

Hypertension artérielle pulmonaire



Qu'est-ce que l'hypertension artérielle pulmonaire?

Le corps humain comporte deux grands circuits de vaisseaux sanguins qui transportent le sang en provenance de et vers les deux parties du cœur: le cœur droit et le cœur gauche. Le ventricule gauche du cœur pompe le sang en retour des poumons, où il a été réoxygéné, pour le renvoyer dans les artères qui irriguent le corps entier; ce premier circuit constitue ce qu'on appelle la grande circulation, ou encore circulation systémique ou générale. Le ventricule droit pompe le sang veineux en retour de la circulation systémique et le chasse dans les artères pulmonaires pour y être rechargé en oxygène; ce deuxième circuit est la petite circulation, ou circulation pulmonaire. Dans le poumon et les artères pulmonaires, la pression sanguine normale est nettement inférieure à la pression qui règne dans la circulation systémique (cette dernière étant la pression artérielle que l'on mesure habituellement). Dans l'ensemble, tandis que la pression artérielle systémique normale est de l'ordre de 120/80 mmHg, la pression artérielle pulmonaire n'est que de 25/15 mmHg. Lorsque la pression pulmonaire s'avère supérieure à la normale, on parle d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, les vaisseaux sanguins qui irriguent le poumon ne peuvent transporter le sang en quantité suffisante, de sorte que la pression augmente, sauf dans l'HTAP par élévation du débit sanguin pulmonaire, qui peut intervenir lors de certaines cardiopathies congénitales avec shunt de type gauche-droit. En raison de modifications structurales de la paroi des artères pulmonaires (augmentation des résistances), le travail cardiaque augmente en intensité, le cœur essayant de "forcer le passage" du débit sanguin dans les vaisseaux. Si cette hypertension doit se prolonger, le cœur peut finir par faiblir et la quantité de sang transitant par le poumon pour s'y recharger en oxygène diminue à son tour. Dès lors, le moindre effort physique engendre fatigue et essoufflement. Les contraintes qui s'exercent sur le cœur entraînent une augmentation du volume des ventricules (hypertrophie ventriculaire) et finalement, l'accumulation de liquide dans le foie et les tissus, par exemple dans les membres inférieurs.

L'hypertension artérielle pulmonaire peut être la conséquence de pathologies cardiaques et pulmonaires comme la bronchopneumopathie obstructive ou l'emphysème, l'insuffisance ventriculaire gauche ou l'embolie pulmonaire (migration d'un thrombus – ou caillot sanguin – provenant généralement du réseau veineux profond des membres inférieurs qui oblitère les artères pulmonaires). Lorsque l'HTAP est due à une maladie sous-jacente, elle est dite "secondaire".

L'HTAP est définie par une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique supérieure à 30 mmHg ou à une PAP moyenne supérieure à 20 mmHg secondaire à une pathologie pulmonaire ou cardiaque. En l'absence d'atteinte cardiaque et/ou pulmonaire ou d'autres maladies sous-jacentes, l'hypertension pulmonaire est dite "primitive" ou "idiopathique". Si l'on sait que l'oblitération des artères pulmonaires est due à l'accumulation de cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, on en connaît mal la cause profonde.

Qui est atteint de l'hypertension artérielle pulmonaire?

On estime qu'environ 100 000 personnes souffrent d'hypertension artérielle pulmonaire dans le monde. L'appartenance ethnique est indifférente. L'HTAP frappe avec une plus grande fréquence la femme en âge de procréer et l'enfant. Le rapport femmes/hommes est de l'ordre de 6/1; toutefois les raisons de cette prédisposition féminine demeurent obscures. En Europe, l'HTAP primitive est responsable d'environ 200 décès par an et son incidence annuelle est de l'ordre de 3 cas pour un million d'habitants.

L'incidence et la prévalence de l'HTAP secondaire sont considérablement plus élevées. D'une manière générale, la fréquence de l'HTAP secondaire va en s'accroissant. Dans un récent rapport de surveillance, le CDC américain (*Centres for Disease Control and Prevention*) a souligné le fait que l'hypertension artérielle pulmonaire ne doit plus être considérée comme une maladie rare, mais davantage comme une maladie chronique émergente.

Quels sont les traitements existants?

Le traitement de l'HTAP implique la prise en charge des causes sous-jacentes, en utilisant l'oxygénothérapie pour augmenter la saturation du sang en oxygène, les diurétiques pour éliminer les oedèmes dans l'organisme, les anticoagulants pour prévenir l'embolie et les vasodilatateurs de la classe des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (de l'angiotensine). Ces médicaments augmentent le débit cardiaque et abaissent la pression artérielle pulmonaire, entraînant ainsi une diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Ils améliorent en outre la qualité de vie et la survie des patients. Les glycosides cardiotoniques sont surtout administrés dans le cadre de la prévention et du traitement des arythmies supraventriculaires.

La prostacycline (ou époprosténol) en intraveineux ou en sous-cutané est utilisée dans les cas sévères; il s'agit d'un dérivé d'une prostaglandine doté de propriétés vasodilatatrices (systémiques et pulmonaires) et anticoagulantes. Il existe également un analogue de la prostacycline par voie inhalée.

Depuis peu, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de médicaments, appelés antagonistes des récepteurs de l'endothéline, qui ont pour effet de modérer ou de bloquer la surproduction d'endothéline. L'endothéline (ET) est un puissant médiateur de la vasoconstriction et du développement des fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire. Il existe deux types de récepteurs à l'endothéline, les récepteurs ET A et les récepteurs

L'hypertension artérielle pulmonaire se manifeste lorsque les vaisseaux sanguins qui irriguent les poumons n'y apportent pas suffisamment de sang, augmentant ainsi la pression pulmonaire. Grâce aux nouveaux traitements, les chances de survie sont meilleures aujourd'hui qu'il y a seulement cinq ans. Les recherches se poursuivent pour mieux comprendre cette maladie.



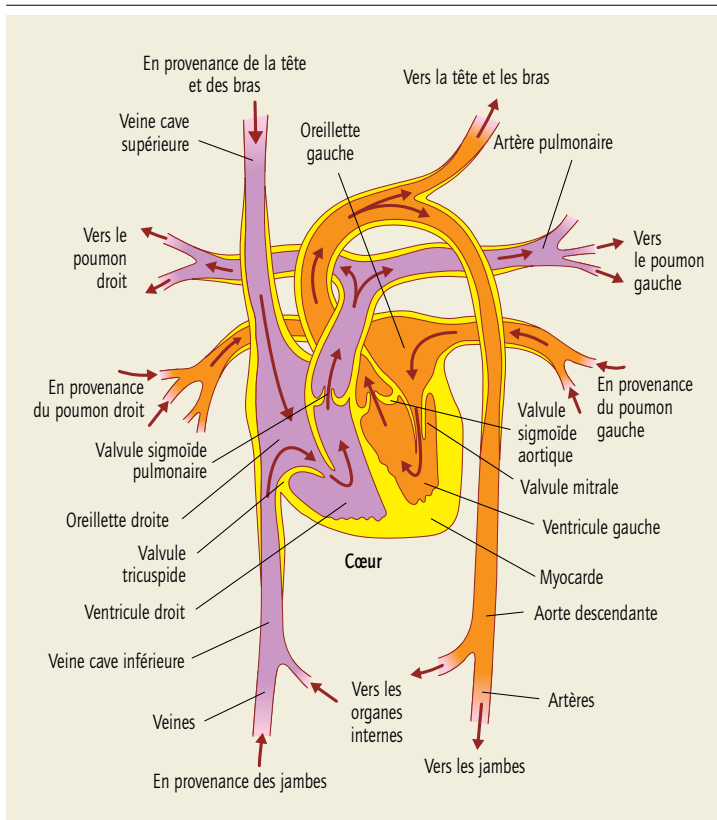


Schéma des cavités cardiaques représentant les principales artères et veines, les valvules et la direction empruntée par le flux sanguin. Le sang désoxygéné est représenté en violet et le sang oxygéné est représenté en orange. Ces deux types de sang ne se mélangent pas : ce qui montre que le cœur est constitué de deux pompes séparées qui fonctionnent ensemble.

Malgré les progrès accomplis dans les différentes voies thérapeutiques, l'HTAP demeure malheureusement aujourd'hui incurable.

Une atmosphère pauvre en oxygène aggrave l'hypertension artérielle pulmonaire. C'est pourquoi un apport complémentaire en oxygène (oxygénothérapie), même temporaire comme pendant un voyage en avion ou un séjour en altitude, est bénéfique pour les patients souffrant d'HTAP.

Enfin, la transplantation pulmonaire uni- ou bilatérale est une intervention devenue classique dans la prise en charge de l'HTAP primitive. En l'absence de transplantation, le décès survient dans la plupart des cas deux à cinq ans après le diagnostic de la maladie. La greffe peut également être envisagée dans l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire sévère en cas d'échec du traitement de la pathologie sous-jacente.

Quels sont les traitements en développement ?

Les chercheurs continuent d'explorer la piste des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. De nouvelles molécules pourraient se révéler efficaces non seulement dans l'hypertension artérielle pulmonaire, mais également dans le traitement de diverses maladies où la régulation de la vasoconstriction est essentielle. Une molécule faisant actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III est considérée comme étant 6 500 fois plus sélective pour les récepteurs ET A que pour les récepteurs ET B. D'autres études sont en cours de réalisation pour déterminer si l'association d'un analogue de la prostacycline et d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline obtient de meilleurs résultats cliniques.

La recherche a également révélé que les médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE-5) interagissent avec les récepteurs qui influent sur le débit sanguin pulmonaire. Aux États-Unis, la FDA examine actuellement la demande d'agrément d'une de ces molécules dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. L'EMA (Agence européenne d'évaluation des médicaments) a accordé à cette même molécule le statut de médicament orphelin dans l'indication d'hypertension artérielle pulmonaire.

Un autre médicament expérimental par voie inhalée, développé à partir du peptide intestinal vasoactif, vient d'entrer en phase II des essais cliniques dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. La molécule est un peptide de 28 acides aminés qui appartient à la super-famille glucagon-GRF-sécrétine (GRF: *growth-hormone-releasing factor*, facteur de libération de l'hormone de croissance) et qui influe sur de nombreux aspects de la biologie pulmonaire. L'EMA lui a accordé le statut de médicament orphelin dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

On a pu établir l'origine génétique de la forme familiale de l'HTAP primitive; celle-ci est due à des mutations du gène *BMPR2*, lequel code un récepteur de type II au TGF- β (TGF pour *transforming growth factor* – facteur de croissance transformant) qui est situé à la surface des fibres musculaires lisses et se lie aux molécules de la famille du facteur de croissance tumorale β (tumour growth factor beta, TGF- β). Cette fixation déclenche au sein de la cellule une série de réactions biochimiques qui finissent par altérer le comportement de la fibre musculaire lisse. Les mutations stoppent ce processus. Cette découverte ouvre la voie au diagnostic génétique et offre une cible potentielle au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive familiale.

Pour 50 % des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, la survie est en moyenne de 5 ans à compter du diagnostic. Il s'agit là d'une amélioration car si l'on regarde seulement cinq ans en arrière, 50 % des patients ne survivaient pas au-delà de deux à trois ans. Avec le développement de nouvelles thérapeutiques et une meilleure compréhension de la maladie grâce à une recherche permanente, le pronostic de cette maladie ne peut que continuer d'évoluer dans la bonne direction.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat