Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 31 Janvier 2023

Nouvelle définition de (et nouvelles options thérapeutiques pour) l'hypertension pulmonaire

Dr Frédéric Lador

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, sa prévalence est autour de 1%. Le syndrome hémodynamique dans le contexte d'autres maladies reste fréquent (hypertension pulmonaire, HP).

Quelle que soit la cause, un risque d'insuffisance ou de défaillance cardiaque est associé.

<u>Un peu d'histoire</u>

La première description histopathologique de l'HP est faite par E. von Romberg en 1891.
A l'époque, on ne connaissait pas l'hémodynamique. W. Forssmann invente le cathétérisme cardiaque droit en 1929, pour lequel il reçoit par la suite un prix Nobel en 1956.

Paul Wood, cardiologue de génie, introduit la médecine moderne à l'hémodynamique… Il décède en 1962, d'un trouble malin du rythme cardiaque, peu après l'arrivée des défibrillateurs automatiques… et de la mise sur le marché de l'aminorex, un coupe-faim de la famille des amphétamines qui provoque une épidémie d'hypertensions pulmonaires.

<u>Evolution des définitions</u>

Cette épidémie génère la première définition de l'HP en 1973: mPAP > 25 mmhg.

En 2008, l'HP est définie comme précapillaire si la mPAP ≥ 25 mmHg **et** que la pression capillaire pulmonaire ≤ 15 mmHg. l'HP est post-capillaire si la PCP est > 15mmHg.

Le gradient transpulmonaire (mPAP-PCP) permet de classer l'HP en passive (GTP ≤ 12 mmHg) ou réactive (GTP >12 mmHg).

En 2013, la notion de résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est introduite pour l'HP pré-capillaire (>3 unités de Wood), ainsi que le gradient diastolo-capillaire pour définir si l'HP post-capillaire est isolée ou combinée (pré et post-capillaire).
En 2018, le seuil pour l'HP est abaissé à >20 mmHg, et les critères pré/post-capillaires sont redéfinis.

En réalité, la mPAP de la population générale est proche de 14 mmHg, pour des résistances pulmonaires proches de 1 UW. Le seuil qui définit la maladie est très éloigné de la norme, et a peu de sens épidémiologique.

Nouvelles Définitions

Définition	Caractéristiques hémodynamiques
Hypertension pulmonaire	mPAP > 20 mmHg
HP Pré-capillaire	mPAP > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP post-capillaire Isolée *Les résistances sont dans les normes*	mPAP > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP post-capillaire Combinée *Les résistances sont élevées*	mPAP > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP d'effort	relation entre mPAP et débit cardiaque > 3 mmHg/L/min.

Cela ramène aux études de Paul Wood et d'autres, qui montrent chez le sujet sain la légère baisse des résistances pulmonaires à l'effort, quel que soit le débit cardiaque.
C'est une capacité extraordinaire du lit vasculaire pulmonaire de se distendre à l'effort.

Aux HUG, le test hémodynamique invasif d'effort permet de différencier les patients..

Classification clinique des causes

- Rares:
  - Idiopathique/congénitale: Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
  - HP multifactorielles: hématologiques, systémiques…
  - Obstruction artérielle pulmonaire: thromboembolique (CTEPH), autres
- Fréquentes: pneumopathies hypoxémiantes → BPCO, fibrose…
- Très fréquentes: cardiopathies gauches → HP post-capillaires isolées ou combinées

l'HTAP est une maladie héritable. Les mutations concernées ne sont plus énumérées dans sa classification car devenues trop nombreuses. La première était liée à la superfamille du TGF β, causant un épaississement des parois vasculaires

La population touchée change
L'âge moyen, depuis les premiers registres en 1973, est passé de 36 à 60 ans, reflétant l'utilisation d'aminorex de l'époque, le vieillissement de la population et l'attention grandissante envers les maladies vasculaires pulmonaires.

La résistance vasculaire pulmonaire passe de 12.5 UW en 2007 à 8.5 UW en 2015. Les patients sont peut-être moins malades, détectés plus tôt et avec plus de co-morbidités.

Prise en charge des patients

- Volémie, Rythme, Hématose: Les diurétiques sont très efficaces et peu chers
- Réhabilitation pulmonaire
- Traitement spécifique: très coûteux, passer par les diurétiques en premier

L' epoprostenol IV, encore utilisé maintenant, était le seul traitement disponible dans les années 90. Depuis, une dizaine de molécules sont disponibles, visant trois voies principales: Endothéline, NO, prostacycline.

Le pronostic était de 50% de survie à 2 ans, il est maintenant à 60% de survie à 5 ans.

Risque de mortalité

Il faut évaluer le risque de mortalité au moment du diagnostic. Les déterminants du pronostic sont divisible en 4 groupes:

- signes cliniques d'IC droite, syncope, dyspnée
- Réponse à l'effort: marche 6 min, test d'effort
- Biomarqueur: NT-proBNP
- Imagerie: Echocardiographie, IRM cardiaque, etude hémodynamique

NB: la valeur de pression pulmonaire ne change pas le risque de mortalité!

Traitement

Evaluation initiale:

- Risque bas/intermédiaire: Antagoniste du récepteur de l'endothéline (ERA) **+** PDE5i
- Risque élevé: ERA + PDE5i + analogue de la prostacycline (PCA) (iv ou sc)

Evaluation à 3-6 mois: grandement simplifiée en 2022, l'évaluation secondaire du risque de mortalité a comme déterminants: classe fonctionnelle de dyspnée, test de marche 6 min et le pro-BNP.

- Risque bas: continuer traitement initial
- Intermédiaire bas: ajouter agoniste récepteur prostacycline (PRA) ou échanger PDE5i pour sGCs, Stimulateur de la Guanylate cyclase soluble
- Intermédiaire haut/haut: ajouter PCA ou discuter d'un projet de transplantation

Lors de comorbidité, proposer une monothérapie initialement: ERA ou PDE5i, et suivre de près avec un traitement individualisé.

Vous trouverez ICI les guidelines 2022 qui sont la source pour la prise en charge.

Nouvelles cibles thérapeuthiques potentielles

Inhibiteurs de la tyrosine kinase: Certains pensent que c'est une cause, alors que certaines molécules comme l'imatinib semblaient prometteuses, malheureusement trop d'EI graves.

Sotatercept: bio-thérapie, bloqueur de la voie du TGF β (limite la prolifération) et activant le BMPR2 (augmente l'anti-prolifération), permettant d'équilibrer la production de l'endothélium pulmonaire.

L'étude de phase 2 (2021) comprend 100 patients, la plupart sous trithérapie, montre près d'⅓ de réduction de la résistance par rapport au placebo. l'étude d'extension confirme cela après 18 mois de traitement.

L'étude de phase 3 (STELLAR), dont l'orateur fait partie, sera présentée vendredi par Merck.

Le critère de jugement primaire, soit la distance de marche à 6 min, est atteint. Huit des neuf critères de jugements secondaires sont atteints, dont le critère biologique. Celui qui manque concerne l'impact cognitif et émotionnel.

L'orateur nous raconte la naissance de sa fille

Questions

Qu'en est-il des SGLTi? La cardiopathie gauche est cause d'HTAP dans 80% des cas, parfois de façon insidieuse…la dysfonction droite peut parfois influer sur la dysfonction gauche, mais la place de ces molécules n'est pas encore déterminée.

Sotatercept est-il un espoir pour les patients avec une HTAP combinée? Oui!
Et si ce n'est pas celui-ci, il y a de nombreux autres traitements en cours de développement.

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch