Ganz, à partir d'une veine périphérique (en général jugulaire interne, basilique ou fémorale), dans les cavités cardiaques droites et les artères pulmonaires. Le cathétérisme cardiaque, s'il est indispensable au diagnostic et au bilan thérapeutique, est une exploration dangereuse chez ces patients, avec une mortalité non nulle au cours ou au décours proche d'une exploration hémodynamique (ce d'autant qu'elle est prolongée). Les risques sont encore plus élevés chez les patients porteurs à l'état basal d'un

shunt droit-gauche. Les progrès de cette investigation et la simplification du test de réversibilité sous vasodilatateurs a considérablement réduit la morbidité et la mortalité de cet examen qui doit être impérativement effectué par un opérateur spécialisé en salle d'hémodynamique disposant d'un appareillage complet de réanimation ou en service de soins intensifs.

On mesure la pression auriculaire droite, la pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne, la pression artérielle pulmonaire occluse (reflet de la pression capillaire) et le débit cardiaque. On peut alors calculer l'index cardiaque (rapport débit cardiaque / surface corporelle), les résistances vasculaires pulmonaires totales indexées (rapport pression artérielle pulmonaire moyenne / index cardiaque) et les résistances artérielles pulmonaires indexées (rapport pression artérielle pulmonaire moyenne – pression artérielle pulmonaire d'occlusion) / index cardiaque). On mesure aussi la saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé (SvO₂). En cas d'hypoxémie, la défaillance circulatoire est bien appréciée par la mesure de la différence artérioveineuse en oxygène.

Après évaluation hémodynamique à l'état de base, on effectue un test pharmacologique à l'aide d'une substance vasodilatatrice sous contrôle médical continu (inhalation de monoxyde d'azote, injection de prostacycline ou d'adénosine). S'il existe une amélioration d'au moins 20 à 30 % des résistances artérielles pulmonaires avec baisse d'au moins 20 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne on dit que le patient est « répondeur » aux vasodilatateurs et qu'il pourra probablement bénéficier d'un traitement par les inhibiteurs calciques per os. Seul un malade sur cinq répond en aigu au NO. Si le patient est « non répondeur » cette classe thérapeutique sera inutile voire dangereuse. On voit ici les conséquences fondamentales du cathétérisme cardiaque droit tant sur le diagnostic que pour le traitement. Il est intéressant de répéter cet examen après quelques mois afin de vérifier si l'efficacité clinique est également associée à une efficacité hémodynamique (ou pour documenter l'échec d'une thérapeutique).

TRAITEMENT MÉDICAL

Limitation des agressions

La limitation des efforts est une règle à respecter de façon formelle chez ces patients dont l'affection est caractérisée par une limitation purement circulatoire [9-12]. L'interdiction de tout effort entraînant un essoufflement important est formelle. En effet, dans ce cas-là, la souffrance du ventricule droit devient trop importante et un arrêt cardiaque peut survenir. Il faut aussi éviter les séjours en altitudes (> 800m) et par extension les

voyages aériens en cabines non pressurisées. Tout geste potentiellement iatrogène doit être proscrit : cathétérismes trop rapprochés ou trop prolongés, toute autre exploration invasive comme la biopsie pulmonaire à thorax ouvert sauf en cas d'absolue nécessité (sa rentabilité diagnostique est inconstante et sa morbidité et sa mortalité sont élevées avec trois décès précoces dans notre série). Toute anesthésie générale et tout acte chirurgical peuvent être très mal supportés chez ces patients, si bien que les interventions chirurgicales, quels que soient leurs motifs, seront minutieusement discutées. La grossesse est contre-indiquée, susceptible de conduire au décès de la mère et de l'enfant. Il existe un risque considérable d'aggravation de la maladie, en particulier en fin de grossesse ou après l'accouchement. Les risques encourus en cas de grossesse imposent le recours à une contraception chez les femmes en période d'activité génitale. Cette contraception est classiquement mécanique ou hormonale mini-dosée progestative pure. En l'absence d'antécédents de thrombose ou d'anomalies de l'hémostase documentées, nous avons décidé de proposer à nos patientes une contraception œstroprogestative minidosée à la condition de poursuivre une anticoagulation efficace au long cours.

L'anticoagulation au long cours

En dehors des contre-indications classiques à ce traitement, l'utilisation des antivitamines K à dose curative « faible » (INR de 1,5 à 2) est nécessaire chez ces patients. Dans certaines indications, des INR plus élevés se justifient (INR de 2 à 3 en cas d'antécédent de maladie thrombo-embolique, voire de 3 à 3,5 pour certains en cas d'antécédent de maladie thrombo-embolique sur anticorps anti-phospholipides...)

Les diurétiques

Associés au régime sans sel, ils permettent de réduire la surcharge hydrosodée, conséquence de l'insuffisance cardiaque droite. Le furosémide et le spironolactone sont les diurétiques les plus utilisés

L'oxygénothérapie

Elle est souvent prescrite en cas d'hypoxémie significative, inférieure à 55-60mmHg. Elle est particulièrement intéressante à l'exercice chez certains patients. Elle est plus discutable, voire illusoire, en cas de shunt vrai (certains patients décrivent néanmoins une amélioration subjective en l'absence de modification significative des gaz du sang).

Les digitaliques

Certains auteurs les prescrivent en association aux diurétiques en cas de défaillance cardiaque droite et / ou de troubles du rythme supraventriculaires.

Les vasodilatateurs

De nombreux faits plaident en faveur de leur utilisation dans l'HTAPP, en agissant sur un élément de vasoconstriction réversible.

Les inhibiteurs calciques

Comme on l'a détaillé plus haut, le test de vasodilatation en aigu au cours du cathétérisme cardiaque droit permet de détecter les patients ayant une composante réversible. Cette réponse a une valeur prédictive sur les chances de succès d'un traitement vasodilatateur oral. Nous ne recommandons pas l'administration de fortes doses d'inhibiteurs calciques par voie orale en aigu comme cela a été publié par certains auteurs. En effet, ces essais sont potentiellement dangereux, avec quelques cas de malaises graves et parfois même mortels. Nous préférons ré-évaluer les patients répondeurs au monoxyde d'azote après trois mois de traitement anticalcique per os (nifédipine, Adalate®, 60 à 120 mg/j, diltiazem, Tildiem®, 180 à 360 mg/j) afin de juger de la réponse clinique et hémodynamique à ces médicaments. Seul un malade sur cinq présente une réponse vasodilatatrice. Par conséquent, seuls 20 % des patients explorés pour HTAPP pourront potentiellement répondre à un traitement anticalcique oral. De plus, une fraction non négligeable de ces « répondeurs » perdent le bénéfice des anticalciques après des périodes plus ou moins longues, réduisant à environ 10 % la fraction de patients traités efficacement par ces agents au long cours.

Les prostaglandines : l'époprosténol (prostacycline)

Depuis quelques années les patients « non répondeurs » en aigu aux vasodilatateurs peuvent bénéficier d'un traitement au long cours par époprosténol (Flolan®) administré par voie intraveineuse continue. Il existe un paradoxe apparent dans le fait que l'on réserve les traitements continus par prostacycline aux patients ne répondant pas en aigu à ce produit (ou au monoxyde d'azote). Cela a fait évoquer l'existence d'effets autres que vasodilatateurs à l'injection continue de prostacycline (action sur le remodelage vasculaire pulmonaire, effet anti-plaquettaire). Néanmoins, une étude récente a montré un effet vasodilatateur chronique de l'époprosténol significativement supérieur à l'effet en aigu.

La perfusion continue de prostacycline est à l'heure actuelle un traitement contraignant, nécessitant la mise en place d'une voie veineuse profonde à demeure avec le

risque infectieux inhérent à ce type d'appareillage. Les patients doivent bénéficier d'une éducation parfaite pour la manipulation, la préparation et le changement des seringues (actuellement on prescrit ce traitement à raison de deux changements de seringue par jour). Ce traitement est très coûteux (supérieur à un million de francs par patient et par an en 2001). L'administration initiale de ce traitement se fait en milieu hospitalier, à doses progressivement croissantes, sous surveillance médicale continue. Après l'hospitalisation initiale d'environ une semaine, il faut augmenter progressivement les doses de ce produit, du fait d'un phénomène de tachyphylaxie et de possibilités d'amélioration supplémentaire sur le long cours. Dans notre expérience, les doses habituelles de prostacycline sont d'environ 10ng/kg/min au dixième jour de traitement, 16ng/kg/min au troisième mois et 20 ng/kg/min à fin de la première année. L'augmentation des doses repose actuellement sur les données cliniques (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de six minutes, signes cliniques, etc.) et hémodynamique. Leur standardisation est encore discutée.

Les effets secondaires sont de plusieurs ordres. Certains sont liés au mode d'administration (pneumothorax lors de la pose du cathéter tunnelisé sous-clavier, hémithorax, infection de cathéter, etc.). D'autres sont de simples signes d'imprégnation, traduisant le passage sanguin du produit : douleurs des mâchoires (en particulier à la mastication), troubles digestifs (nausées, diarrhées), bouffées de chaleur, etc. En général, ces signes s'amendent progressivement et nécessitent des mesures thérapeutiques simples « à la demande » et éventuellement une augmentation plus progressive des doses du médicament. Certains effets secondaires sont redoutables, en particulier la survenue d'un œdème pulmonaire survenant dans les formes rares de la maladie caractérisée par une atteinte postcapillaire (MVOP et hémangiomasose capillaire pulmonaire).

Les nouvelles thérapeutiques vasodilatatrices

De nouvelles voies d'administration des dérivés de la prostacycline sont disponibles : voie sous-cutanée (UT-15 ou treprostinil), inhalée (iloprost qui est aussi utilisable par voie intraveineuse selon des modalités proches de l'époprosténol) et orale (béraprost). Ces méthodes d'administration sont moins invasives, plus simples à mettre en route et surtout moins onéreuses que l'époprosténol. Elles ont en revanche l'inconvénient majeur de ne pas avoir été aussi bien étudiées que l'époprosténol dans cette indication à ce jour, en particulier chez les malades les plus graves (classe IV). Des alternatives aux dérivés de la prostacycline existent. Il s'agit en particulier des antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1. L'étude BREATHE-1 a montré l'efficacité de bosentan (Tracler®), un antagoniste des récepteurs A et B de l'en-

dothéline chez des patients en classe fonctionnelle III de la NYHA. Le rôle futur du silfénadil (Viagra®) est à évaluer dans cette maladie. Enfin, l'association de ces molécules à des dérivés de la prostacycline est prometteuse, faisant envisager à terme des multithérapies.

TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

Les transplantations pulmonaires constituent un traitement efficace des maladies vasculaires pulmonaires sévères mal contrôlées par un traitement médical optimal [12, 13]. Depuis 1981, plus de 1000 patients souffrant d'HTAP ont bénéficié d'une transplantation uni-, bi-, ou cardio-pulmonaire. Les résultats sont encore imparfaits. Le Groupe de transplantation pulmonaire de l'Université Paris-Sud a rapporté des survies de l'ordre de 75 % à un an et de près de 50 % à cinq ans chez 100 patients transplantés pour HTAP. Ces chiffres sont en fait moins bons que ceux du traitement médical par injection continue de prostacycline. Néanmoins, il est important de signaler ici que les patients inscrits maintenant sur liste d'attente correspondent aux cas les plus graves, ne bénéficiant pas ou échappant au traitement médical proposé et nécessitant parfois la création d'une communication interauriculaire par septotomie percutanée comme seule solution d'attente à la greffe. De plus, en cas de succès, la transplantation pulmonaire peut apporter une amélioration considérable de l'état clinique avec retour à une vie quasi normale, ce qui est plus rarement obtenu avec les traitements médicaux.

LA MALADIE VEINO-OCCLUSIVE PULMONAIRE : UN DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DIFFICILE

La MVOP est une forme rare d'hypertension pulmonaire (au moins dix fois plus rare que l'HTAPP) [14, 15]. Certaines particularités cliniques, radiographiques et surtout thérapeutiques des MVOP imposent leur description dans ce chapitre. Cette affection se caractérise par l'obstruction des veines et des veinules pulmonaires par une fibrose intimale et l'artérialisation des structures veineuses (hypertrophie et hyperplasie de la média). Ces lésions veineuses s'associent dans environ 50 % des cas à des anomalies artérielles pulmonaires d'amont. De même, les capillaires pulmonaires peuvent être le siège d'une importante néo-angiogénèse, rendant parfois difficile la distinction entre MVOP et hémangiomasose capillaire pulmonaire. Il semble en fait exister des formes frontières entre ces deux maladies regroupées dans le cadre des maladies vasculaires pulmonaires postcapillaires. Contrairement à l'HTAP « primitive », la MVOP s'observe autant chez l'homme que chez la femme. Les mécanismes aboutissant aux lésions de MVOP sont inconnus. Elles peuvent com-

pliquer certains cancers (maladie de Hodgkin, greffe de moelle, chimiothérapies anticancéreuses : BCNU, bléomycine et mitomycine), l'infection par le VIH et certaines maladies auto-immunes. Des cas familiaux ont fait évoquer une prédisposition génétique. La dyspnée d'effort est ici encore le maître symptôme, s'accompagnant parfois d'hémoptysies, d'épanchements pleuraux et autres signes d'œdème pulmonaire. La notion d'hémoptysies et la possibilité d'anomalies scintigraphiques pulmonaires en général hétérogènes (liées à l'œdème voire à d'importantes thromboses in situ) rend parfois difficile le diagnostic différentiel avec les HTAP postemboliques. En dehors des signes non spécifiques d'HTAP (cardiomégalie, hypertrophie des artères pulmonaires avec débord de l'arc moyen gauche), la radiographie de thorax peut sembler normale ou montrer des signes d'œdème pulmonaire. C'est avant tout le scanner thoracique, indispensable dans le bilan de toute HTAP, qui fera évoquer le diagnostic du fait de l'existence d'épanchements pleuraux, d'épaississements septaux, de nodules flous, d'un verre dépoli nodulaire et d'adénopathies médiastinales.

L'exploration hémodynamique est trompeuse puisque l'HTAP semble en général précapillaire, du fait de l'absence d'atteinte des grosses veines pulmonaires (les lésions prédominant au niveau des veinules pulmonaires septales). Il est recommandé d'effectuer de nombreuses mesures de pression artérielle pulmonaire occluse afin de détecter une valeur élevée dans un territoire siège d'une atteinte veineuse plus proximale et donc détectable par cathétérisme de Swan-Ganz. Dans ce dernier cas, le cathétérisme cardiaque gauche pourra confirmer la normalité de la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Certaines MVOP ont une réponse vasodilatatrice significative en aigu. Néanmoins nous sommes très réservés quant à l'utilisation de tels traitements en cas de MVOP documentée ou suspectée du fait du risque de majoration de l'œdème pulmonaire par augmentation du débit face à un obstacle postcapillaire. La triade hypertension pulmonaire, aspect radiographique d'œdème pulmonaire et normalité de la pression artérielle pulmonaire occluse est très évocatrice du diagnostic de MVOP. Seule l'histologie pulmonaire confirmera le diagnostic qui reste parfois très difficile à affirmer sur des fragments de petite taille.

PRONOSTIC ET SURVIE DE L'HTAP PRIMITIVE

Avant l'avènement de l'époprosténol, la médiane de survie de l'HTAPP était de l'ordre de deux à trois ans après établissement du diagnostic dans la plupart des séries publiées [16]. Il est maintenant clairement établi que l'époprosténol est le seul médicament disponible permettant d'améliorer la survie des HTAPP sévères (classe

fonctionnelle NYHA III ou IV, résistance artérielles pulmonaires $> 20 \text{ UI/m}^2$, index cardiaque $< 2,2 \text{ L/min/m}^2$, $\text{SvO}_2 < 63 \%$). Initialement présentée comme une solution d'attente à la transplantation pulmonaire, elle constitue en fait une alternative à celle-ci, les inscriptions sur liste de greffe se faisant le plus souvent dans un second temps après démonstration de l'échec du traitement médical. Les récents progrès dans la connaissance de l'HTAP nous incitent à avoir comme objectif thérapeutique la classe I/II de la NYHA, synonyme de survie prolongée et de gêne fonctionnelle modérée.

RÉFÉRENCES

- 1 Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 111-7.
- 2 Rich S, Ed. Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the World Symposium -Primary pulmonary hypertension 1998. *Evian*, September 6-10, 1998.
- 3 Rich S, Dantzer DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Int Med.* 1987 ; 107 : 216-23.
- 4 Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001 ; 22 : 459-75.
- 5 Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In : Rubin L, Rich S, Eds. *Primary pulmonary hypertension*. New York : Marcel Dekker ; 1997. p. 19-61.
- 6 Voelkel NF, Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 2129-38.
- 7 The International PPH consortium. Heterozygous germline mutations in a TGF- β receptor, BMPR-II, are the cause of familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 81-4.
- 8 Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 325-34.
- 9 Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent to safely identify responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 265-70.
- 10 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 296-301.
- 11 McLaughlin VV, Genthner DE, Panella RN, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 273-7.
- 12 Higenbottam TW, Stenmark K, Simonneau G. Treatments for severe pulmonary hypertension. *Lancet* 1999 ; 353 : 338-40.
- 13 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 297-304.
- 14 Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 162 : 1964-73.
- 15 Dufour B, Maître S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. High resolution computed tomography of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary veno-occlusive disease. *AJR* 1998 ; 171 : 1321-4.
- 16 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 343-9.