

Hypertension artérielle pulmonaire des maladies systémiques.

R. NIAMANE. Hôpital militaire Avicenne. Marrakech.

Introduction:

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se définit par une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. C'est une maladie qui est actuellement dépistée par l'échocardiographie, mais le diagnostic de certitude, fort peu utilisé en pratique, repose sur le cathétérisme cardiaque droit. Ce dernier permet de définir l'HTAP par une PAP moyenne > 25 mm Hg au repos ou > 30 mm Hg à l'effort.

Le pronostic de l'HTAP est péjoratif (survie moyenne = 3 ans), mais depuis une dizaine d'années, il connaît une amélioration grâce aux nouvelles molécules qui sont arrivées sur le marché. C'est une maladie rare. Dans le registre français 15 cas par million d'habitants ont été répertoriés en 2005. En rhumatologie, le clinicien peut être appelé à dépister, voire à proposer une prise en charge, à des patients atteints d'HTAP. Cette situation est habituellement rencontrée au cours des connectivites et l'occurrence la sclérodémie.

Classification diagnostique des hypertensions pulmonaires:

(Définition du *World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension* à Venise en 2003)

HTAP proliférantes

HTAP idiopathique

HTAP familiale

HTAP associée:

(connectivites, VIH, hypertension portale, anorexigènes et cardiopathies congénitales)

HTAP persistante du nouveau-né

HTAP avec atteinte veineuse (Malformations Veineuses Obstructives)

HTAP des maladies cardiaques

Maladies auriculaires ou ventriculaires et valvulopathies

HTAP des maladies respiratoires

BPCO - Pneumopathies interstitielles chroniques - Apnées du sommeil

Anomalies du développement respiratoire

HTAP thrombo-embolique chronique (TEC)

HTEP-TEC avec obstruction proximale ou distale- HTEP-TEC non cruorique

HTAP d'origine diverses

Pathogénie

La pathogénie de l'HTAP est complexe et on distingue:

A- L'HTAP proliférante:

Elle est expliquée par deux mécanismes qui peuvent éventuellement coexister.

1- Artériopathie obstructive fixée

Initialement, il s'agit d'une vaso-constriction volontiers réversible sous traitement. Après plusieurs mois, les artères pulmonaires subissent un remodelage vasculaire qui intéresse les artérioles dont le diamètre est inférieur à 500µm. Ce remodelage comporte une hypertrophie de la média, une fibrose de l'intima, des lésions pléxiformes et des thromboses *in situ*. A ce stade l'HTAP est dite fixée et malheureusement peu réversible sous traitement.

2- Dysfonction endothéliale

A côté des lésions histologiques, il existe une dysfonction endothéliale avec une baisse de synthèse du mono oxyde d'azote et de la prostacycline PGI₂; et augmentation de synthèse de l'endothéline 1. La mise en évidence de cette dysfonction endothéliale est à la base du développement de plusieurs thérapeutiques.

B- L'HTAP secondaire

Cette HTAP est rencontrée dans la fibrose pulmonaire et les maladies thromboemboliques

HTAP et connectivites

L'HTAP peut révéler ou compliquer le cours d'une maladie systémique. Sa fréquence diffère d'une étude à une autres en fonction des critères choisis pour son dépistage. Le tableau ci-dessous montre les principales connectivites où une HTAP peut être observée.

	Fréquence %
Sclérodermie systémique	10-15
CREST	30
LEAD	15
SAPL	3,5
Connectivite mixte	15-20
Autres: myopathies inflammatoires, Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde.	rare

Manifestations cliniques:

- Dyspnée et intolérance à l'effort:

C'est le maître symptôme. Elle est progressive, disproportionnée (fibrose pulmonaire légère contrastant avec une dyspnée intense), Elle est souvent sévère (55 à 75 % en classe III ou IV NYHA). Elle peut être associée à plusieurs facteurs confondant comme l'anémie, une pneumopathie infiltrante des bases, ou un déconditionnement à l'effort.

- Autres symptômes:
 - douleurs thoraciques d'allure angineuse,
 - hémoptysies.
 - lipothymies et syncopes d'effort (par bas débit cérébral).

Le test de marche de 6 minutes est un test qui évalue de façon rapide et reproductible les capacités fonctionnelles du patient. Il consiste à mesurer le périmètre de marche après 6 minutes. Il est donc facile à réaliser et sert de modèle d'évaluation des traitements (dans les essais cliniques, une réduction d'environ 20% des décès est notée pour chaque tranche de 50 mètres parcourue au-delà du périmètre de marche initial). C'est un facteur prédictif de survie.

Les données de l'examen clinique sont habituellement pauvres et peu spécifiques:

- Eclat de B2 au foyer pulmonaire, souffle systolique d'insuffisance tricuspide ou souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire.
- L'auscultation pulmonaire est normale en l'absence de fibrose.
- Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont tardifs.

Diagnostic:

L'électrocardiogramme:

Il montre parfois une dextro-rotation avec aspect S1Q3. Lorsqu'il existe une hypertrophie auriculaire droite, on trouve une onde P ample en DII-DIII et bifide en V1. Des fois on trouve des signes d'hypertrophie ventriculaire droite.

Echocardiographie

C'est l'examen de choix devant toute suspicion clinique d'HTAP. Il faut la demander systématiquement dans la sclérodermie. La mesure de la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique se calcule de manière indirecte selon la formule suivante:

PAP systolique = vitesse maximale de la fuite tricuspiddienne (VIT) + pression OD (5 à 10 mm Hg).

NB: VIT est le gradient de pression entre OD et VD (formule de Bernoulli $4V^2$).

Le seuil de PAP systolique faisant suspecter une HTAP varie de 30 à 35 mmHg.

Cathétérisme cardiaque

C'est l'examen de référence. L'HTAP est définie par une PAP moyenne > 25 mm Hg au repos, ou > 30 mm Hg à l'effort et une pression d'occlusion (< 15 mm Hg).

Test de vaso-réactivité

Un test de vaso-réactivité est parfois effectué au cours du cathétérisme pour identifier les répondeurs aux antagonistes calciques. Il s'agit d'administrer au patient du monoxyde d'azote inhalé ou de l'adénosine ou de la prostacycline en IV. Le test est positif si on note une diminution de la PAP moyenne de plus de 10 mm Hg pour atteindre une valeur < 40 mm Hg.

Les épreuves fonctionnelles ventilatoires

Elles mettent en évidence et de manière précoce un effet shunt avec $PaCO_2 + PaO_2 < 120$ mm Hg.

Une diminution du DLCO (< 55 %) avec normalité des volumes pulmonaires est très suggestive du diagnostic d'HTAP. La diffusion du mono oxyde de carbone (DLCO) peut être altérée 4 à 5 ans avant le diagnostic d'HTAP, alors que l'échocardiographie est encore normale.

TDM thoracique

Le scanner thoracique n'est ni un outil de dépistage ni de diagnostic de l'HTAP. Par contre, il est indispensable pour rechercher une pneumopathie interstitielle ou une maladie veino-occlusive associés.

Traitement

Les mesures générales:

- Réduction des activités physiques.
- Eviter les bains chauds.
- Arrêt du tabac.
- Digitalo-diurétiques (en cas d'oedèmes d'insuffisance cardiaque droite).
- Oxygénothérapie (en cas d'hypoxie).
- Anticoagulants.
- Le séjour en altitude doit être limitée à 800 m.
- La vaccination est conseillée contre la grippe et le pneumocoque.
- La grossesse est déconseillée.

Les vasodilatateurs:

Le tableau ci-dessous montre les différentes classes de vasodilatateurs ayant l'indication dans le traitement de l'HTAP. Quelque soit le traitement, celui-ci doit être précoce bien avant que l'HTAP ne soit fixée au stade de prolifération. Bien suivi, ce traitement améliore la survie des malades et agit favorablement sur le périmètre de marche et les paramètres hémodynamiques. Il faudra souligner que les Inhibiteurs calciques (Diltiazem, Nifédipine), les seuls disponibles au Maroc, sont des traitements d'appoint car peu de malades sont répondeurs (répondeurs NO < 1 %).

	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1	Voie du monoxyde d'azote	Analogues de la prostacycline PgI_2
Mécanisme d'action	Blocage des récepteurs de l'endothéline ET_A et ET_B à la surface des cellules endothéliales	Inhibition de la phosphodiésterase de type 5 par la voie du monoxyde d'azote	Action vasodilatatrice de la prostacycline
Effet	Inhibe la vasoconstriction et la prolifération	Vasodilatation et anti-prolifération	Vasodilatation et anti-prolifération

A- Analogues de la Prostacycline:

- Epoprosténol (Flolan ®):
 - Traitement de référence.
 - IV continue (cathéter de la veine sous clavière avec pompe).
 - AMM: Dyspnée classe III et VI.
- Trépostinil (Remodulin ®):
 - Voie sous cutanée continue (mini pompe).
 - AMM: Dyspnée classe III.
- Béraprost (Beradrak ®):
 - Voie orale (4 prises/jour).
 - Effet transitoire (3 à 6 mois).
 - AMM: Dyspnée classe II et III.
- Iloprost (Ventavis ®):
 - Aérosol (6 à 12 inhalations/jour).
 - AMM: Dyspnée classe III.

B- Antagonistes des récepteurs de l'endotholine:

- Bosentan (Tracleer®):
 - Voie orale (2 prises/jour).
 - AMM: Dyspnée classe III.
- Ambrisentan (Volibris®)
 - Inhibiteurs sélectifs du récepteur ETA
 - Voie orale (1 prise/ jour)
 - AMM: Dyspnée classe III.
- Sitaxentan (Thelin®)
 - Inhibiteurs sélectifs du récepteur ETA
 - Voie orale (1 prise/ jour)
 - AMM: Dyspnée classe III.
 -

C- Inhibiteurs de Phosphodiésterases type 5:

- Sildénafil (Revatio®).
 - Voie orale (3 prises/ jour)
 - AMM: Dyspnée classe II et III.
- Tadalafil (Adcirca®)
 - Voie orale (2 prises/ jour)
 - AMM: Dyspnée classe II et III.

Conclusion

Les manifestations cliniques de l'HTAP sont non spécifiques. L'essoufflement à l'effort est le symptôme le plus courant. Lorsque le diagnostic d'HTAP est suspecté, une échocardiographie doit être réalisée. Les patients ayant une sclérodermie doivent bénéficier d'une échocardiographie systématique annuelle même en l'absence de tout symptôme clinique évocateur d'HTAP. Les patients ayant une autre connectivite doivent être dépistés par échocardiographie uniquement s'ils ont des symptômes cliniques évoquant une HTAP.