

MISE AU POINT

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire

Diagnostic and therapeutic management of pulmonary hypertension

B. Sztrymf*, D. Montani, G. Simonneau, M. Humbert

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, centre national de référence de l'hypertension pulmonaire, UPRES EA 2705, hôpital Antoine-Béclère, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-Sud, Clamart, France

Disponible sur internet le 08 juin 2007

MOTS CLÉS

Hypertension artérielle pulmonaire ;
Insuffisance ventriculaire droite

Résumé L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie en rapport avec l'élévation de la résistance à l'écoulement sanguin au niveau des artères pulmonaires de petit calibre (< 500 μ m). Elle mène de façon spontanée à l'insuffisance cardiaque droite et au décès. Plusieurs étiologies ou conditions favorisant sont reconnues et regroupées dans une classification selon leur physiopathologie. Différents traitements sont disponibles, vasodilatateurs et antiprolifératifs. Le diagnostic repose sur le cathétérisme cardiaque droit, lorsqu'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques suggère ce diagnostic. Il existe des recommandations pour les formes les plus sévères, d'installation progressive. La prise en charge réanimatoire peut être requise en cas d'insuffisance cardiaque droite majeure avec des signes de bas débit. Malgré l'absence de consensus thérapeutique dans ce contexte, l'expérience de centres experts argumente pour la mise en place d'un traitement inotrope, avec une certaine analogie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque droite des embolies pulmonaires massives.
© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Pulmonary hypertension;
Right heart failure

Abstract Pulmonary hypertension is a rare disease related to increased resistance in the pulmonary vascular bed. The disease leads spontaneously to right heart failure and death. A pathophysiological classification taking into account possible causal factors is available. Diagnosis rests on right heart catheterisation when clinical and paraclinical data suggest the diagnosis. To date, guidelines are available for severe forms of the disease. ICU management may be required for right heart failure. Despite the lack of consensus, management of patients with pulmonary hypertension resembles to this of patients with severe pulmonary embolism with right heart failure and the need for inotropic support.
© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France.

Adresse e-mail : benjamin.sztrymf@abc.aphp.fr (B. Sztrymf).

Définition

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie caractérisée par une obstruction progressive des artères pulmonaires de petit calibre. Elle se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos lors du cathétérisme cardiaque droit, associée à une pression capillaire inférieure à 15 mmHg, excluant les causes postcapillaires [1].

Physiopathologie

La circulation pulmonaire est une circulation à haut-débit et à faible pression possédant une grande capacité de recrutement. La vasoconstriction constitue un phénomène précoce impliqué dans la genèse de l'HTAP [2]. Néanmoins, l'intense remodelage vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre (< 500 µm) et des artéioles pré-capillaires semble prépondérant dans le développement d'une obstruction artérielle fixée. Cette obstruction est aggravée par des thromboses in situ favorisées par la dysfonction endothéliale et la diminution du flux sanguin [3]. La dysfonction endothéliale à laquelle s'associent des anomalies musculaires lisses vasculaires pulmonaires constitue un élément central dans l'apparition de l'HTAP. Cette dysfonction se caractérise par un déséquilibre de production de médiateurs endothéliaux favorisant la vasoconstriction et surtout la prolifération musculaire lisse et endothéliale caractéristique du remodelage artériel pulmonaire. En effet, la diminution de production de médiateurs vasodilatateurs d'origine endothéliale comme le monoxyde d'azote (NO) ou la prostacycline, associée à une surproduction de vasoconstricteurs endothéliaux comme l'endothéline-1 affecte non seulement le tonus vasculaire, mais entraîne aussi un intense remodelage vasculaire pulmonaire [4].

Anatomie pathologique

L'artériopathie plexiforme est une lésion caractéristique de l'HTAP. Histologiquement, l'artériopathie plexiforme associe une hypertrophie de la média, une fibrose de l'intima, des lésions plexiformes et des thromboses organisées et recanalisées (Fig. 1) [5].

Les lésions artérielles peuvent être monomorphes ou diversement associées chez un même patient : hypertrophie isolée de la média, plexiforme isolée ou associée à l'hypertrophie, ou à des lésions thrombotiques, thrombotique isolée, etc. Dans certains cas, des lésions veineuses ou capillaires peuvent être observées associées à des lésions d'artériopathie prédominantes [6]. Les lésions plexiformes correspondent à une prolifération focale de cellules endothéliales entourées de myofibroblastes, de cellules musculaires lisses et de matrice extracellulaire. Les lésions se compliquent avec le temps et l'évolution de la maladie ; parfois intriquées avec des lésions interstitielles (maladie associée, complication), à des infarctus et à des lésions inflammatoires et nécrosantes des petites artères (artérite).

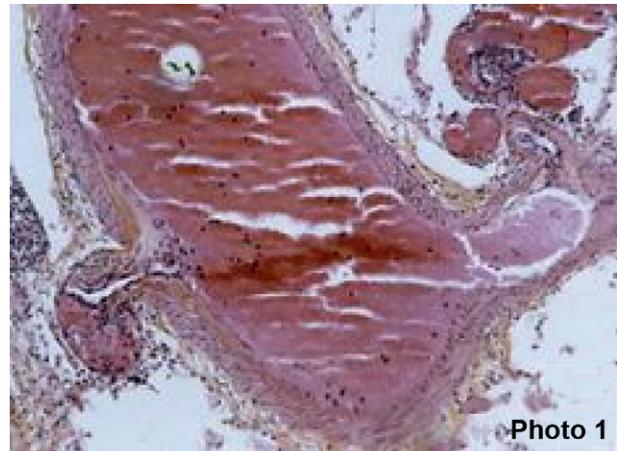


Photo 1

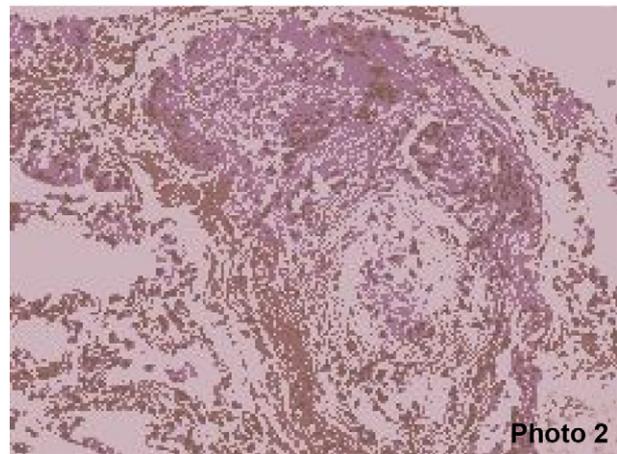


Photo 2

Figure 1 Lésions typiques d'artériopathie plexiforme (coloration HES). Photo 1 : artère musculaire, deux lésions chacune à la naissance d'artères supranuméraires, on distingue la partie plexiforme proprement dite et la partie de dilatation, la sténose n'est pas dans le plan de coupe ($\times 10$). Photo 2 : autre lésion, le plan de coupe passe par la sténose et la zone plexiforme, en revanche, la partie dilatée échappe au plan de coupe ($\times 20$).

Classification

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge. Une classification des hypertensions pulmonaires a été proposée pour la première fois en 1998, cette classification a été revue lors du World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension en 2003 (Tableau 1) [7]. Dans la nouvelle classification, les HTAP idiopathiques et les HTAP associées à certaines pathologies sont maintenant rapprochées, ces situations étant caractérisées par une dysfonction endothéliale pulmonaire, des modifications histologiques semblables et un profil clinique comparable, justifiant d'une prise en charge clinique identique. Par définition, les hypertensions pulmonaires (HTP) dites « secondaires » à une cause bien identifiée pouvant bénéficier d'un traitement spécifique comme le cœur pulmonaire chronique postembolique (HTP obstructive), l'insuffisance cardiaque

Tableau 1 Classification des hypertensions pulmonaires selon le consensus international de Venise (adaptée d'après la référence 7)

Hypertension artérielle pulmonaire CHTAP

Idiopathique

Familiale

Associées à

Connectivites (slérodermie, CREST...)

Cardiopathies congénitales avec shunt

Hypertension portale

Infection par le VIH

Anorexigènes

Drogues

Autres (Tableau 2)

Associées à une atteinte veineuse ou capillaire

Maladie veino-occlusive (MVO)

Hémangiomasose capillaire pulmonaire

HTAP persistante des nouveau-nés

Hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche

Cardiopathie auriculaire ou ventriculaire gauche

Cardiopathie valvulaire gauche

Hypertension pulmonaire associée aux pathologies respiratoires chroniques

Bronchopathie chronique obstructive

Maladies interstitielles chroniques

Pathologies du sommeil

Hypoventilation alvéolaire

Exposition chronique à l'altitude

Anomalies du développement

Hypertension pulmonaire liée à une maladie thromboembolique chronique

Obstruction thromboembolique proximale

Obstruction thromboembolique distale

Obstruction non thrombotique (embolies métastatiques, parasites, matériel étranger)

Pathologies diverses

Sarcoïdose, histiocytose X, lymphangiomasose, compression des vaisseaux pulmonaires (adénopathies, tumeur, fibrose médiastinale)

gauche (HTP passive postcapillaire) ou les pathologies respiratoires chroniques (HTP hypoxiques), n'appartiennent pas au groupe des HTAP proprement dites.

Manifestations cliniques

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP. Les manifestations ne traduisent que le retentissement de la maladie sur le cœur droit (cœur pulmonaire chronique) ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente.

La dyspnée d'effort est présente chez plus de 95 % des patients. L'apparition de cette dyspnée est en règle progressive et initialement négligée, expliquant le fréquent retard à la prise en charge (environ deux ans entre le début des symptômes et le diagnostic). Des douleurs thoraciques, des lipothymies ou des syncopes peuvent survenir, en particulier à l'effort et représentent des critères majeurs de gravité. Des hémoptysies peuvent compliquer

Tableau 2 Classification de dyspnée de la NYHA modifiée pour l'HTAP

Classe I

Patients atteints d'hypertension pulmonaire ne présentant pas de 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 atteints 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 ou des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques

Classe III

Patients atteints 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 atteints 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

l'HTAP, du fait d'une fréquente hypertrophie artérielle bronchique. Elles nécessitent parfois une embolisation artérielle bronchique. Une dysphonie est parfois observée, témoignant d'une paralysie récurrentielle gauche secondaire à la compression du nerf récurrent par l'artère pulmonaire gauche dilatée (syndrome d'Ortner).

La recherche de signes d'insuffisance ventriculaire droite est systématique. La turgescence jugulaire, le reflux hépatojugulaire et les hépatalgies sont les signes les plus fréquents. Des œdèmes des membres inférieurs, une ascite, une anasarque soulignent la sévérité de l'atteinte. L'auscultation cardiaque retrouve un éclat de B2 au foyer pulmonaire, un souffle systolique d'insuffisance tricuspide. L'auscultation pulmonaire est classiquement normale. L'examen et l'interrogatoire doivent rechercher un syndrome de Raynaud.

L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classe fonctionnelle NYHA adaptée pour l'HTAP (Tableau 2), permettant une évaluation simple et reproductible au cours du suivi. La classification NYHA est, de plus, un élément pronostique majeur, les patients en classe fonctionnelle III ou IV ayant une survie diminuée. L'évaluation de la dyspnée est complétée par un test de marche de six minutes, moyen simple et reproductible d'évaluer le handicap fonctionnel [8].

Examens complémentaires

La radiographie de thorax retrouve le plus souvent une hypertrophie du tronc et des branches proximales des artères pulmonaires et une augmentation de l'index cardiothoracique. Elle permet aussi de rechercher des anomalies parenchymateuses témoignant d'une maladie associée. La

présence d'un syndrome interstitiel doit faire évoquer certaines formes d'hypertension pulmonaire (origine postcapillaire, pneumopathie interstitielle, maladie veino-occlusive, hémangiomasose capillaire pulmonaire). L'électrocardiogramme retrouve classiquement des signes d'hypertrophie droite à l'étage auriculaire (onde P ample en DII-DIII et bifide en V1) et ventriculaire (grande onde R en V1, dextro-rotation avec aspect S1Q3, troubles de la repolarisation dans les dérivations droites). L'échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP, elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique par la mesure de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide. L'échographie retrouve en général une dilatation des cavités droites associée à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire. L'existence d'un épanchement péricardique est un élément de mauvais pronostic. Cet examen permet aussi de rechercher une cardiopathie congénitale ou un shunt droit-gauche par ouverture du *foramen ovale*.

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic d'HTAP. L'atteinte précapillaire est définie par une PAP moyenne supérieure à 25 mmHg au repos ou supérieure à 30 mmHg à l'effort en l'absence d'élévation de la PAP d'occlusion, reflet de la pression capillaire (<15 mmHg). Dans le cas d'une HTAP confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasodilatation par le monoxyde d'azote inhalé. En effet, ce test de vasodilatation lorsqu'il est positif (diminution de la PAP moyenne de plus de 10 mmHg avec une PAP moyenne inférieure à 40 mmHg et un débit cardiaque normal et élevé) permet de caractériser un sous-groupe de patients ayant un meilleur pronostic sous traitement prolongé par les antagonistes calciques [9].

L'angiogramme thoracique recherche des éléments en faveur d'un cœur pulmonaire chronique postembolique. La réalisation de coupes millimétriques permet de rechercher des éléments évocateurs de maladie veino-occlusive pulmonaire ou d'hémangiomasose capillaire pulmonaire (épaississement des septa, nodules flous, adénopathies médiastinales). Elle permet aussi de dépister une maladie respiratoire à l'origine d'une HTP hypoxique (emphysème, fibrose pulmonaire...). Néanmoins, les données actuelles soulignent les limites de la tomographie dans le diagnostic de cette forme d'HTAP qui est mieux dépistée par la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. En cas de suspicion scintigraphique de cœur pulmonaire chronique postembolique, l'angiographie pulmonaire est indispensable pour confirmer ce diagnostic et déterminer les possibilités chirurgicales par thromboendartériectomie. Les épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent classiquement des volumes et des débits sensiblement normaux, mais une diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone est quasi constante traduisant l'atteinte vasculaire pulmonaire. Elles dépistent et évaluent une éventuelle maladie respiratoire associée. Lorsque les pressions auriculaires droites sont élevées, on peut observer une hypoxémie par shunt droit-gauche (réouverture du *foramen ovale* ou inversion de shunt au niveau d'une malformation cardiaque) confirmée par la réalisation de gaz du sang en oxygène pur. L'échographie abdominale avec doppler du tronc porte recherche une hypertension portale. Les sérologies pour le VIH et les hépa-

tites B et C, les marqueurs d'auto-immunité et la recherche d'anomalies de la coagulation sont systématiques.

Traitement

Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. Les innovations thérapeutiques récentes découlent directement de la compréhension des anomalies physiopathologiques de l'HTAP [10] (Fig. 2).

Traitement conventionnel

La limitation des efforts est la première mesure à appliquer au patient souffrant d'HTAP, la dyspnée étant le témoin de l'inadéquation entre le débit cardiaque et les besoins en oxygène. De même, toute situation à risque de majorer l'hypoxie est contre-indiquée, en particulier les séjours en altitude. Les diurétiques en association avec le régime sans sel permettent de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids de base, présence d'œdème des membres inférieurs) mais peut être aussi ajustée en fonction des pressions de remplissage mesurées lors des bilans hémodynamiques.

Le traitement anticoagulant diminue la mortalité des sujets atteints d'HTAP, probablement en réduisant les phénomènes de thrombose in situ chez ces patients [11]. Il doit être proposé de manière systématique lorsqu'il n'existe pas de contre-indication (antivitamines K, avec comme objectif un INR de 1,5 à 2,5).

L'oxygénothérapie est prescrite lorsqu'il existe une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), l'objectif étant principalement symptomatique. Son intérêt en cas de shunt vrai est discutable.

Les anesthésies générales ne sont réalisées qu'en cas d'absolue nécessité, autant que possible avec l'aide d'une équipe spécialisée. La grossesse est à éviter du fait du risque considérable d'aggravation.

Traitements spécifiques de l'HTAP

Injection intraveineuse continue de prostacycline

La prostaglandine I₂ (prostacycline) est un puissant vasodilatateur systémique et artériel pulmonaire ainsi qu'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. L'époprosténol (Flolan®), molécule de synthèse de la prostacycline, administré en intraveineux continu possède de plus un effet sur le remodelage vasculaire et améliore la tolérance à l'effort en diminuant la pente de la courbe pression-débit dans la circulation pulmonaire [12]. La prostacycline intraveineuse a été utilisée comme traitement de l'HTAP pour la première fois au début des années 1980 et a depuis prouvé son efficacité sur la survie et l'amélioration fonctionnelle. Après trois mois de traitement par époprosténol, la dyspnée et la distance parcourue lors du test de marche constituent des indices pronostiques (meilleure survie pour les patients revenus en classe fonctionnelle I-II ou parcourant une distance supérieure à 380 m en six minutes) [13]. L'époprosté-

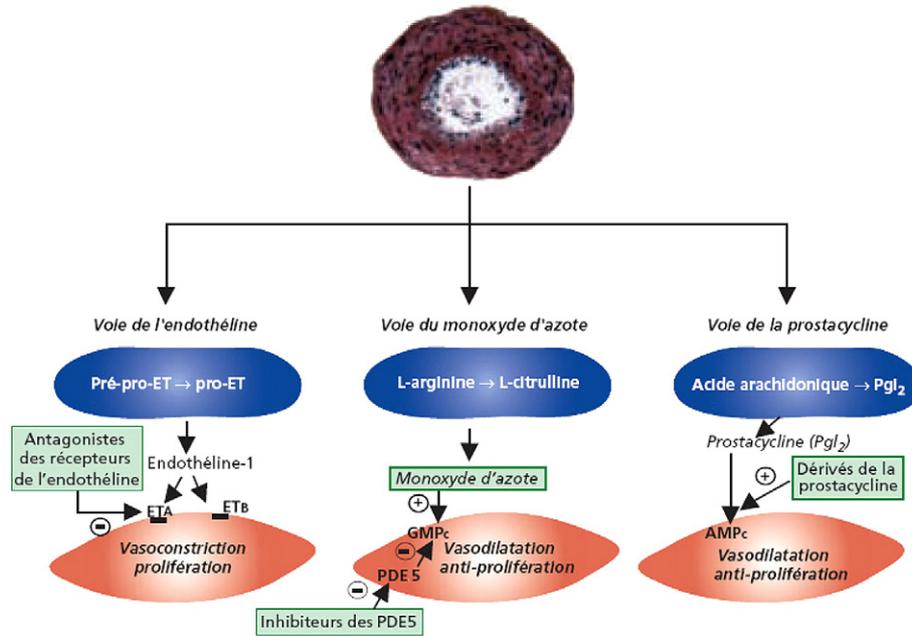


Figure 2 Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'HTAP (D'après la référence 10). Sur ce schéma apparaissent les trois voies principales identifiées de déséquilibres physiopathologiques aboutissant aux lésions de remodelage caractéristiques de l'HTAP. Des traitements sont utilisés dans ces trois voies physiopathologiques pour diminuer les lésions prolifératives.

nol est administré par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé placé au niveau de la veine sous-clavière. Les effets secondaires sont fréquents, en particulier les douleurs des mâchoires, les céphalées, les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs des membres inférieurs et les épisodes de nausées ou de vomissements. Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections (incidence des sepsis de l'ordre de 0,1 à 0,4 cas par an et par patient) [14]. L'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle du fait de la très courte demi-vie du produit (environ 45 minutes).

L'iloprost (Ventavis®)

L'iloprost est un analogue de la prostacycline administré par inhalation. La courte durée d'action de l'iloprost constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 12 inhalations par jour [15]. Une étude multicentrique randomisée a analysé le bénéfice de ce traitement après 12 semaines chez des patients atteints d'HTAP idiopathiques, liées à une connectivite ou un cœur pulmonaire chronique postembolique non opérable en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA. Une amélioration significative de la distance parcourue lors du test de marche (+36 m) et de la classe fonctionnelle NYHA était observée chez 17 % des sujets traités contre 4 % dans le groupe placebo. La toux et les symptômes liés à la vasodilatation représentaient les effets secondaires les plus fréquemment observés, mais un nombre de syncopes significativement plus important était rapporté

dans le groupe traité [16]. L'efficacité à long terme de l'iloprost inhalé nécessite de plus amples investigations.

Tréprostinil (Remodulin®)

Le tréprostinil (Remodulin®) est un analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celui utilisé pour la délivrance de l'insuline chez le diabétique. Son efficacité à 12 semaines a été évaluée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique, liée à une connectivite, en classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA. Après 12 semaines, le tréprostinil améliorait significativement la distance parcourue en six minutes (+16 m), les scores de dyspnée, les symptômes ainsi que les paramètres hémodynamiques. Les douleurs au point d'injection observées chez 85 % des patients constituaient un facteur limitant à l'augmentation des doses et conduisaient à l'arrêt du traitement dans 8 % des cas [17].

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan (Tracleer®) est un antagoniste mixte des récepteurs ETA et ETB, actif par voie orale. Le traitement par bosentan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale. Un dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant le début du traitement, deux semaines après un changement de doses et tous les mois une fois la dose d'entretien atteinte. En cas d'augmentation des transaminases, une interruption temporaire ou définitive du traitement est nécessaire. Une étude récente a montré une amélioration de la survie à 12 et 24 mois chez les patients atteints d'HTAP idiopathiques traités en première intention par bosentan [18]. Les inhibi-

teurs sélectifs du récepteur ETA (sitaxsentan, ambrisentan) sont actuellement en cours d'évaluation dans l'HTAP.

Inhibiteurs des phosphodiésterases

Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 tels que le sildénafil (Revatio®) ont un effet vasodilatateur pulmonaire démontré lors de tests de vasodilatation effectués chez des patients présentant une HTAP. Une étude randomisée en double insu contre placebo incluant 178 patients atteints d'HTAP a montré l'efficacité du sildénafil sur la tolérance à l'exercice et l'hémodynamique [19]. Ce bénéfice sur le test de marche de six minutes était maintenu à un an de traitement. Le sildénafil a l'intérêt de son administration par voie orale (trois prises par jour) et de sa bonne tolérance clinique, quoique des diarrhées, des dyspepsies et des flushs puissent survenir.

Traitement non médical

Atrioplastomie

Elle a pour but de diminuer la pression ventriculaire droite en créant un shunt droit-gauche. L'ensemble de l'expérience mondiale regroupe moins de 100 cas. Son indication reste très limitée, mais il existe probablement un intérêt chez les patients dont l'état s'aggrave malgré un traitement médical maximal, parfois en attente de transplantation [20].

Thromboendartériectomie pulmonaire

Elle est indiquée en cas de forme proximale de cœur pulmonaire chronique postembolique. Dans ces conditions, il est possible grâce à l'émergence d'outils chirurgicaux précis, de trouver un plan de clivage entre la média de l'artère

pulmonaire occluse et le matériel thrombotique organisé et de l'extraire. Cela permet une très forte décroissance des résistances artérielles pulmonaires. Seul le traitement anticoagulant au long cours est requis dans les suites de ce geste [21].

Transplantation

La transplantation bipulmonaire ou cardiopulmonaire représente le seul traitement curatif de l'HTAP et la seule alternative en cas d'échec du traitement médical [22]. Cette technique est réservée aux sujets jeunes (< 50-55 ans) présentant une HTAP sévère. Les résultats de la transplantation pulmonaire montrent des survies de 75 % à un an et 50 % à cinq ans. Il est important que l'inscription sur liste de greffe ne soit pas trop tardive, le nombre de donneurs étant en effet actuellement insuffisant ce qui entraîne une durée moyenne d'attente de 18 mois avant transplantation en France.

Recommandations actuelles

À partir des données actuelles, un algorithme résumant la prise en charge de l'HTAP a été validé lors de la conférence de consensus international sur l'HTAP à Venise (Fig. 3). En l'absence de données comparant les différents traitements, le choix initial dépend donc autant de l'expérience des équipes et des réglementations locales, que de l'état clinique du patient et de ses préférences. La plupart des experts recommandent pour les HTAP sévères en classe fonctionnelle IV de la NYHA un traitement par époprosténol en perfusion intraveineuse continue [10]. Dans les stades précoces d'HTAP, peu de données sont actuellement disponibles.

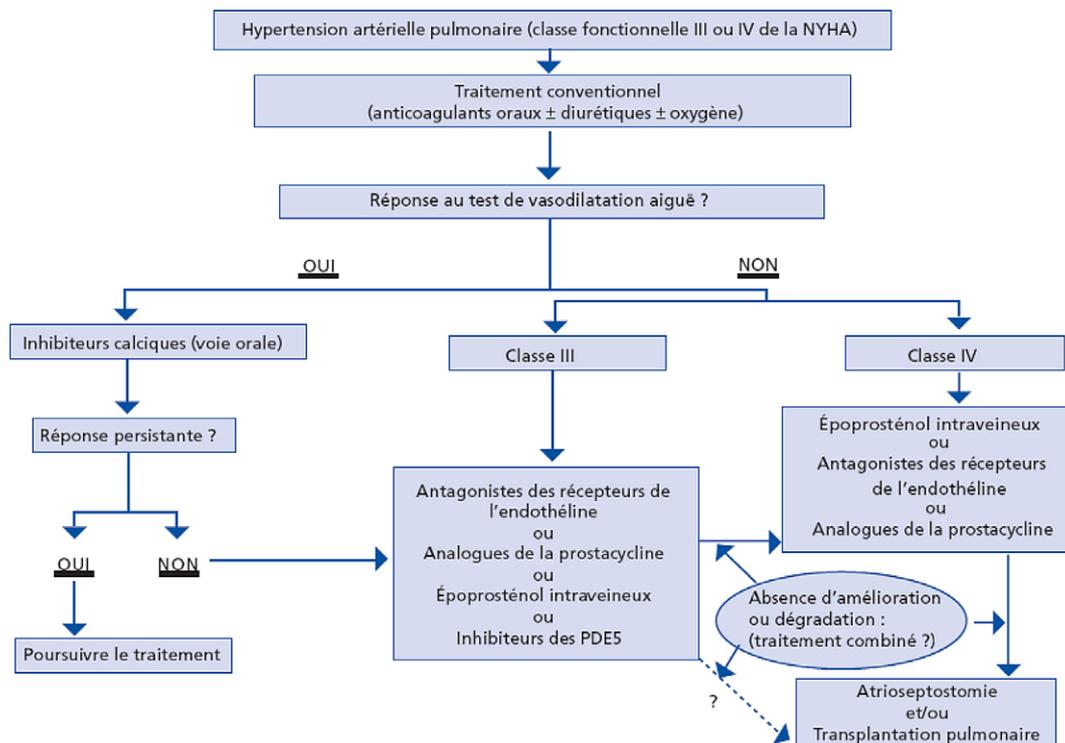


Figure 3 Algorithme de traitement dans l'HTAP (adaptée d'après la référence 10).

Une autre voie thérapeutique consiste en l'association de médicaments de mécanismes d'action différents dans le but de potentialiser leurs effets et ainsi, d'augmenter leur bénéfice clinique. Les résultats préliminaires d'études évaluant l'efficacité des traitements combinés chez les patients présentant une HTAP sévère sont encourageants, mais ces résultats nécessitent de plus amples investigations.

L'HTAP en réanimation

En dépit de son caractère rare, les réanimateurs peuvent être amenés à être confrontés à l'HTAP. Le motif de recours réanimatoire est en général l'existence de signes cliniques et biologiques associant bas débit cardiaque et insuffisance ventriculaire droite, dans des cas très sévères. Il n'existe aucune recommandation concernant la prise en charge des HTAP avec insuffisance cardiaque droite sévère et bas débit cardiaque. Dans la pratique, le traitement repose sur les connaissances physiopathologiques et s'oriente selon deux axes principaux : augmentation du débit cardiaque et tentative d'abaissement des résistances vasculaires pulmonaires. L'inotropisme est assuré par la dobutamine, mais il n'existe pas de données précises sur le gain acquis en termes de débit cardiaque dans ces situations. Cette molécule présente l'avantage de ne pas entraîner d'élévation de résistance artérielle pulmonaire [23]. Une tentative de vasodilatation peut être assurée par l'inhalation de monoxyde d'azote, mais l'efficacité est inconstante. Il existe par ailleurs, un phénomène de tolérance pharmacologique pouvant rendre les sevrages très difficiles. Lorsque la situation hémodynamique est dépassée, l'adjonction de noradrénaline semble être la meilleure alternative, par analogie avec l'embolie pulmonaire sur l'effet inotrope positif sur le ventricule en potentialisant la consommation myocardique d'oxygène qui y est observé [24]. Le maintien de la volémie est également un enjeu majeur pour le fonctionnement du ventricule droit [25]. Dans ce contexte, les patients souffrent souvent d'inflation hydrosodée et d'hyponatrémie de dilution. Le furosémide est prescrit, parfois à des doses importantes, pour garantir la diurèse et le maintien de cette volémie. Dans le but d'améliorer nos connaissances dans ce domaine, une étude sur les aggravations aiguës d'HTAP a été débutée dans l'unité de soins intensifs respiratoires du service de pneumologie de l'hôpital Antoine-Béclère, centre national de référence des maladies vasculaires pulmonaires. Ce travail fait suite à la constatation que de nombreux épisodes d'aggravation d'HTAP surviennent de façon aiguë ou subaiguë, parfois secondaires à des problèmes intercurrents identifiables. Nous avons donc débuté une étude pour identifier si certains patients sont plus menacés par ces épisodes d'aggravation, en déterminer la survie et d'éventuels facteurs pronostiques cliniques ou biologiques. Ce travail est actuellement en cours, mais certaines réponses émergent sur un effectif réduit de patients ($n = 31$). On ne retrouve ainsi, pas de population « à risque » avec un sex-ratio et une moyenne d'âge superposables à celui de la population atteinte d'HTAP en général. De même, il ne semble pas y avoir de traitement spécifique prédisposant à ces épisodes. La mortalité en soins intensifs est d'environ 35 %. Parmi les

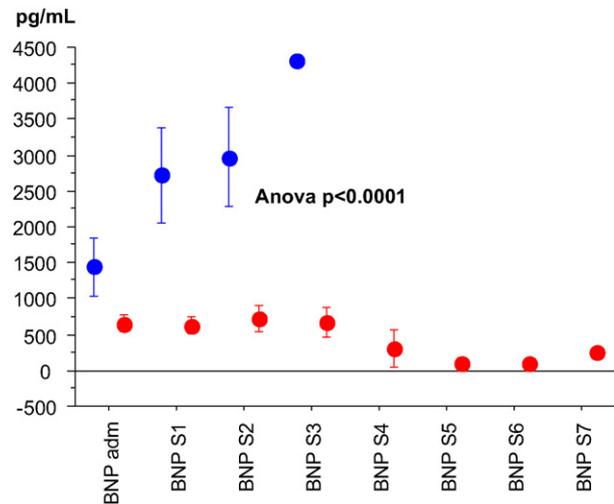


Figure 4 Taux sériques hebdomadaires de BNP selon l'évolution en soins intensifs (d'après référence 26). Les taux sériques de BNP sont mesurés de façon hebdomadaire. Les points bleus représentent les patients dont l'évolution en réanimation est défavorable, les points rouges sont ceux dont l'évolution est favorable. Il existe une différence significative dès l'admission (1442 ± 1063 vs 655 ± 476 pg/ml $p = 0,02$).

facteurs cliniques, seule l'évolution de la pression artérielle systémique semble identifier les patients avec une atteinte réfractaire ayant une surmortalité en soins intensifs. Du point de vue biologique, le *brain natriuretic peptide* (BNP), marqueur de gravité reconnu dans l'embolie pulmonaire [24], semble également identifier les patients dont l'évolution sera défavorable [26] (Fig. 4). Malgré le faible nombre d'inclusion, l'adjonction d'un traitement spécifique de l'HTAP ne semble pas entraîner d'amélioration du pronostic. D'autres interrogations, comme la signification pour les patients survivants d'un tel épisode sur l'évolution de leur HTAP ou la pertinence des amines employées dans ce contexte restent à résoudre.

Références

- [1] McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31.
- [2] Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:135-245.
- [3] Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-8.
- [4] Montani D, Yaïci A, Jaïs X, Sztrymf B, Cabrol S, Hamid AM, et al. Hypertension artérielle pulmonaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-024-A-90, 2006.
- [5] Dorfmueller P, Humbert M, Capron F, Muller KM. Pathology and aspects of pathology in pulmonary arterial hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:9-19.
- [6] Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:255-325.
- [7] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55-125.

- [8] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
- [9] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channels blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- [10] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- [11] Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
- [12] Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WD, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-91.
- [13] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- [14] Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1269-75.
- [15] Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
- [16] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higgenbottam T, Naeje R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- [17] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeje R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- [18] McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst R, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9.
- [19] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
- [20] Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:547-60.
- [21] Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
- [22] Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1297-304.
- [23] Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure: from pathophysiology to treatment. *Intensive Care Med* 2004;30:185-96.
- [24] Sztrymf B, Gisselbrecht M, Diehl JL. Embolie pulmonaire grave: prise en charge intégrée et perspectives. In: Diehl JL, Meyer G, Perrier A, editors. *Embolie pulmonaire*. Paris: Eds Elsevier; 2005.
- [25] Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle. *Chest* 2005;128:1836-52.
- [26] Sztrymf B, Yaïci A, Hamid AM, Bertoletti L, Jaïs X, Cabrol S, et al. Caractéristiques cliniques et biologiques, survie et facteurs pronostiques des exacerbations d'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2007;24:1S154 [résumé].