

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Pierrick Bedouch, Sébastien Chanoine, Matthieu Roustit, Claire Chapuis, Christophe Pison, David Montani

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	495	Conseils au patient	
Critères de choix thérapeutique	501	et/ou éducation thérapeutique	516
Optimisation thérapeutique	504		

POINTS CLÉS

L'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, idiopathique ou héritable, parfois liée à d'autres pathologies, ou induite par des médicaments. Elle est caractérisée par une élévation de la PAPm ≥ 25 mmHg au repos mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit, et une augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite.

Les objectifs du traitement sont d'améliorer la survie, la qualité de vie, les symptômes, les capacités à l'effort et l'hémodynamique. Le traitement spécifique médicamenteux est choisi en fonction du niveau de risque du patient (faible, intermédiaire ou haut risque) établi à partir de paramètres cliniques prédictifs du pronostic. Une association de médicaments de mécanismes d'action différents dans le but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, appelée « traitement combiné », est d'emblée proposée aux patients à haut risque. Les patients présentant un risque faible ou intermédiaire peuvent être traités par un traitement oral seul ou combiné. L'initiation d'un traitement combiné séquentiel (adjonction d'un nouveau traitement) est envisagée en cas d'échec du précédent traitement. Un traitement par anticoagulant et par diurétique est très fréquemment associé chez tous les patients. La transplantation pulmonaire constitue l'ultime recours lorsque le traitement médical ne suffit pas.

En pratique, la prévention des effets iatrogènes des médicaments spécifiques de l'HTAP repose sur un équilibre entre la recherche d'efficacité clinique optimale et la maîtrise des effets indésirables dont certains sont transitoires alors que d'autres peuvent nécessiter l'arrêt du traitement (ex. hépatotoxicité des antagonistes des récepteurs de l'endothéline), d'où une surveillance biologique régulière.

De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent modifier l'effet des médicaments de l'HTAP. L'obtention d'une contraception efficace (ex. dispositif intra-utérin hormonal) est indispensable chez la femme en âge de procréer du fait du risque d'aggravation de l'HTAP en cas de grossesse.

Le suivi du patient par un centre de référence ou compétence est très important. Des règles hygiénodététiques telles que la restriction hydrosodée et l'adaptation de l'exercice physique à ses capacités respiratoires et à la dyspnée sont recommandées. Le patient doit recevoir une éducation thérapeutique orientée sur les traitements spécifiques.

Généralités

Épidémiologie

L'hypertension pulmonaire (HTP) est un état hémodynamique et physiopathologique caractérisé par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit. L'HTP peut être présente dans des situations cliniques multiples, qui ont été classifiées dans cinq cadres nosologiques avec des caractéristiques spécifiques mises à jour lors du 5^e congrès mondial sur l'HTP à Nice en 2013 et précisées dans les recommandations 2015 de l'European Respiratory Society et de l'European Society of Cardiology (tableau 29.1) :

- hypertension artérielle pulmonaire (HTAP; groupe 1), incluant la maladie pulmonaire veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (groupe 1') et l'HTP persistante du nouveau-né (groupe 1'');
- HTP due aux cardiopathies gauches (groupe 2);

Tableau 29.1 Définition hémodynamique de l'hypertension pulmonaire (HTP) et groupes cliniques.

Définition	Caractéristiques	Groupe clinique (selon la classification clinique des HTP)
HTP	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Tous
HTP précapillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAPO $\leq$ 15 mmHg	1. HTAP 3. HTP dues aux maladies respiratoires 4. HTP de la maladie thromboembolique chronique 5. HTP de mécanisme non clair ou multifactoriel
HTP post-capillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAPO $>$ 15 mmHg	2. HTP dues aux cardiopathies gauches 5. HTP de mécanisme non clair ou multifactoriel
HTP post-capillaire isolée	Gradient de pression diastolique $<$ 7 mmHg et/ou RVP $\leq$ 3 Woods	
HTP combinée (pré et post-capillaire)	Gradient de pression diastolique $\geq$ 7 mmHg et/ou RVP $>$ 3 Woods	

Toutes les mesures sont réalisées au repos ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; Qc : débit cardiaque ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire.
D'après les recommandations conjointes des sociétés européennes de cardiologie et pneumologie ESC/ERS (2015) [1].

- l'HTP due aux maladies respiratoires et/ou à une hypoxie (groupe 3) ;
- l'HTP thromboembolique chronique et les autres obstructions artérielles pulmonaires (groupe 4) ;
- l'HTP de mécanisme non clair ou multifactoriel (groupe 5).

Ce chapitre porte essentiellement sur les HTAP de groupe 1 car il s'agit du principal groupe clinique ayant un traitement spécifique et un algorithme de traitement fondé sur des preuves, à l'exception toutefois de l'apparition récente du riociguat indiqué dans le groupe 4.

L'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. Cette maladie peut survenir de façon sporadique (HTAP idiopathique), dans un contexte familial (HTAP héritable), compliquer l'évolution de certaines pathologies (connectivites, cardiopathie congénitale, hypertension portale, infection par le VIH) ou être induite par des médicaments et des toxiques (prise d'anorexigènes principalement).

Les données issues des récents registres évaluent une épidémiologie de l'HTAP [1]. La prévalence de l'HTAP a été ainsi estimée à 15 cas/million d'habitants chez l'adulte. L'incidence de l'HTAP est estimée à 2,4 cas/million de la population adulte/an [2]. En Europe, la prévalence de l'HTAP est estimée à 15–60 sujets/million d'habitants et son incidence à 5–10 cas/million population adulte/an [3]. Les données issues du registre français montrent un taux

de 39,2 % de patients pour l'HTAP idiopathique et 3,9 % d'HTAP héritable [2]. Dans le sous-groupe des HTAP associées, 15,3 % présentaient une connectivite, 11,3 % avaient une cardiopathie congénitale, 10,4 % avaient une hypertension portale, 9,5 % avaient une HTAP induite par anorexigène et 6,2 % présentaient une infection par le VIH. Les données les plus récentes du registre national de l'HTAP (décembre 2015) rapportent un total de 5 223 patients atteints d'HTAP identifiés [4]. En France, le centre de référence des hypertensions pulmonaires sévères (service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP-HP) assure la coordination du réseau français de l'HTAP qui est composé de 23 centres de compétences en France métropolitaine et DOM-TOM (Réunion et Martinique) [5], faisant de la France un leader dans ce domaine.

Physiopathologie en lien avec la thérapeutique

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et encore partiellement méconnue. Elle fait intervenir des anomalies fonctionnelles et structurales des artères pulmonaires, conduisant à une obstruction vasculaire elle-même à l'origine de l'augmentation des résistances vasculaires. Il en résulte une augmentation de la post-charge du ventricule droit qui, à terme, conduit à une insuffisance cardiaque droite.

Le remodelage vasculaire est marqué par la prolifération de cellules musculaires lisses et de fibroblastes au niveau de la média et de l'intima et la prolifération des cellules endothéliales. La physiopathologie de l'HTAP est également caractérisée par une prolifération des cellules endothéliales. La dysfonction endothéliale est au premier plan, avec un déséquilibre entre une production insuffisante de molécules vasodilatatrices (notamment le monoxyde d'azote et la prostacycline) et une production excessive de vasoconstricteurs tels que l'endothéline ; les voies de ses médiateurs représentent aujourd'hui les principales cibles pharmacologiques des traitements spécifiques de l'HTAP.

Certaines HTAP peuvent être consécutives à la prise de médicaments. Les plus connus sont les anorexigènes amphétaminiques, à l'origine d'une véritable épidémie d'HTAP ayant conduit à leur retrait du marché en 1997 (fenfluramine [Pondéral®], dexfenfluramine [Isoméride®]) et plus récemment en France pour le benfluorex [Médiateur®] [6]. Le mécanisme toxique met en jeu une interaction complexe et spécifique avec les actions de la sérotonine au niveau du tissu artériel pulmonaire. Ainsi, il est nécessaire d'interroger le patient sur l'éventuelle prise antérieure de ces médicaments pour lesquels l'imputabilité a été prouvée. De même, les professionnels de santé, notamment le pharmacien, doivent être particulièrement attentifs à la prise de médicaments dont l'imputabilité est jugée probable (ex. amphétamines, L-tryptophane, méthamphétamines, etc.) ou possible (ex. cocaïne, chimiothérapies anticancéreuses, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, pergolide), voire d'autres médicaments ayant une action sur la régulation du système sérotoninergique. La prise d'inhibiteurs des tyrosines-kinases est également de plus en plus responsable d'HTAP, en particulier le dasatinib qui est considéré comme un facteur de risque certain de survenue

de la maladie [7]. Récemment, un risque potentiel lié à la prise d'alemtuzumab, médicament indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et la sclérose en plaques rémittente, a été suggéré [8].

Une classe médicamenteuse largement utilisée chez les patients atteints de pathologie cardiaque ou vasculaire est à éviter chez les patients HTAP, il s'agit des bêtabloquants. Une étude réalisée chez des patients atteints d'HTAP associée à une hypertension portale a montré une amélioration de la capacité fonctionnelle à l'arrêt des bêtabloquants [9]. Les effets vasculaires des bêtabloquants ne sont pas encore totalement élucidés. Il a été montré que l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques chez l'animal était associée à une relaxation des artères pulmonaires médiée par le monoxyde d'azote endothélial. Ainsi, les bêtabloquants pourraient théoriquement s'opposer à un tel effet bénéfique dans l'HTAP. Des données contradictoires concernant l'utilisation des bêtabloquants dans l'HTAP émergent mais, à ce jour, il reste recommandé de suspendre un traitement par bêtabloquants chez les patients atteints d'HTAP.

Aspects cliniques et séméiologiques succincts

L'HTAP étant une maladie rare, son diagnostic n'est pas aisé et doit être évoqué devant une dyspnée d'effort inexpliquée, une syncope, des douleurs angineuses et/ou une limitation progressive de la capacité d'exercice, en particulier chez les patients sans facteurs de risque apparents, sans symptômes ou signes de maladies cardiovasculaires et respiratoires communes. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs de risque et/ou des maladies listées dans le groupe HTAP.

La détection de l'HTAP repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler (ETT) effectuée en cas de suspicion clinique d'HTAP, ou dans le cadre d'un dépistage chez les patients symptomatiques ou chez les patients asymptomatiques à risque (individus avec une mutation BMPR2 connue, parents au premier degré d'un patient atteint d'HTAP héritable, sclérodermie, cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit, hypertension portale). L'ETT permet l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à partir de la mesure de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide [10]. En cas de détection d'une HTAP par l'échographie cardiaque, il est nécessaire d'effectuer un cathétérisme cardiaque droit qui est le seul examen permettant de confirmer le diagnostic et de déterminer son mécanisme (pré ou post-capillaire).

Le diagnostic d'HTAP repose sur la mise en évidence d'une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg avec une pression d'occlusion (PAPO) inférieure ou égale à 15 mmHg (cf. tableau 29.1).

L'évaluation de la sévérité des patients présentant une HTAP a lieu dans la démarche diagnostique et la prise de décision thérapeutique. Elle a pour but d'évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie, mais également de collecter les éléments pronostiques. Elle repose donc sur les étapes suivantes :

- l'interrogatoire (antécédents de malaises ou syncopes, de poussée d'insuffisance cardiaque droite) ;

- l'évaluation de la tolérance à l'effort par la classe fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé et le test de marche de 6 minutes. La classification NYHA de la dyspnée, fondée sur des paramètres cliniques, est une donnée pronostique importante chez les patients ayant une HTAP (tableau 29.2). Des données plus objectives comme le test de marche de 6 minutes (TM6) permettent de mieux évaluer la réponse fonctionnelle au traitement. Le TM6 correspond à un exercice simple, dépourvu de risque, ne nécessitant pas d'équipement particulier et très reproductible. L'objectif fixé aux patients est de parcourir la plus grande distance en 6 minutes en gérant eux-mêmes leur effort. Il est clairement établi que dans l'HTAP idiopathique, la distance parcourue en 6 minutes constitue un facteur pronostique indépendant ;
- les données hémodynamiques collectées lors du cathétérisme cardiaque droit (en particulier la pression auriculaire droite, l'index cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires, la saturation veineuse en oxygène). Lors de la première évaluation, il est indispensable de réaliser un test de vasodilatation en aigu (NO inhalé) pendant le cathétérisme cardiaque droit afin d'identifier les patients « répondeurs » qui peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques (< 10 % des HTAP idiopathiques) ;
- certains paramètres échocardiographiques qui permettent d'évaluer la fonction ventriculaire droite et donnent des indices pronostiques ;
- le dosage plasmatique du *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ou du NT-proBNP.

Tableau 29.2 Classification fonctionnelle de l'hypertension pulmonaire modifiée à partir de la classification fonctionnelle NYHA/OMS 1998.

Classe I	Patients ayant une hypertension pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. L'activité physique habituelle n'entraîne pas de dyspnée ou d'asthénie excessive, de douleur thoracique ou de sensations lipothymiques.
Classe II	Patients ayant une hypertension pulmonaire entraînant une limitation légère de l'activité physique. Ils n'ont pas de symptômes au repos. L'activité physique habituelle entraîne une dyspnée ou une asthénie excessive, une douleur thoracique ou des sensations lipothymiques.
Classe III	Patients ayant une hypertension pulmonaire entraînant une limitation marquée de l'activité physique. Ils n'ont pas de symptômes au repos. Une activité inférieure à l'activité habituelle entraîne une dyspnée ou une asthénie excessive, une douleur thoracique ou des sensations lipothymiques.
Classe IV	Patients ayant une hypertension pulmonaire avec une incapacité à mener à bien une activité physique sans avoir de symptômes. Ces patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une asthénie peuvent même être présentes au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

D'après les recommandations conjointes des sociétés européennes de cardiologie et pneumologie ESC/ERS (2015) [1].

L'HTAP est une maladie grave, évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite et le décès en l'absence de traitement. Dans une étude déjà ancienne, les taux de survie des patients non traités par des médicaments spécifiques de l'HTAP (anticoagulants, diurétiques, oxygène) à 1, 2, 3 et 5 ans étaient de 58, 43, 33 et 28 % respectivement [11]. Les objectifs du traitement vont être d'améliorer la survie, la qualité de vie, les symptômes et les capacités à l'effort, ainsi que l'hémodynamique.

Médicaments utilisés

Classification

Médicaments spécifiques

Depuis le début des années 2000, un nombre important de nouvelles molécules ont transformé la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il existe aujourd'hui cinq classes de médicaments spécifiquement indiqués dans l'HTAP, ciblant les trois voies physiopathologiques de la maladie : les analogues de la prostacycline, les agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP), les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et les stimulateurs directs de la guanylate-cyclase soluble (sGC) (tableau 29.3).

Médicaments non spécifiques

D'autres médicaments, non spécifiques, sont également utilisés, comme les inhibiteurs calciques (réservés à certains patients) ou les anticoagulants oraux. Bien que le mécanisme d'action des bêtabloquants puisse être intéressant dans le traitement de la dysfonction ventriculaire survenant

au cours de l'HTAP, leur utilisation reste encore non recommandée dans cette maladie [12]. Des études, prenant en compte les spécificités de chaque bêtabloquant, sont nécessaires pour définir la balance bénéfice/risque de ces médicaments dans la prise en charge de l'HTAP.

Mécanisme d'action

Anomalies de la vascularisation pulmonaire dans l'HTAP

L'HTAP est caractérisée par des anomalies fonctionnelles et structurales de la vascularisation pulmonaire. La réactivité vasculaire des artères pulmonaires résulte d'un équilibre entre substances vasodilatatrices, dont les principales sont le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline ou l'*Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor* (EDHF), et vasoconstrictrices, avec notamment l'endothéline (ET-1) ou le thromboxane A2.

Une diminution de la production endothéliale de NO et une augmentation de l'expression et de l'activité de la phosphodiesterase de type 5 dans les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires ont été mises en évidence dans l'HTAP. En effet, le NO est produit par l'endothélium à partir de la L-arginine. Son action vasodilatatrice résulte de l'activation de la guanylate-cyclase soluble, qui stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), lui-même responsable de la relaxation des muscles lisses périvasculaires. Le GMPc est hydrolysé en GMP par des phosphodiesterases, et notamment la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Les inhibiteurs de la PDE5 sont donc à l'origine d'une accumulation de GMPc responsable d'une vasodilatation accrue.

Tableau 29.3 Médicaments spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire actuellement disponibles en France (juillet 2017).

DCI	Nom commercial	Forme	Posologie habituelle
Analogues de la prostacycline			
Époprosténol	Flolan®, Veletri® 0,5 et 1,5 mg et génériques	Poudre et solvant pour solution injectable	Dose d'entretien : 16 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Iloprost	Ventavis® 10 µg/mL	Solution pour inhalation par nébuliseur	Dose d'entretien : 5 µg 6 à 9 fois/j
Tréprostinil	Remodulin® 1, 2,5, 5 et 10 mg/mL	Solution pour perfusion SC	Dose d'entretien : 26-42 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)			
Sélexipag	Uptravi® 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 et 1600 µg	Comprimés pelliculés	Dose d'entretien : 1 600 µg 2 fois/j selon tolérance
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline			
Bosentan	Tracleer® 32 mg, 62,5 mg et 125 mg et génériques en cours de commercialisation	Comprimés dispersibles (32 mg) ou pelliculés (62,5 et 125 mg)	Dose d'entretien : adulte = 125 mg 2 fois/j, enfant > 2 ans = 2 mg/kg 2 fois/j
Ambrisentan	Volibris® 5 et 10 mg	Comprimés pelliculés	5 mg/j en une prise
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5			
Sildénafil	Revatio® 20 mg	Comprimés pelliculés	20 mg 3 fois/j
Tadalafil	Adcirca® 20 mg	Comprimés pelliculés	40 mg/j en une prise
Stimulateurs directs de la guanylate-cyclase soluble (sGC)			
Riociguat	Adempas® 0,5, 1, 1,5, 2 et 2,5 mg	Comprimés pelliculés	2,5 mg 3 fois/j

La prostacycline (ou prostaglandine I_2 , PGI_2) est un éicosanoïde produit par l'endothélium, qui a un effet antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur en activant les récepteurs IP plaquettaires et des cellules musculaires lisses, respectivement. Dans l'HTAP, un déséquilibre entre production de prostacycline (diminuée) et production de thromboxane A₂ (augmentée) a été mis en évidence [13].

L'ET-1 est un peptide produit par les cellules endothéliales, qui agit comme un vasoconstricteur puissant en activant deux sous-types de récepteurs (ET_A et ET_B) présents au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. La présence de récepteurs ET_B au niveau endothélial est quant à elle responsable des effets vasodilatateur et antiprolifératif de l'endothéline, de par la libération de NO et de PGI_2 . L'ET-1, retrouvée en concentration importante au niveau des artères pulmonaires, semble être un acteur majeur de la physiopathologie de l'HTAP. Une augmentation des taux circulants d'ET-1 a été décrite chez les patients ayant une HTAP, et cette concentration semble être corrélée aux résistances vasculaires pulmonaires.

Les médicaments spécifiques de l'HTAP disponibles actuellement agissent au niveau de ces trois voies physiopathologiques (fig. 29.1).

Analogues de la prostacycline

Le chef de file des analogues de la prostacycline, l'époprosténol, fut le premier médicament dit « spécifique » de l'HTAP. On dispose aujourd'hui de trois molécules, qui diffèrent notamment par leur demi-vie et leur voie d'administration (cf. tableau 29.3) [14].

L'époprosténol (Flolan® ou génériques) est un analogue synthétique de la prostacycline endogène. Utilisé depuis plus de 20 ans dans l'HTAP, il demeure à ce jour le seul traitement ayant montré une diminution de la mortalité chez les patients traités. La demi-vie d'élimination très courte (de 3 à 6 minutes) du médicament est néanmoins un inconvénient majeur, qui impose une administration intraveineuse continue de l'époprosténol à l'aide d'une pompe *via* un cathéter central sous-clavier tunnalisé (cf. *infra* Administration intraveineuse de l'époprosténol). Une nouvelle formulation thermostable a récemment eu l'AMM en France (Veletri®). Ce médicament hybride de Flolan® et ses génériques (modification du pH et de l'agent tampon) permet une amélioration de la qualité de vie des patients en raison de ses modalités d'administration (changement de cassette 1 fois/j).

Le tréprostinil (Remodulin®) est un analogue de la prostacycline dont la demi-vie d'élimination est allongée (3 à 5 heures). Bien que de nombreuses voies d'administration aient été évaluées ou sont en cours d'évaluation, seule l'administration sous-cutanée continue est recommandée en France. Cette voie d'administration a pour principal inconvénient d'induire des douleurs au point d'injection (cf. *infra* Effets indésirables spécifiques des médicaments).

Enfin, l'iloprost utilisé par voie inhalée (Ventavis®) a montré une amélioration fonctionnelle et des paramètres hémodynamiques. Néanmoins la durée d'action limitée du médicament (30 à 60 minutes) impose un schéma thérapeutique contraignant de 6 à 9 inhalations/j. L'iloprost est également disponible en solution pour voie IV (Ilomedine®), mais

cette forme est réservée à d'autres indications, notamment le traitement curatif des ulcères digitaux évolutifs associés au phénomène de Raynaud.

Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)

Le sélexipag (Uptravi®) est le premier agoniste sélectif oral du récepteur IP non prostanoïde, et donc structuellement distinct de la prostacycline et de ses analogues. Ceci lui confère une haute affinité pour le récepteur IP, et peu d'affinité pour les récepteurs EP1-4 ou DP1, ce qui permettrait de diminuer la survenue des effets indésirables communs aux analogues de la prostacycline. La stimulation du récepteur IP, seul récepteur de la prostacycline à effet relaxant exprimé dans les artères pulmonaires, entraîne une vasodilatation ainsi qu'un effet antiprolifératif et antifibrotique. Après son absorption (biodisponibilité : 49 %), le sélexipag est rapidement métabolisé en son métabolite actif (ACT-333679, également appelé MRE-269). Son métabolite actif est 37 fois plus puissant que le sélexipag et a une demi-vie d'élimination de 8–14 heures, permettant une administration 2 fois/j.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Ce sont les premiers traitements spécifiques oraux à avoir obtenu une AMM dans l'HTAP, avec la mise sur le marché au début des années 2000 du bosentan (Tracleer®), également indiqué dans la prévention des récurrences d'ulcérations digitales dans la sclérodémie systémique.

Le bosentan est un antagoniste compétitif qui se lie avec une forte affinité aux deux isoformes de récepteurs de l'endothéline-1 (ET_A et ET_B). Après administration orale, le bosentan est modérément absorbé, avec une biodisponibilité chez le sujet sain d'environ 50 % [15]. Le métabolisme hépatique du bosentan et l'excrétion biliaire de ses métabolites représentent la principale voie d'élimination du médicament. Le bosentan est métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450 (CYP), pour conduire à la formation de trois métabolites, dont le principal (Ro 48-5033, métabolite actif) est issu de la biotransformation par les CYP2C9 et CYP3A4. Le bosentan est également un inducteur modéré de ces deux isoformes. Par ailleurs, il est inhibiteur de certains transporteurs hépatobiliaires situés au niveau de la membrane basolatérale (NTCP/SLC10A1 : Na^+ -Taurocholate Cotransporting Polypeptide) et, d'autre part, de la membrane canaliculaire (BSEP/ABCB11 : *Bile Salt Export Pump*) [16]. L'hépatotoxicité induite par le bosentan pourrait être due à l'accumulation d'acides biliaires dans l'hépatocyte résultant de l'inhibition de ces transporteurs.

L'ambrisentan (Volibris®) est un antagoniste sélectif des récepteurs ET_A , qui présente ainsi l'avantage théorique par rapport aux inhibiteurs mixtes de préserver l'effet vasodilatateur lié à l'activation des récepteurs ET_B endothéliaux, qui augmente la libération de NO et de prostacycline. Bien que métabolisé principalement par le CYP3A4 (et dans une moindre mesure les CYP3A5 et 2C19), l'ambrisentan n'exerce pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur ces isoformes. Par ailleurs, il n'inhibe pas les transporteurs NTCP ou BSEP. Ces propriétés pharmacocinétiques expliquent le nombre limité d'interactions médicamenteuses cliniquement

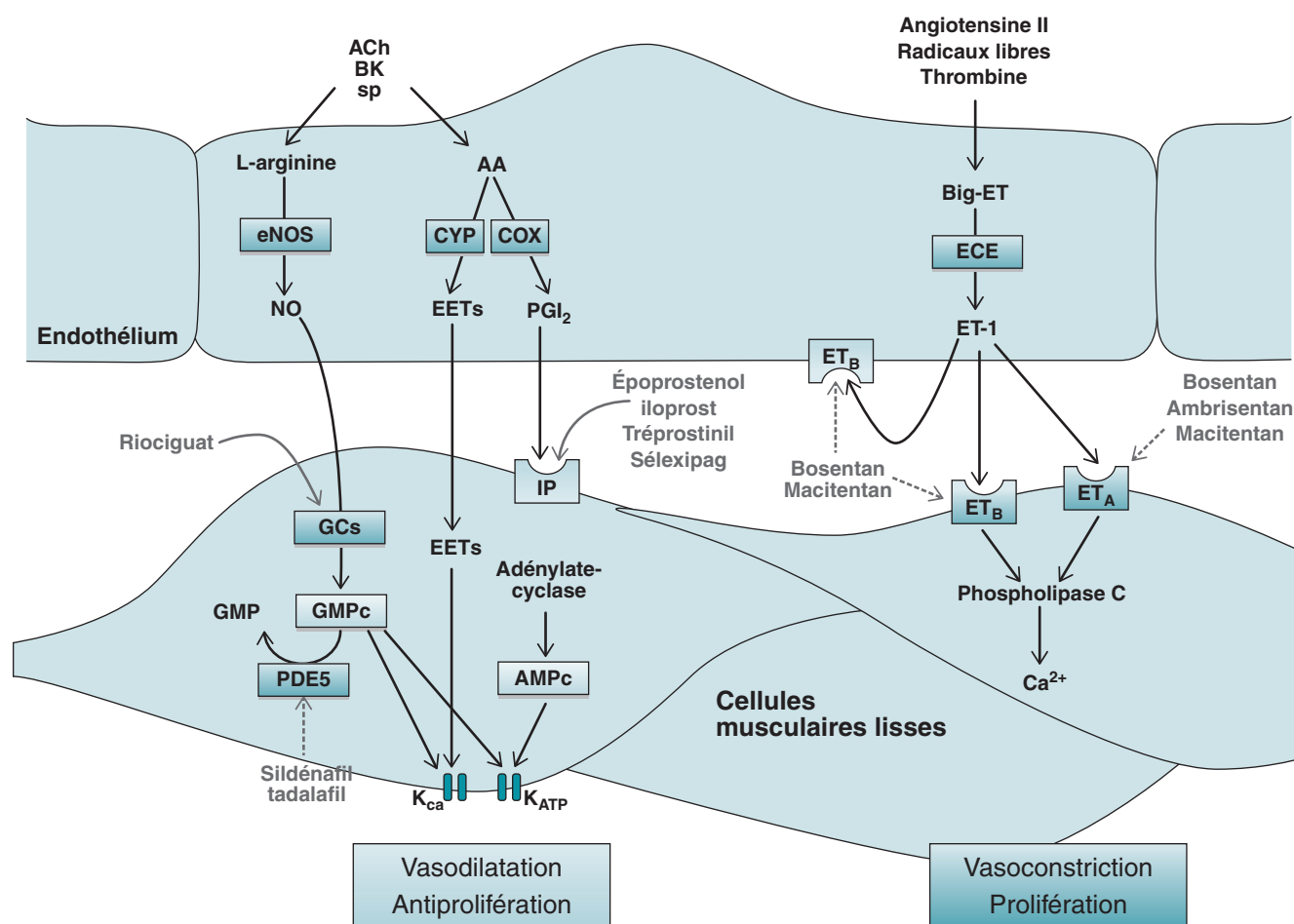


Fig. 29.1 Mécanismes d'action des médicaments spécifiques de l'HTAP.

significatives de l'ambrisentan et une meilleure tolérance hépatique que celle du bosentan.

Le macitentan (Opsumit®) est un inhibiteur mixte des récepteurs ET_A et ET_B , développé par modification de la structure du bosentan afin d'améliorer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Il a obtenu l'AMM selon la procédure européenne centralisée en 2013 mais n'est pas encore commercialisé en France au 1^{er} juillet 2017. Le macitentan est le seul médicament spécifique de l'HTAP par voie orale ayant montré une réduction significative de la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'HTAP dans l'étude SERAPHIN [17]. Il expose aux effets indésirables connus des antagonistes des récepteurs de l'endothéline et est impliqué dans des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques *via* l'isoenzyme CYP3A4. Notons enfin que le sitaxentan, un autre antagoniste ET_A , a été retiré du marché fin 2010 suite à des effets indésirables hépatiques mortels.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Le sildénafil (Revatio®) et le tadalafil (Adcirca®) sont les deux inhibiteurs de la PDE5 actuellement indiqués dans la

prise en charge de l'HTAP. Outre leur effet vasculaire, ils augmentent la contractilité myocardique droite par la présence de PDE5 au niveau du ventricule droit. Il en résulte un effet inotrope positif et une diminution de la post-charge, augmentant ainsi le débit cardiaque droit [18].

Le sildénafil est principalement éliminé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9, en un métabolite actif. Le tadalafil est lui aussi métabolisé en grande partie par le CYP3A4, en un conjugué inactif. Ces propriétés pharmacocinétiques expliquent notamment l'augmentation de la clairance du sildénafil et de son métabolite actif, ainsi que celle du tadalafil, en cas de coadministration avec le bosentan (*cf. infra* Associations médicamenteuses à proscrire).

Stimulateurs directs de la guanylate-cyclase soluble

Le riociguat (Adempas®) est le premier stimulateur direct de la sGC. Il permet de rétablir la voie NO-sGC-GMPc par un mode d'action double. Il sensibilise la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC et stimule directement la sGC indépendamment du NO. Il potentialise donc la voie

NO-sGC-GMPc en augmentant la production du GMPc, ce qui induit une vasodilatation ainsi que des effets antiprolifératifs et antifibrotiques. Outre son indication dans l'HTAP, le riociguat est le seul médicament actuellement autorisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire chronique thromboembolique pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ou pour lesquels l'hypertension persiste ou réapparaît après le traitement chirurgical. Le riociguat est transformé en métabolites actifs et inactifs par les CYP1A1, 3A4, 3A5 et 2J2. Le riociguat et son principal métabolite actif sont des inhibiteurs puissants du CYP1A1 *in vitro*. Il existe donc un risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par ce cytochrome, comme l'erlotinib ou le granisétron.

Médicaments en développement

D'autres médicaments ciblant d'autres voies physiopathologiques de l'HTAP sont en cours d'étude, comme les médicaments agissant sur la dysfonction mitochondriale (ex. bardoxolone), sur l'inflammation et la dysfonction immunitaire (ex. rituximab, tocilizumab, ubénimex), sur le déficit ferrique (administration intraveineuse de fer) et sur le stress oxydatif (ex. diméthyl fumarate) [14]. Les premiers résultats de ces études sont attendus fin 2017.

Critères de choix thérapeutique

Le traitement des patients présentant une HTAP ne peut être considéré comme une simple prescription de médicaments [19]. Il est caractérisé par une stratégie complexe, qui inclut une évaluation de la sévérité de la maladie, des mesures générales et des traitements symptomatiques, l'évaluation de la vasoréactivité, l'estimation de l'efficacité et l'association de différents médicaments ainsi que des interventions. L'expérience du prescripteur est essentielle. C'est une des raisons pour lesquelles la décision de traitement doit être prise au sein du centre de référence ou au sein des centres de compétence par des médecins experts. En effet, les médicaments spécifiques de l'HTAP ont le statut de médicament orphelin au sens du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999. À ce titre, «la prise en charge de ces médicaments est subordonnée à la validation de la prescription initiale par le centre de référence de la maladie pour le traitement de laquelle la prescription est envisagée, lorsqu'il existe, ou par l'un des centres de compétence qui lui sont rattachés». De plus, les médicaments spécifiques de l'HTAP font l'objet d'une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes (pneumologie, cardiologie, médecine interne dans l'HTAP) et sont disponibles uniquement par le biais des pharmacies hospitalières dans le cadre de la rétrocession aux patients ambulatoires. Ces médicaments ont un coût important pouvant atteindre plusieurs dizaines de milliers d'euros par an et par malade pour les analogues de la prostacycline et le sélexipag. L'HAS a diffusé des recommandations en 2007, dont la version actualisée en 2010 [20] reprend les recommandations pour le diagnostic

et le traitement de l'HTAP définies de façon conjointe par les sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie (ESC/ERS) [1].

La figure 29.2 résume l'algorithme de traitement proposé par les sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie.

Mesures générales

Activité physique

Les patients souffrant d'une HTAP ont un réseau artériel pulmonaire restreint du fait du remodelage intense des artères pulmonaires de petit calibre. Dans ces conditions, une élévation du débit cardiaque au cours de l'exercice peut aggraver considérablement l'hypertension pulmonaire et provoquer une syncope, voire une mort subite. Les activités physiques doivent donc être réduites. Néanmoins, une sédentarité excessive peut être aussi délétère. Cette recommandation doit donc être adaptée à l'intensité des symptômes.

Anesthésie

Les anesthésies générales ne sont réalisées qu'en cas d'absolue nécessité, autant que possible avec l'aide d'une équipe spécialisée.

Altitude

Les séjours en altitude (au-delà de 800 m) peuvent être à l'origine d'une majoration de l'HTAP par vasoconstriction hypoxique. Par conséquent, l'exposition prolongée à une altitude supérieure à 1 000 m est fortement déconseillée. Il est classiquement recommandé aux patients vivant en altitude d'envisager un déménagement pour vivre en deçà de 800 m d'altitude. L'équipe pluridisciplinaire du centre de compétence accompagnera le patient dans sa prise de décision car cela constitue un changement de mode de vie majeur.

Contraception

La grossesse est formellement contre-indiquée du fait du risque vital pour la mère et l'enfant, justifiant une méthode efficace de contraception chez les femmes en âge de procréer. De plus, certains traitements médicamenteux de l'HTAP (antagoniste des récepteurs de l'endothéline, antivitamines K) sont tératogènes. La méthode contraceptive doit être discutée au cas par cas avec la patiente, l'équipe multidisciplinaire HTAP du centre de référence/compétence et un gynécologue-obstétricien [21]. Les contraceptifs oraux sont théoriquement contre-indiqués du fait de l'état prothrombotique qu'ils induisent et du risque d'interactions médicamenteuses observé avec certains médicaments spécifiques de l'HTAP (ex. risque de diminution de l'efficacité du contraceptif). La contraception consiste classiquement en la mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU) à la progestérone, limitant le risque d'hémorragies par allongement de la durée des règles et augmentation de leur abondance observé avec le DIU au cuivre en cas de traitement anticoagulant. Cette méthode de contraception par DIU à la progestérone

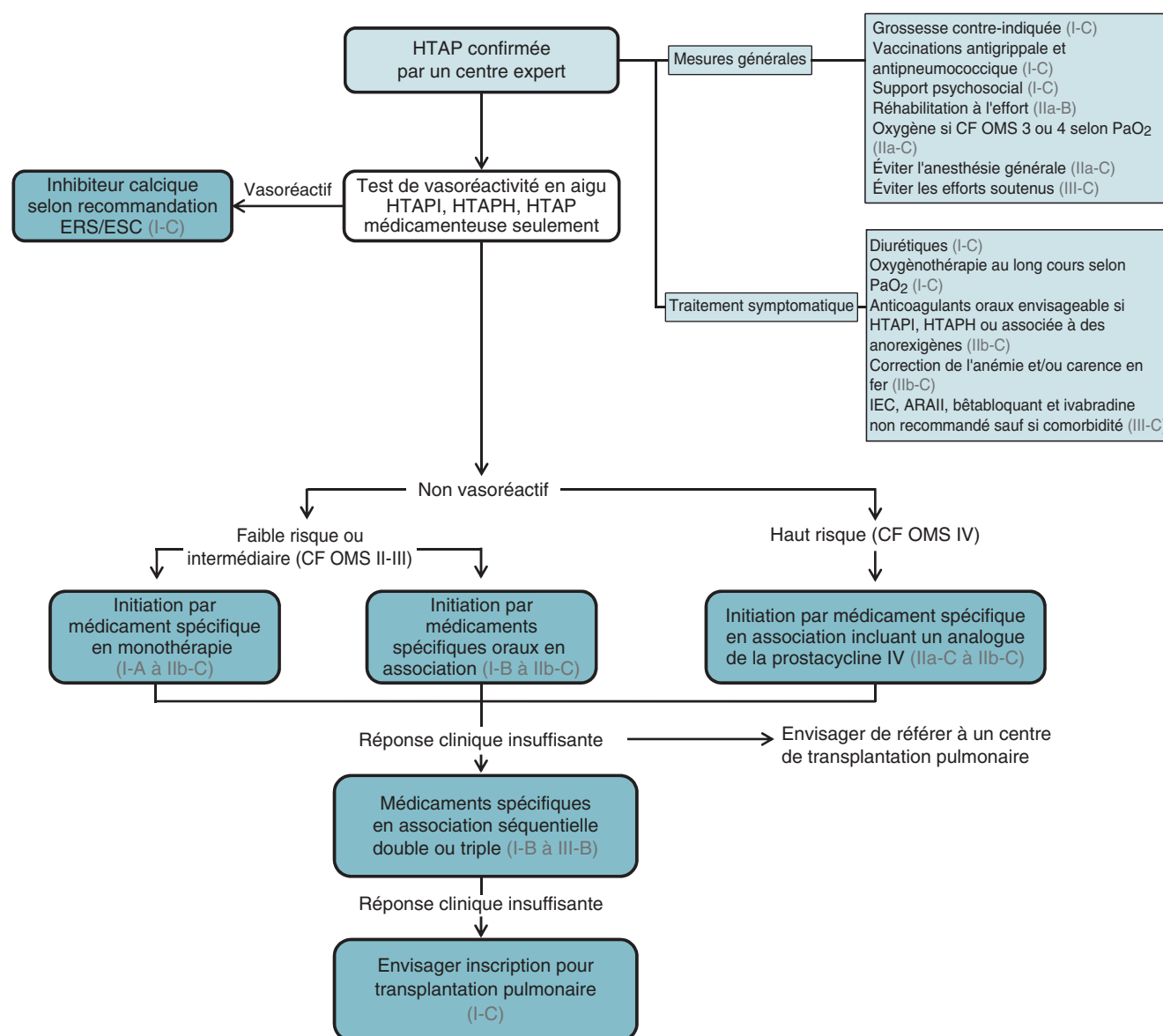


Fig. 29.2 Conduite du traitement de l'HTAP (patients du groupe 1) en 2015 basée sur les preuves selon les conclusions du 5^e Congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire, Nice, février 2013.

HTAPI : HTAP idiopathique ; HTAPH : HTAP héritable ; CF OMS : classe fonctionnelle de l'Organisation mondiale de la santé.

Niveau de recommandation : I = preuve et/ou consensus sur le bénéfice, l'intérêt et l'efficacité du traitement ou de la procédure ; II = preuves discutées et/ou opinions divergentes sur l'intérêt/l'efficacité du traitement ou de la procédure ; IIa = preuves/opinions en faveur de l'intérêt/l'efficacité ; IIb = intérêt/efficacité moins clairement établis par les preuves/opinions ; III = preuve et/ou consensus que le traitement ou la procédure ne présente pas de bénéfice ou d'intérêt et peut présenter des risques.

Niveau de preuve : A = résultats dérivés de plusieurs essais cliniques randomisés ou méta-analyses ; B = résultats dérivés d'un seul essai clinique randomisé ou d'études non randomisées sur de grandes populations ; C = consensus d'avis d'experts et/ou études de faibles populations, études rétrospectives, registres.

D'après les recommandations ESC/ERS (2015) [1].

présente de nombreux avantages : efficacité, simplicité, observance, peu de contre-indications et interactions, utilisation possible chez la femme nullipare et remboursement.

Traitements médicamenteux spécifiques

Le traitement spécifique médicamenteux mis en place est choisi en fonction du niveau de risque du patient (faible,

intermédiaire ou élevé) établi à partir de paramètres cliniques prédictifs du pronostic [1]. Une approche multidimensionnelle et l'utilisation de calculateurs de risque sont également recommandées. L'objectif du traitement de l'HTAP est d'obtenir et de maintenir un faible risque pronostique pour les patients.

Une association de médicaments de mécanismes d'action différents dans le but de potentialiser leurs effets et

ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, appelée « traitement combiné », est d'emblée proposée aux patients à haut risque. Idéalement, cette association inclut l'utilisation d'analogues de la prostacycline par voie intraveineuse. Les patients présentant un risque faible ou intermédiaire peuvent être traités soit par un traitement oral seul ou combiné. L'initiation d'un traitement combiné séquentiel (adjonction d'un nouveau traitement) sera envisagée en cas d'échec du précédent traitement. Les données de la littérature suggèrent que toutes les combinaisons ne présentent pas la même efficacité et peuvent présenter certaines spécificités. Le choix doit donc être réalisé en fonction des dernières études réalisées.

L'utilisation des inhibiteurs calciques constitue un cas particulier. En effet, la vasoconstriction constitue la cause principale de l'HTAP seulement chez une minorité de patients (environ 7 à 10 %) qu'il est indispensable d'identifier car l'administration au long cours d'inhibiteurs calciques améliore significativement leur qualité de vie et leur survie (« répondeurs »). Les patients suivant ce traitement peuvent être identifiés par la réalisation d'un test de vasodilatation par inhalation de NO lors du cathétérisme droit. Ces patients répondeurs aux inhibiteurs calciques présentent une forme particulière de la maladie et il est essentiel de les identifier car leur réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP est incertaine. Les inhibiteurs calciques utilisés au long cours chez les patients répondeurs sont le diltiazem, la nifédipine ou l'amlodipine à posologie élevée (ex. diltiazem, 360–720 mg/j ; nifédipine, 80–180 mg/j).

Traitements médicamenteux non spécifiques

Traitement anticoagulant

Des études anciennes réalisées avant l'utilisation de traitements spécifiques de l'HTAP ont montré une diminution de la mortalité des patients souffrant d'HTAP idiopathique traités par anticoagulants (probablement par la réduction des phénomènes de thrombose *in situ*). Leur intérêt a également été montré pour l'HTAP héritable et l'HTAP due aux anorexigènes, mais reste moins clair pour l'HTAP associée [1]. Le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant n'a jamais été évalué dans les autres formes d'HTAP, néanmoins il est généralement proposé en l'absence de contre-indication (cirrhose, risque hémorragique élevé, antécédents d'hémoptysie).

Les données plus récentes issues des registres montrent que le bénéfice de l'anticoagulation n'est pas évident dans toutes les formes d'HTAP et que leur sécurité reste à démontrer, notamment dans l'HTAP associée à la sclérodermie. De nombreuses questions pertinentes restent en suspens sur la justification du traitement anticoagulant en l'absence d'études cliniques randomisées. Lorsqu'il est utilisé, le traitement anticoagulant repose principalement sur l'utilisation d'antivitamines K, avec un objectif d'*International Normalized Ratio* (INR) entre 1,5 et 2,5 (sauf en cas de risque thromboembolique majeur nécessitant un INR entre 2 et 3). La place des anticoagulants oraux

directs n'a pas été étudiée dans le traitement de l'HTAP mais présente un risque potentiel d'interaction médicamenteuse [22].

Traitement diurétique

Prescrit en association avec le régime pauvre en sel, il permet 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 droites mesurées lors des bilans hémodynamiques ou estimées sur des paramètres échocardiographiques. En général, un diurétique de l'anse comme le furosémide est utilisé, et peut être associé à de la spironolactone.

Digitaliques

Ils peuvent être prescrits en cas de fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique mais leur utilisation doit être prudente, en particulier dans les formes sévères d'HTAP avec hypoxémie ou en cas d'altération de la fonction rénale.

Traitements non médicamenteux

Oxygénothérapie au long cours

Elle est prescrite le plus souvent lorsqu'il existe une hypoxémie importante ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), l'objectif étant principalement symptomatique.

Atrioseptostomie

Elle consiste à réaliser une ouverture dans le septum interauriculaire par voie endovasculaire de manière à faire diminuer les pressions droites et améliorer le remplissage du ventricule gauche, et dès lors le débit cardiaque. Cette procédure nécessite une technique parfaite en raison d'une mortalité élevée au décours immédiat de ce geste. Il ne doit donc être réalisé que dans des centres spécialisés. L'atrioseptostomie constitue probablement une alternative intéressante pour les HTAP sévères, en particulier si les patients sont sur liste de transplantation pulmonaire et continuent de se dégrader malgré un traitement médical maximal. Elle n'est toutefois pas effectuée en routine en France.

Transplantation

La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère insuffisamment améliorée par un traitement médical maximal. On privilégie actuellement la réalisation de transplantations doubles mono-pulmonaires ou cardio-pulmonaires. L'indication d'une transplantation est posée systématiquement par le centre de référence national et/ou les centres de compétence, et est réalisée par une équipe de transplantation cardiothoracique spécialisée.

Prévention

Les vaccinations antigrippale et antipneumococcique sont recommandées.

Prise en charge thérapeutique de l'HTAP chez l'enfant

Elle repose sur l'utilisation hors AMM des médicaments approuvés chez l'adulte. Tracleer® (bosentan) et Revatio® (sildénafil) possèdent l'AMM pédiatrique (respectivement enfants > 10 kg et patients âgés de 1 à 17 ans) avec une forme galénique adaptée en comprimés de Tracleer® à 32 mg et suspension buvable de Revatio® à 10 mg/mL. Le monoxyde d'azote inhalé (vasodilatateur pulmonaire sélectif) peut aussi être utilisé comme traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.

Optimisation thérapeutique

Optimisation posologique

Posologies

Traitements médicamenteux spécifiques

Les posologies des traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP sont indiquées dans le tableau 29.3. À noter que certains traitements nécessitent une augmentation progressive de la posologie en début de traitement en raison soit des effets vasculaires (analogues de la prostacycline), soit de la toxicité potentielle (bosentan et hépatotoxicité). Des variations par rapport aux recommandations de l'AMM peuvent être observées en pratique lorsqu'elles sont justifiées par la réponse clinique et la tolérance.

Époprosténol

Le débit de perfusion d'époprosténol doit être ajusté sous contrôle médical et l'initiation se fait à l'hôpital dans un service avec possibilité d'assurer des soins de réanimation 24 h/24 pendant plusieurs jours.

Dose initiale

La perfusion intraveineuse est débutée à raison de 1 ng/kg/min puis augmentée par paliers de 1 ng/kg/min toutes les 12 à 24 heures selon la tolérance, jusqu'à une posologie de 10 ng/kg/min. La posologie est ensuite augmentée de 1 ng/kg/min tous les 15 jours jusqu'à la dose de 16 ng/kg/min.

Ajustement des doses perfusées lors du traitement au long cours

Les posologies d'époprosténol sont augmentées en fonction des récurrences ou des aggravations des symptômes de l'HTAP, sur l'objectivation d'une baisse de la tolérance à l'exercice sur les tests de marche (6 min) répétés et sur les paramètres hémodynamiques. Lorsque les signes d'HTAP se majorent, la dose perfusée est augmentée par paliers de 1 ng/kg/min en respectant des intervalles de temps suffisamment longs (1 à 4 semaines) pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Les débits de perfusion doivent être réévalués à intervalles réguliers. À titre indicatif, lors des essais cliniques, l'augmentation de la dose a été en moyenne de 1 ng/kg/min/mois, mais la variabilité était considérable. L'adaptation se fait surtout par modification de la vitesse de perfusion directement affichée sur l'écran de la pompe, il convient de vérifier la correspondance entre le débit et la dose en ng/kg/min (cf. *infra* Administration intraveineuse de l'époprosténol).

La survenue de signes cliniques témoignant d'un surdosage ou d'une élévation trop importante du débit cardiaque (dyspnée, fatigue, perte de poids, tachycardie, vomissements, etc.) peut obliger à réduire la posologie d'époprosténol perfusé. Ce phénomène disparaît parfois sans ajustement de posologie et il est souvent difficile de différencier ces symptômes de signes évoquant une insuffisance de traitement, d'où la nécessité d'une surveillance clinique et hémodynamique. La diminution de posologie doit se faire progressivement, par paliers de 2 ng/kg/min, toutes les 15 minutes ou plus, jusqu'à disparition des effets limitants en rapport avec la dose administrée. L'interruption brusque de la perfusion d'époprosténol ou une réduction importante et/ou brutale du débit de perfusion doit être évitée en raison du risque de survenue d'effet rebond pouvant menacer le pronostic vital.

Lors de la dispensation du médicament, le pharmacien doit vérifier attentivement la correspondance entre les dosages utilisés (1,5 ou 0,5 mg), le nombre de flacons utilisés pour préparer chaque cassette et la posologie en ng/kg/min précisée sur l'ordonnance par le prescripteur.

Tréprostinil

Les modalités d'ajustement de la posologie sont comparables au mode opératoire décrit ci-dessus pour l'époprosténol. Le débit de perfusion de tréprostinil doit être ajusté sous contrôle médical et l'initiation se fait à l'hôpital dans un service avec possibilité d'assurer des soins de réanimation 24 h/24.

Dose initiale

Le débit de perfusion sous-cutanée préconisé pour l'instauration du traitement est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée, le débit de perfusion doit être réduit à 0,625 ng/kg/min.

Ajustement de la posologie

Le débit de la perfusion est augmenté sous surveillance médicale, par paliers de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les 4 premières semaines de traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine. La posologie est ajustée individuellement et sous contrôle médical de façon à atteindre au long cours la dose assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour le patient.

Les effets indésirables tels que flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées sont en général dépendants de la dose de tréprostinil administrée. Ils peuvent disparaître avec la poursuite du traitement, mais s'ils persistent ou sont intolérables pour le patient, le débit de perfusion doit être réduit pour diminuer leur intensité.

Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les posologies moyennes atteintes ont été de 26 ng/kg/min après 12 mois de traitement, 36 ng/kg/min après 24 mois et 42 ng/kg/min après 48 mois.

Iloprost

L'initiation du traitement doit se faire sous la surveillance d'une équipe médicale spécialiste de l'HTAP en milieu hospitalier. La 1^{re} inhalation d'iloprost doit se faire avec une faible dose de 2,5 µg, suivie de 5 µg pour la 2^e inhala-

tion et les suivantes. La dose d'iloprost recommandée par voie inhalée est de 5 µg à répéter 6 à 9 fois/j, en fonction de l'effet clinique attendu et de la tolérance du patient (*cf. infra* Prévention de l'iatropathologie).

Relais entre différentes prostacyclines

Les modalités présentées ci-dessus concernent les patients non traités antérieurement par prostacycline. En pratique, il arrive qu'un patient change de traitement pour un autre analogue de la prostacycline. Dans ce cas, il convient de suivre un protocole précis validé par le centre de référence/compétence afin d'éviter un effet rebond.

Sélexipag

Le traitement doit être initié à une posologie de 200 µg 2 fois/j, en commençant le soir, puis augmenté chaque semaine par paliers de 200 µg 2 fois/j jusqu'à atteindre la posologie individuelle maximale tolérée sans dépasser 1 600 µg 2 fois/j. Des effets indésirables liés au mécanisme d'action du sélexipag (ex. céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs des extrémités, arthralgies, bouffées vasomotrices) peuvent apparaître au cours de la période d'augmentation de la posologie. Ces effets sont habituellement transitoires ou peuvent régresser avec un traitement symptomatique. Cependant, lorsque le patient atteint une posologie qu'il ne peut pas tolérer, le traitement doit être poursuivi à la dose du palier précédent qui sera considérée comme la posologie individuelle maximale tolérée.

Bosentan

Chez les adultes, le traitement est initié à la posologie de 62,5 mg 2 fois/j pendant 4 semaines, augmentée ensuite jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg 2 fois/j. La tolérance à l'effort de certains patients répondant insuffisamment à la dose de 125 mg 2 fois/j peut parfois être légèrement améliorée après augmentation de la posologie à 250 mg 2 fois/j. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée doit alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), chez l'insuffisant rénal ou chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Malgré l'absence d'étude contrôlée bien conduite permettant d'établir la dose optimale d'entretien chez les enfants âgés de 2 ans ou plus, il est recommandé une posologie de 2 mg/kg 2 fois/j au vu des résultats des études pharmacocinétiques réalisées au sein de cette population.

Ambrisentan

La posologie est de 5 mg en une administration quotidienne. Il n'est pas nécessaire d'initier le traitement à faible dose, 5 mg/j correspondant à la posologie d'entretien recommandée. Toutefois, il est possible d'utiliser une posologie de 10 mg/j en une prise chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III, permettant d'obtenir une efficacité supplémentaire sur les symptômes mais avec une augmentation des

œdèmes périphériques. De même, le traitement des patients atteints d'HTAP associée à une collagénose systémique peut nécessiter une posologie quotidienne de 10 mg pour l'obtention d'une efficacité optimale. Dans ces situations, la dose de 5 mg doit être bien tolérée avant d'envisager une augmentation de la dose de ce médicament à 10 mg.

Sildénafil

La posologie recommandée est de 20 mg 3 fois/j. Du fait d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter les taux plasmatiques de sildénafil, il est possible de prescrire 20 mg 2 fois/j dans certaines situations. Bien que l'AMM ne prévoit pas de posologie supérieure, il est fréquent en pratique de recourir à des doses de 40 mg voire 80 mg 3 fois/j qui correspondent à des posologies ayant été évaluées dans les essais cliniques [1]. D'une façon générale, toute adaptation de la posologie n'est envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque et la réponse clinique. Chez l'enfant, la posologie est diminuée à 10 mg 3 fois/j en cas de poids corporel ≤ 20 kg.

Tadalafil

La posologie recommandée est de 40 mg (2 fois 20 mg) en prise quotidienne. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 20 mg, 1 fois/j, est recommandée. Selon l'efficacité et la tolérance individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 40 mg 1 fois/j. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), une posologie initiale de 20 mg 1 fois/j est recommandée en raison de l'expérience clinique limitée.

Riociguat

La posologie initiale recommandée est de 1 mg 3 fois/j pendant 2 semaines. Elle est ensuite augmentée de 0,5 mg 3 fois/j toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre la posologie maximale de 2,5 mg 3 fois/j si la pression artérielle systolique est ≥ 95 mmHg et si le patient ne présente aucun symptôme d'hypotension, ni signe d'intolérance. La posologie de 1,5 mg 3 fois/j peut suffire pour obtenir une réponse adéquate chez certains patients. En cas de pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg et de symptômes d'hypotension, la posologie doit être réduite de 0,5 mg 3 fois/j.

Traitements médicamenteux non spécifiques

Les posologies classiquement observées dans les autres indications, notamment cardiologiques, sont retenues à l'exception des posologies des inhibiteurs calciques et des antivitaminés K.

Inhibiteurs calciques

Ils sont utilisés chez les patients répondeurs uniquement à posologie élevée, par exemple, diltiazem 240 à 720 mg/j ou nifédipine 120 à 240 mg/j pour les posologies d'entretien. L'initiation de ces traitements doit être effectuée à dose plus faible et une augmentation de la posologie doit être réalisée prudemment.

Antivitamines K

Leur utilisation a été jugée efficace pour des posologies permettant d'atteindre un objectif d'INR aux alentours de 2, soit une cible comprise entre 1,5 et 2,5 pour les patients ne présentant pas d'antécédents de maladie thromboembolique. Pour ces derniers, les cibles classiques d'INR sont recherchées (objectif 2,5 avec une cible d'INR entre 2 et 3).

Diurétiques

Ils sont toujours utilisés en cas d'œdème périphérique avec une posologie à adapter en fonction des symptômes. Leur utilisation à forte posologie nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale.

Adaptation posologique

En règle générale, l'adaptation posologique des médicaments spécifiques de l'HTAP repose sur la recherche d'une efficacité clinique optimale avec prise en compte de la tolérance du patient aux effets indésirables. Pour cette raison, il est classique en pratique clinique d'utiliser des posologies supérieures à celle préconisée initialement dans le dossier d'AMM de ces médicaments.

Bien que de nombreuses interactions médicamenteuses soient décrites pour les médicaments spécifiques de l'HTAP, il n'est pas recommandé de modifier la posologie des médicaments de l'HTAP pour gérer ces interactions. L'adaptation posologique concerne surtout les médicaments non spécifiques de l'HTAP comme les antivitamines K dont la posologie doit être adaptée selon l'INR en fonction des autres médicaments associés (ex. nécessité d'augmenter les doses d'antivitamine K en cas d'association au bosentan).

Règles spécifiques d'administration

Respect des horaires de prise Les médicaments spécifiques de l'HTAP par voie orale peuvent être administrés indifféremment avant, pendant ou après les repas, à l'exception du sélépapag qui doit être pris au cours du repas pour améliorer la tolérance. Le patient prenant du riociguat au cours de repas doit respecter cette modalité de prise, devant le risque potentiel d'hypotension en cas de prise en dehors du repas en raison de concentrations plasmatiques de riociguat plus élevées lors d'une prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas.

Le patient doit être sensibilisé à la nécessité de respecter des horaires de prises précis. Par exemple, pour le sildénafil (Revatio®), l'administration doit être réalisée toutes les 6 à 8 heures (ex. 7 h – 14 h – 22 h). Les 6 à 9 nébulisations quotidiennes d'iloprost (Ventavis®) sont réalisées environ toutes les 3 heures mais la règle est de commencer la 1^{re} nébulisation le plus tôt possible dans la journée et la dernière le plus tard possible afin de répartir au mieux les nébulisations.

Oubli d'une prise Pour les médicaments à prise unique (orale ou nébulisée), le patient doit prendre dès que possible la dose oubliée et continuer ensuite selon la posologie prescrite. Il ne doit pas prendre une dose double pour compenser celle oubliée.

Prévention de l'iatro-pathologie**Prévention des risques majeurs****Contre-indications****Grossesse et HTAP**

Comme mentionné précédemment (*cf. supra* Contraception), la grossesse chez les femmes atteintes d'HTAP est associée à une mortalité maternelle élevée, en raison des modifications hémodynamiques de la grossesse. L'accroissement du volume sanguin, du débit cardiaque et de la volémie est mal toléré du fait de la mauvaise compliance du réseau vasculaire pulmonaire. Par conséquent, la grossesse est contre-indiquée dans l'HTAP, et une méthode de contraception efficace doit être proposée aux femmes en âge de procréer [21]. Si une grossesse survient chez une patiente, une interruption médicale de grossesse doit être envisagée. Si celle-ci n'est pas souhaitée ou réalisable, le suivi de la grossesse devra être effectué dans un centre spécialisé avec prise en charge multidisciplinaire (obstétriciens, anesthésistes, spécialistes de l'HTAP, etc.).

Analogues de la prostacycline

Les contre-indications de ces médicaments sont relatives et directement liées à leur mécanisme d'action. Ainsi, on contre-indique ces traitements chez les patients en cas :

- d'insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche;
- de pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de ce médicament sur les plaquettes (ulcères gastroduodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne);
- d'anomalies valvulaires congénitales ou acquises entraînant un retentissement significatif sur la fonction cardiaque indépendamment de l'hypertension artérielle pulmonaire elle-même;
- de cardiopathie ischémique sévère ou angor instable, infarctus du myocarde survenu dans les 6 derniers mois;
- d'insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement, arythmies sévères;
- d'événements cérébro-vasculaires (accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenus dans les 3 derniers mois.

Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)

Les contre-indications du sélépapag sont similaires à ceux des analogues de la prostacycline :

- coronaropathie sévère ou angor instable;
- infarctus du myocarde survenu au cours des 6 derniers mois;
- insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement;
- arythmie sévère;
- événements cérébro-vasculaires (accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenus au cours des 3 derniers mois;
- anomalies valvulaires congénitales ou acquises avec un retentissement cardiaque cliniquement significatif et non lié à l'hypertension pulmonaire.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

La principale contre-indication de ces médicaments concerne le risque d'atteintes hépatiques ayant conduit au

retrait du marché du sitaxentan (Thelin®) au niveau international en décembre 2010, après 3 ans de commercialisation en raison du décès de trois patients suite à une atteinte hépatique.

Ainsi, ces traitements sont contre-indiqués en cas :

- d'insuffisance hépatique modérée à sévère (avec ou sans cirrhose) correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh ;
- de taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant l'instauration du traitement.

L'ambrisentan est également contre-indiqué en cas de fibrose pulmonaire idiopathique.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Bien que l'HTAP soit une maladie rare, ces médicaments ont initialement été utilisés pour le traitement des troubles de l'érection et on dispose donc d'un recul important sur leur profil de toxicité. Les principales contre-indications sont en relation avec les effets vasodilatateurs et la toxicité oculaire de ces médicaments :

- association avec les produits dits « donneurs de monoxyde d'azote » ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit, en raison des effets hypotenseurs des nitrates ;
- infarctus du myocarde récent, durant les 90 jours suivant l'épisode aigu ;

- hypotension sévère (< 90/50 mmHg) pour le tadalafil ;
- perte de la vision d'un œil liée à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5.

Stimulateurs directs de la guanylate-cyclase soluble

Les principales contre-indications du riociguat sont :

- l'insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh classe C) ;
- une pression artérielle systolique < 95 mmHg à l'initiation du traitement ; hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique.

Associations médicamenteuses à proscrire

Le tableau 29.4 présente les interactions médicamenteuses décrites pour les médicaments spécifiques de l'HTAP [1, 23]. Pour résumer, les médicaments par administration orale sont les plus concernés par le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, principalement par des mécanismes pharmacocinétiques impliquant la métabolisation du médicament de l'HTAP ou de l'autre médicament. Quant aux analogues de la prostacycline, ils ne sont concernés que par de rares interactions médicamenteuses. Lors de l'analyse de la prescription, le pharmacien devra être particulièrement attentif aux changements récents de médicaments (ex. : switch d'un antagoniste des

Tableau 29.4 Interactions médicamenteuses des médicaments spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire.

DCI	Mécanisme de l'interaction	Médicament interagissant	Interaction et conduite à tenir
Analogues de la prostacycline			
Époprosténol	Addition d'effet pharmacologique	Diurétiques, antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs tels que les inhibiteurs calciques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	↑ du risque d'hypotension nécessitant une surveillance clinique
		Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, thrombolytiques, antithrombotiques, anagrélide ou AINS	↑ du risque hémorragique nécessitant une surveillance clinique (association déconseillée avec l'anagrélide et les antithrombotiques)
Iloprost	Addition d'effet pharmacologique	Diurétiques, agents antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs	↑ du risque d'hypotension nécessitant une surveillance clinique
		Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, thrombolytiques, antithrombotiques, anagrélide ou AINS	↑ du risque hémorragique nécessitant une surveillance clinique (association déconseillée avec l'anagrélide et les antithrombotiques)
Tréprostinil	Addition d'effet pharmacologique	Diurétiques, agents antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs	↑ du risque d'hypotension nécessitant une surveillance clinique
		Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, thrombolytiques, antithrombotiques, anagrélide, AINS ou agents dits « donneurs de monoxyde d'azote »	↑ du risque hémorragique nécessitant une surveillance clinique (association déconseillée avec l'anagrélide et les antithrombotiques)
	Compétition au niveau de la métabolisation (glycuroconjugaison)	Furosémide	La clairance plasmatique du tréprostinil peut être légèrement ↓ chez les patients traités par furosémide
	Substrat CYP2C8	Inducteurs et inhibiteurs du CYP2C8	Modification de l'exposition systémique pouvant nécessiter un ajustement de la posologie

(Suite)

Tableau 29.4 Suite.

DCI	Mécanisme de l'interaction	Médicament interagissant	Interaction et conduite à tenir
Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)			
Sélexipag	Substrat CYP2C8	Inducteurs et inhibiteurs du CYP2C8	↑ du taux du sélexipag et de son métabolite actif : – contre-indication de l'association avec les inhibiteurs puissants (ex. gemfibrozil) – adaptation de la posologie avec les inhibiteurs modérés (ex. clopidogrel) et les inducteurs (ex. rifampicine)
	Substrat UGT1A3 et UGT2B7	Inhibiteurs de l'UGT1A3 et UGT2B7	Risque de ↑ du taux du sélexipag et de son métabolite actif, surveillance recommandée
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline			
Bosentan	Inducteur CYP3A4	Sildénafil	↓ de 50 % des taux de sildénafil; ↑ de 50 % des taux de bosentan Ne nécessite pas d'adaptation posologique des 2 médicaments
		Ciclosporine	↓ de 50 % des taux de ciclosporine; ↑ d'un facteur 4 des taux de bosentan; association formellement contre-indiquée
		Érythromycine	↑ des taux de bosentan; ne nécessite pas d'adaptation posologique du bosentan en cas de traitement de courte durée
		Kétoconazole	↑ des taux de bosentan d'un facteur 2
	Substrat CYP3A4 + pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP)	Glibenclamide	↑ de l'incidence d'élévation des ASAT/ALAT; ↓ potentielle de l'effet hypoglycémiant du glibenclamide; association formellement contre-indiquée
	Substrat CYP3A4 et CYP2C9	Fluconazole, amiodarone	↑ considérable des taux de bosentan; association potentiellement contre-indiquée
	Inducteurs CYP3A4 et CYP2C9	Rifampicine, phénytoïne	↓ de 58 % des taux de bosentan, adaptation posologique à discuter
	Inducteurs CYP3A4 et CYP2C9	Contraceptifs œstroprogestatifs	↓ des taux de contraceptif avec risque d'inefficacité
		Inhibiteurs HMG CoA réductase	↓ de 50 % des taux de simvastatine; effet similaire probable avec l'atorvastatine; nécessité de monitorer les taux de cholestérol
		Warfarine	↑ du métabolisme de la warfarine, peut nécessiter une adaptation posologique de la warfarine Suivi renforcé de l'INR en début de traitement mais ne nécessite pas d'adaptation posologique habituellement
Ambrisentan	?	Ciclosporine	Exposition à l'ambrisentan doublée = dose d'ambrisentan limitée à 5 mg/j
	?	Rifampicine	↑ transitoire (environ d'un facteur 2) de l'exposition systémique de l'ambrisentan à l'initiation du traitement par rifampicine = surveillance étroite en cas d'initiation d'un traitement par rifampicine

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5			
Sildénafil	Substrat CYP3A4	Bosentan	↓ de 50 % des taux de sildénafil; ↑ de 50 % des taux de bosentan; ne nécessite pas d'adaptation posologique des 2 médicaments
		Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase	↑ possible des taux de simvastatine/atorvastatine par compétition au niveau du métabolisme; ↑ possible des taux de sildénafil; possible ↑ du risque de rhabdomyolyse
		Antiprotéases VIH	↑ significative du taux de sildénafil par le ritonavir et le saquinavir; adaptation posologique du sildénafil nécessaire habituellement
	Inducteur CYP3A4	Phénytoïne	↓ possible des taux de sildénafil
	Substrat CYP3A4	Érythromycine	↑ des taux de sildénafil ne nécessitant pas d'adaptation posologique en cas de traitement de courte durée
		Kétoconazole	↑ des taux de sildénafil; pas d'adaptation posologique nécessaire
		Cimétidine	↑ des taux de sildénafil; pas d'adaptation posologique nécessaire
	GMPC	Dérivés nitrés, nicorandil	Hypotension systémique sévère; association formellement contre-indiquée
	Substrat CYP3A4	Ombitasvir, paritaprévir	↑ des taux de sildénafil; association contre-indiquée
		Josamycine	↑ des taux de sildénafil; précaution d'emploi
	Addition d'effet pharmacologique	Riociguat	Risque d'hypotension importante (effet synergique); association contre-indiquée
Tadalafil	Substrat CYP3A4	Bosentan	↓ de 42 % des taux de tadalafil, pas de modification significative des taux de bosentan; ne nécessite pas d'adaptation posologique
		Rifampicine	↓ importante du taux de tadalafil; association à éviter
	GMPC	Dérivés nitrés, nicorandil	Hypotension systémique sévère; association formellement contre-indiquée
	Addition d'effet pharmacologique	Riociguat	Risque d'hypotension importante (effet synergique); association contre-indiquée
Riociguat	Addition d'effet pharmacologique	Dérivés nitrés et apparentés comme les ou agents dits « donneurs de monoxyde d'azote »	Risque d'hypotension importante (effet synergique); association contre-indiquée
	Addition d'effet pharmacologique	Inhibiteurs de la PDE5	Risque d'hypotension importante (effet synergique); association contre-indiquée
	Substrat du CYP3A4	Inhibiteurs puissants du CYP3A4	↑ du taux du riociguat; association déconseillée
		Bosentan	↓ de 27 % des taux du riociguat; ne nécessite pas d'adaptation posologique
	Substrat du CYP1A1 et PgP	Inhibiteurs puissants du CYP1A1 et PgP	↑ du taux du riociguat; association à utiliser avec prudence

récepteurs de l'endothéline par un autre) pouvant entraîner des modifications de l'équilibre des autres traitements (ex. : anticoagulants). À noter que l'ambrisentan se distinguerait du bosentan par un moindre risque d'interactions médicamenteuses au vu des données issues des essais cliniques.

Mises en garde et précautions d'emploi

Deux principales précautions d'emploi concernent tous les médicaments spécifiques de l'HTAP :

- d'une part, les antécédents d'œdème pulmonaire et d'insuffisance cardiaque gauche qui peuvent être aggravés par le traitement et doivent donc être recherchés avant instauration et en cours de traitement;

- d'autre part, la nécessité d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer pour les raisons mentionnées précédemment.

Avant l'initiation du traitement, l'absence de grossesse doit être vérifiée par la réalisation d'un test de grossesse. La survenue d'une grossesse étant un facteur aggravant de l'HTAP, il est nécessaire de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce, par exemple par réalisation d'un test de grossesse régulièrement.

Époprosténol par voie intraveineuse

L'arrêt brutal de la perfusion doit être évité, sauf dans les situations menaçant le pronostic vital (ex. collapsus, etc.). Un arrêt brutal (notamment une panne du système d'administration

ou une réduction importante et soudaine de la posologie) peut provoquer un rebond de l'hypertension pulmonaire se manifestant par des étourdissements, une asthénie et une augmentation de la dyspnée, et pouvant conduire au décès.

Tréprostinil par voie sous-cutanée

Arrêt brutal de la perfusion L'arrêt brutal peut provoquer un rebond de l'hypertension pulmonaire.

Obésité (IMC > 30 kg/m²) Les patients obèses ont une clairance du tréprostinil plus faible. Pour cette raison, la posologie initiale et les augmentations de posologie suivantes doivent reposer sur le poids corporel idéal.

Insuffisance rénale Compte tenu de l'excrétion essentiellement urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale afin de prévenir les conséquences délétères d'une possible augmentation de l'exposition systémique.

Insuffisance hépatique Les concentrations plasmatiques de tréprostinil (AUC) augmentent de 260 à 510 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stades A à B de la classification de Child-Pugh). Une diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil allant jusqu'à 80 % a été observée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Ces situations nécessitent une adaptation de la posologie.

Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)

Hyperthyroïdie Des cas d'hyperthyroïdie ont été observés avec le sélexipag. Une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée en cas de signes d'hyperthyroïdie.

Insuffisance rénale La posologie du sélexipag doit être adaptée prudemment chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation du sélexipag n'est pas recommandée en cas de dialyse en raison de l'absence de données.

Insuffisance hépatique L'exposition systémique au sélexipag et à son métabolite actif est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child-Pugh), nécessitant une adaptation de la posologie (1 prise/j). Le sélexipag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification Child-Pugh) en raison de l'absence de données.

En 2017, cinq décès survenus au cours de la phase d'initiation du traitement par Uptravi® ont été déclarés en France. L'imputabilité du sélexipag a été écartée par l'Agence européenne du médicament.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

La principale précaution d'emploi spécifique de cette classe médicamenteuse concerne la surveillance de la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Les inhibiteurs de la PDE5 doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (ex. : maladie de La Peyronie) ou des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (ex. drépanocytose, myélome multiple ou leucémie).

Stimulateurs directs de la guanylate-cyclase soluble

Hémorragie pulmonaire Le risque d'hémorragie intra-alvéolaire peut être augmenté chez les patients traités par riociguat en présence de facteurs de risque (ex. hémoptysie grave récente). L'utilisation du riociguat doit donc être évitée chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie grave ou ayant déjà subi une embolisation artérielle bronchique.

Insuffisance rénale Une augmentation de l'exposition au riociguat a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, devant conduire à une adaptation de la posologie prudente. En l'absence de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés, l'utilisation du riociguat n'est pas recommandée dans ce contexte.

Insuffisance hépatique L'exposition systémique au riociguat est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child-Pugh), nécessitant une adaptation de la posologie prudente. L'utilisation du riociguat est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) devant l'absence de données. Le riociguat n'a pas été étudié chez les patients présentant une élévation des enzymes aminotransférases hépatiques de plus de 3 fois supérieure à la limite supérieure de la normale.

Tabagisme Chez les fumeurs, l'exposition au riociguat est réduite de 50 à 60 %. Il est donc conseillé aux patients d'arrêter de fumer. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire chez les patients qui commencent ou arrêtent de fumer pendant le traitement par riociguat.

Excipients Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Prévention des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables est fréquente au cours d'un traitement contre l'HTAP et constitue souvent une limite de la prise en charge thérapeutique. La survenue de ces événements est liée soit à l'effet pharmacologique du médicament, soit au contexte physiopathologique, soit encore à la voie d'administration.

Effets inévitables liés à l'effet pharmacologique

Céphalées Leur apparition est une conséquence directe de l'effet vasodilatateur des médicaments spécifiques de l'HTAP. Elles sont très fréquentes et peuvent être très intenses, notamment en début de traitement, et régressent généralement en quelques semaines.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement antalgique symptomatique à la demande peut être proposé (ex. paracétamol, on évitera les anti-inflammatoires non stéroïdiens du fait de leur action sur la synthèse des prostanoides).

Rougeurs, flush Leur apparition est une conséquence directe de l'effet vasodilatateur des médicaments spécifiques de l'HTAP. Elles sont très fréquentes et peuvent avoir des conséquences « esthétiques ».

Que faire ?

Envisager l'utilisation de fonds de teint ayant une base verte, les plus efficaces pour masquer les rougeurs.

Hypotension, vertiges Leur apparition est une conséquence directe de l'effet vasodilatateur des médicaments spécifiques de l'HTAP.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement.

Effets spécifiques des médicaments

Analogues de la prostacycline

Époprosténol par voie intraveineuse

Douleurs de la mâchoire Elles peuvent survenir de façon fugace mais parfois intense, notamment au moment de la mastication.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement antalgique symptomatique à la demande peut être proposé.

Troubles gastro-intestinaux Des diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales peuvent survenir.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement symptomatique à la demande (ex. ralentisseur du transit [lopéramide], antiémétique [dompéridone, métoclopramide], antispasmodique musculotrope [phloroglucinol]) peut être proposé.

Syndrome pseudo-grippal

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement par paracétamol peut être proposé à la demande.

Thrombose ou infection du cathéter 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 infections au cathéter de l'ordre de 0,1 à 0,4 cas par an et par patient). La présence permanente d'un cathéter pénétrant dans une veine profonde représente une « porte d'entrée » d'infection. Ces infections, parfois d'abord localisées autour du cathéter (au point de pénétration sous la peau ou le long du trajet sous la peau), peuvent diffuser rapidement par voie sanguine, entraînant une septicémie.

Que faire ?

Veiller à l'éducation thérapeutique du patient pour s'assurer qu'il sait préparer la perfusion dans les conditions d'hygiène et d'asepsie nécessaires. Apprendre au patient à identifier les signes de thrombose ou d'infection afin de contacter au plus vite son centre de référence/compétence pour une éventuelle hospitalisation d'urgence (traitement antibiotique et le plus souvent ablation du cathéter qui sera remplacé ultérieurement sur le côté opposé).

Dysfonction de la pompe ou rupture du cathéter 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 de l'époprosténol.

Que faire ?

Veiller à l'éducation thérapeutique du patient pour s'assurer qu'il sait réagir de façon appropriée face à ce type de problème. Lui remettre une pompe de secours.

Œdème pulmonaire sévère Des œdèmes pulmonaires sévères ont été rapportés chez des patients présentant une HTAP avec atteinte veineuse prédominante (maladie veino-occlusive ou hémangiomatose capillaire pulmonaire). En effet, dans cette situation, l'augmentation du débit cardiaque face à un obstacle post-capillaire pourrait favoriser la survenue d'un œdème pulmonaire.

Que faire ?

Tout signe d'œdème pulmonaire nécessite une prise en charge hospitalière rapide avec réévaluation du traitement.

Tréprosténol par voie sous-cutanée

Douleurs au point d'injection, réaction locale, éruption cutanée, prurit Des douleurs au point d'injection sont observées chez 85 % des patients, constituant un facteur limitant à l'augmentation des posologies, et conduisent à l'arrêt du traitement dans environ 8 % des cas. Ces douleurs peuvent s'accompagner de rougeurs, gonflements, induration de la peau très variables d'un patient à l'autre, d'un site d'injection à un autre, d'un jour à l'autre. Il s'agit d'une réaction associant inflammation, vasodilatation et stimulation de la douleur.

Que faire ?

Informé préalablement le patient sur la survenue très fréquente de cet effet indésirable. La douleur tend souvent à s'atténuer au cours des semaines ou mois suivant l'instauration du traitement. Toute une série de mesures, d'efficacité variable, pourront contribuer à limiter la douleur : traitements antalgiques parfois puissants (ex. dérivés morphiniques), application d'anesthésiques locaux, de packs chauds ou froids, changement du site d'injection (en règle générale tous les 3 jours mais parfois plus, jusqu'à 4 semaines, selon la tolérance) [24]. Il est parfois proposé de réduire le débit afin de minimiser le volume perfusé mais cela nécessite l'utilisation d'une concentration plus concentrée du médicament qui s'accompagne d'un surcoût très important et devra donc être retenu en dernier recours (ex. utilisation de Remodulin® 10 mg/L au lieu de 5 mg/L = 16 000 vs 9 000 €/mois).

Douleurs de la mâchoire Elles peuvent survenir de façon fugace mais parfois intense, notamment au moment de la mastication.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement antalgique symptomatique à la demande peut être proposé.

Troubles gastro-intestinaux Des diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales peuvent survenir.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement symptomatique à la demande (ex. ralentisseur du transit [lopéramide], antiémétique [dompéridone, métoclopramide], antispasmodique musculotrope [phloroglucinol]) peut être proposé.

Dysfonction de la pompe ou rupture du cathéter Bien que moins grave que pour l'époprosténol du fait d'une demi-vie plus longue du tréprosténol (3 à 5 heures) et une diffusion *via* le tissu sous-cutané, l'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une aggravation de l'HTAP si elle n'est pas rapidement prise en charge.

Que faire ?

Veiller à l'éducation thérapeutique du patient pour s'assurer qu'il sait réagir de façon appropriée face à ce type de problème. Lui remettre une pompe de secours.

Œdème pulmonaire sévère Des œdèmes pulmonaires sévères ont été rapportés chez des patients présentant une HTAP avec atteinte veineuse prédominante (maladie veino-occlusive ou hémangiomatose capillaire pulmonaire). En effet, dans cette situation, l'augmentation du débit cardiaque face à un obstacle post-capillaire pourrait favoriser la survenue d'un œdème pulmonaire.

Que faire ?

Tout signe d'œdème pulmonaire nécessite une prise en charge hospitalière rapide avec réévaluation du traitement.

Iloprost par voie inhalée

L'iloprost présente l'avantage d'une administration sans danger, par nébulisation. Les effets indésirables sont moins gênants que ceux liés aux analogues de la prostacycline injectables.

L'inhalation d'iloprost peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique.

Que faire ?

Réaliser la nébulisation sous surveillance chez les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère.

Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP)

Douleurs de la mâchoire Elles peuvent survenir de façon fugace mais parfois intense, notamment au moment de la mastication.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement antalgique symptomatique à la demande peut être proposé.

Troubles gastro-intestinaux Des diarrhées, nausées, vomissements peuvent survenir.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement symptomatique à la demande (ex. ralentisseur du transit [lopéramide], antiémétique [dompéridone, métoclopramide], antispasmodique musculotrope [phloroglucinol]) peut être proposé.

Myalgies, arthralgies Ces manifestations sont, comme les douleurs à la mâchoire et les troubles gastro-intestinaux, d'intensité légère ou modérée et plus fréquentes pendant la période initiale d'adaptation de la posologie.

Que faire ?

Proposer un traitement antalgique symptomatique à la demande.

Hyperthyroïdie Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 1,6 % des patients traités par sélexipag, nécessitant une surveillance de la TSH chez les patients à risque.

Que faire ?

En cas d'hyperthyroïdie, prévoir une consultation doit médicale spécialisée.

Anémie Des cas de diminution du taux d'hémoglobine, ont été observés au cours du traitement par sélexipag.

Que faire ?

Contrôler le taux d'hémoglobine en cas de signes évocateurs d'anémie.

Tachycardie Des cas d'augmentation de la fréquence cardiaque ont été observés au cours du traitement par sélexipag.

Que faire ?

Prévoir une consultation médicale en cas de signes évocateurs.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Les effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont dominés par la toxicité hépatique parfois sévère. Le sitaxentan a ainsi été retiré du marché fin 2010 suite à des effets indésirables hépatiques mortels.

Bosentan

Hépatopathie L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques ASAT et/ou ALAT est dose-dépendante et pourrait être liée à une inhibition compétitive de l'élimination des sels biliaires par les hépatocytes. Ces anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement.

Que faire ?

Doser les enzymes hépatiques sériques ASAT et ALAT avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par bosentan. De plus, réaliser un dosage sérique des enzymes hépatiques 2 semaines après toute augmentation de posologie. En cas d'augmentation des ASAT/ALAT > 3N, suivre des recommandations précises afin d'envisager la poursuite, la réintroduction ou l'arrêt définitif du bosentan. Dans le cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, asthénie, syndrome grippal), interrompre définitivement l'administration de bosentan.

Anémie Des cas de diminution, dose-dépendante du taux d'hémoglobine, ont été observés au cours du traitement par bosentan, se stabilisant dans les 4 à 12 semaines de traitement. Des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés.

Que faire ?

Contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les trimestres.

Œdèmes des membres inférieurs Leur survenue serait liée à un mécanisme de rétention hydrosodée.

Que faire ?

En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, augmenter ou instaurer un traitement diurétique.

Ambrisentan

Hépatopathie L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques ASAT et/ou ALAT semble moins fréquente avec l'ambrisentan qu'avec les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Néanmoins, plusieurs cas d'hépatotoxicité sévère ont été décrits dont un décès.

Que faire ?

Suivre les mêmes règles de surveillance des enzymes hépatiques sériques ASAT et ALAT qu'avec le bosentan.

Anémie Des cas de diminution dose-dépendante du taux d'hémoglobine ont également été observés au cours du traitement par ambrisentan.

Que faire ?

Contrôler le taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les trimestres.

Œdèmes des membres inférieurs Cet effet indésirable, commun avec tous les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, semble toutefois plus fréquent avec l'ambrisentan. La plupart des cas d'œdèmes périphériques ont été d'intensité légère à modérée, cependant ils semblent plus courants et d'intensité plus importante chez les patients de plus de 65 ans et avec la dose de 10 mg d'ambrisentan.

Que faire ?

Les cas de rétention hydrique survenant dans les semaines suivant la mise en route d'un traitement par ambrisentan ont parfois nécessité un traitement diurétique ou une hospitalisation pour traitement de la surcharge hydrique ou d'une décompensation cardiaque.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Les effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont légers à modérés, en général transitoires et reliés à leurs propriétés vasodilatatrices. La fréquence d'effets indésirables est comparable entre le sildénafil et le tadalafil :

- nausées, dyspepsie;
- douleurs dorsales, myalgies, douleurs des membres;
- toux, inflammation du nasopharynx.

Risque de trouble ophtalmique Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise d'inhibiteurs de la PDE5.

Que faire ?

En cas d'anomalie visuelle soudaine, arrêter le traitement et consulter immédiatement un médecin.

Stimulateurs directs de la guanylate-cyclase-soluble

Troubles gastro-intestinaux

- Diarrhées, nausées, vomissements.

Que faire ?

Ces manifestations sont doses-dépendantes et nécessitent exceptionnellement l'interruption du traitement. Un traitement symptomatique à la demande (ex. ralentisseur du transit [loperamide], antiémétique [dompéridone, métoclopramide], antispasmodique musculotrope [phloroglucinol]) peut être proposé.

- Reflux gastro-œsophagien, dyspepsie.

Que faire ?

Proposer un traitement symptomatique.

Œdèmes périphériques

Que faire ?

En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, prévoir une consultation médicale afin de mettre en place ou augmenter la posologie du traitement diurétique.

Hémorragies Des hémoptysies graves et des hémorragies pulmonaires, y compris des cas d'évolution fatale, ont été observées.

Que faire ?

Tout signe hémorragique nécessite une prise en charge hospitalière rapide avec réévaluation du traitement.

Dispositifs médicaux à associer aux médicaments

Administration intraveineuse de l'époprosténol

L'époprosténol est administré en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une pompe type CADD (fig. 29.3), *via* un cathéter central sous-clavier tunnalisé, dit de Groshong® (fig. 29.4). La perfusion ne doit jamais être interrompue du fait de la très courte demi-vie du produit. La voie périphérique peut exceptionnellement être utilisée.

L'interruption du traitement en cas de dysfonctionnement de la pompe ou de rupture du cathéter central peut entraîner une aggravation brutale de la maladie, mettant parfois en jeu le pronostic vital. C'est pourquoi le patient doit posséder une pompe de secours et un numéro d'appel direct à son centre de référence/compétence en cas de dysfonctionnement de la pompe ou du cathéter. Les mani-



Fig. 29.3 Pompe CADD-Legacy®.

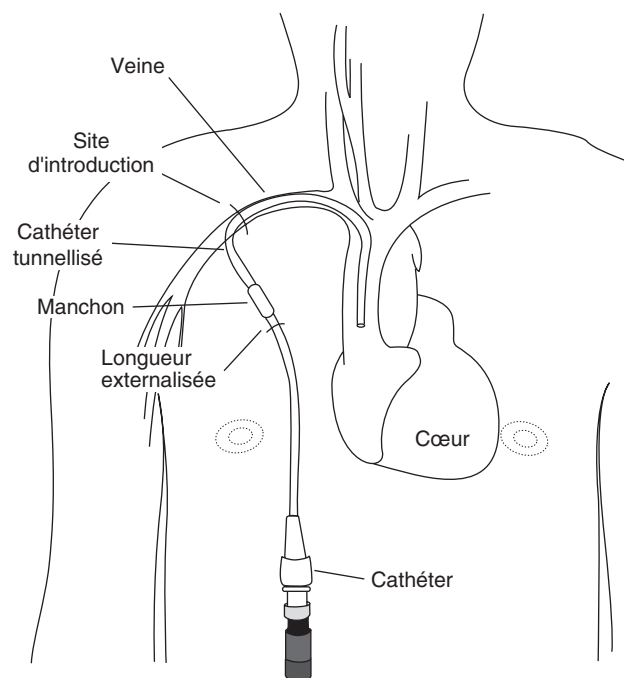


Fig. 29.4 Illustration d'un cathéter de Groshong®.

pulations du cathéter doivent impérativement respecter les mesures d'hygiène, puisqu'elles peuvent engendrer des infections, complications parmi les plus sévères du traitement.

La pompe ambulatoire doit :

- être de petite taille et de faible poids ;
- permettre des ajustements de débit par paliers de 1 ng/kg/min ;
- posséder une alarme pour les obstructions, les fins de perfusion et le déchargement de la pile ;
- permettre une précision d'au moins 6 % par rapport au débit programmé ;
- fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile) ; l'intervalle entre les poussées ne doit pas dépasser 3 minutes aux débits utilisés pour l'administration de l'époprosténol.

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre, pour des raisons de compatibilité physicochimique.

La cassette de produit est préparée selon une asepsie rigoureuse. La préparation du produit impose au patient de stocker du matériel volumineux : sets de pansements, champs stériles, charlottes, masques, seringues de 50 mL, tubulures. La séquence suivante devra être suivie :

- reconstitution du flacon d'époprosténol avec le solvant fourni pour Flolan® ou génériques, et avec de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection pour Veletri® (volume de la cassette : 50 mL). Le solvant ne contient pas de conservateur et doit donc être utilisé extemporanément et une seule fois ;
- éliminer strictement toute bulle qui aurait pu se former, dans la cassette et au niveau de la tubulure (un système « piège à bulle » est situé sur le trajet du cathéter afin de les détecter et déclencher une alarme) ;
- prévoir un prolongateur muni d'un filtre de 0,22 µm, changé tous les 3 jours, pour relier la pompe, souvent portée à la ceinture, au cathéter central ;
- adapter la cassette sur la pompe et brancher la tubulure du prolongateur sur la pompe ;
- programmer la pompe et régler le débit. Il existe un tableau de conversion de la dose en ng/kg/min en mL/h. On choisit le dosage à 0,5 mg et/ou 1,5 mg en fonction de la dose totale à administrer et du débit.

La cassette est changée 2 fois/j pour Flolan® ou génériques et 1 fois/j pour Veletri®. Le pansement protégeant le cathéter est refait 1 fois/semaine.

Administration sous-cutanée du tréprosténil

Le tréprosténil (Remodulin®) est administré en perfusion continue par voie sous-cutanée *via* un cathéter sous-cutané, à l'aide d'une mini-pompe du même type que celles utilisées pour l'administration d'insuline (fig. 29.5).

Cette pompe doit être petite et légère, permettre des ajustements de débit par paliers d'environ 0,002 mL/h, avoir une précision d'au moins 6 % du débit programmé, posséder une alarme en cas d'obstruction ou d'erreur de programmation, et fonctionner par pression positive. Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en



Fig. 29.5 Exemple de pompe utilisée pour l'administration du Remodulin®.

propylène ou en verre pour des raisons de compatibilité physico-chimique.

Le patient doit pouvoir avoir recours à une pompe de secours et à du matériel de perfusion sous cutanée en cas de dysfonctionnement accidentel de la pompe. La séquence suivante doit être suivie :

- remplir le réservoir de produit médicamenteux après prélèvement dans le flacon (2 ou 3 mL selon les pompes) ;
- purger la tubulure suite à la programmation de la pompe pour amener le produit au niveau du site de branchement au cathéter, en évitant la formation de bulles, qui sont à éliminer, d'autant plus qu'il n'y a pas de système de détection des bulles d'air ;
- programmer le débit : le débit est exprimé en UI/h sur la pompe, puisqu'il s'agit d'une pompe à insuline programmée spécifiquement : fonction « bolus » inhibée, débit maximal plafonné, etc. ; il faut savoir que 100 UI correspondent à 1 mL pour convertir le débit initialement exprimé en mL/h en UI/h.

La formule est la suivante : $(\text{dose [ng/kg/min]} \times \text{poids du patient [kg]} \times 0,00006) / \text{concentration du tréprostinil [mg/mL]}$.

Exemple

La prescription médicale est de 10 ng/kg/min (le patient pèse 60 kg). En début de traitement, on utilise le tréprostinil à la concentration de 2,5 mg/mL.

Le facteur 0,00006 correspond à la conversion des ng en mg et des minutes en heures.

Dans notre exemple, le débit sera réglé à : $10 \times 60 \times 0,00006 / 2,5 = 0,014 \text{ mL/h}$; 1 mL correspondant à 100 UI/h, donc à 1,4 UI/h.

Remarque

Il existe des tableaux de conversion avec lecture du débit en fonction du poids du patient et de la posologie prescrite.

Le cathéter est changé tous les 3 à 9 jours voire plus dans certains cas (en fonction de la douleur au niveau du point de ponction). Il est retiré après avoir mis en place le nouveau. La perfusion peut être arrêtée pendant 3 heures maximum, contrairement à la perfusion intraveineuse d'époprosténol que l'on ne peut pas arrêter. Un réservoir de 2 mL dure 3 jours. Un flacon de tréprostinil dure 1 mois, on peut prélever plusieurs fois le produit, à condition de bien désinfecter l'embout à chaque prélèvement.



Fig. 29.6 Dispositif I-Neb.

Tableau 29.5 Caractéristiques des différents types de nébuliseurs utilisés pour les inhalations d'iloprost (Ventavis®).

Appareil	Dose d'iloprost (μm) délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée de la nébulisation (minutes)
Venta-Neb	2,5	4
	5	8
I-Neb	2,5	3,2
	5	6,5
HaloLite	2,5	4–5
	5	8–10
Prodose	2,5	4–5
	5	8–10

Administration par voie inhalée de l'iloprost

L'iloprost (Ventavis®) est administré par inhalation grâce à un dispositif de nébulisation, produisant des particules d'un diamètre de 0,5 à 3 μm (fig. 29.6). Il existe plusieurs types de nébuliseurs : Venta-Neb, I-Neb, HaloLite et Prodose (tableau 29.5). En fonction du dosage utilisé, on choisit le programme 1 (5 μg) ou le programme 2 (2,5 μg) pour le Venta-Neb. Avec l'I-Neb, pour la dose de 5 μg , on utilise la cuve avec le clapet violet et le disque de contrôle ou puce violet ; pour la dose de 2,5 μg , on utilise la cuve avec le clapet rouge et le disque de contrôle ou puce rouge.

Avec l'HaloLite et le Prodose, pour faire la dose de 2,5 μg , il faut réaliser un seul cycle de nébulisation et pour la dose de 5 μg , deux cycles.

Dans tous les cas, on remplit la cuve du dispositif avec 2 mL de Ventavis®.

Le patient effectue une nébulisation de 2,5 ou 5 μg à raison de 6 à 9 fois/j. Le contenu d'une ampoule est versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi. L'aérosolisation est déclenchée par la respiration.

En pratique, on préfère utiliser la forme de Ventavis® à 10 $\mu\text{g/mL}$ 2 mL, pour éviter un sous-remplissage qui entraînerait un non-déclenchement de la nébulisation et provoquerait donc un traitement non reçu par le patient. Les patients atteints de tremblements sont particulièrement concernés par ce problème.

Après la séance de nébulisation, il est important d'éliminer toute solution restante dans la cuve et de nettoyer soigneusement les différents éléments avec du produit vaisselle.

Conseils au patient et/ou éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un processus de soins continu et centré sur le patient qui a pris une place importante ces dernières années dans la prise en charge des maladies chroniques. L'ETP est définie comme l'aide apportée aux patients, à leur famille et/ou leur entourage pour « comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et/ou améliorer la qualité de vie ». C'est une approche pluridisciplinaire où différents professionnels de santé vont contribuer à la prise en charge des patients. La présence de pharmaciens au sein d'équipes pluridisciplinaires a prouvé son efficacité dans la prise en charge de patients atteints de diverses maladies chroniques, en améliorant notamment l'observance et en réduisant les effets indésirables des médicaments, mais aussi en améliorant la qualité de vie. Plusieurs expérimentations ou programmes développés pour les patients atteints d'HTAP et leur entourage par le centre national de référence associent les pharmaciens hospitaliers [25, 26].

L'HTAP est une maladie rare, chronique et grave peu connue du grand public et des professionnels de santé non experts du domaine. De plus, les thérapeutiques proposées n'apportent pas de guérison, nécessitent une surveillance spécifique et rapprochée, et sont de manipulation délicate, notamment pour les analogues de la prostacycline. Les programmes d'ETP proposés aux patients HTAP doivent s'inspirer des démarches éducatives ayant démontré leur efficacité sur la prise en charge d'autres maladies chroniques comme l'asthme. Ainsi, la démarche éducative est un processus complet, personnalisé et continu qui doit comprendre quatre étapes :

1. le diagnostic éducatif ou bilan éducatif partagé permettant d'établir un programme adapté au patient, à ses conditions de vie, ainsi qu'aux caractéristiques de sa maladie et ses traitements ;
2. le contrat éducatif visant à définir les compétences devant être acquises pour gérer au mieux sa maladie ;
3. la mise en place d'activités éducatives structurées et interactives ;
4. l'évaluation des compétences acquises.

L'éducation thérapeutique doit être réalisée dès que possible et renforcée à chaque visite. Elle porte en particulier sur les points qui sont définis par l'équipe pluridisciplinaire du centre de référence/compétence autour des thèmes suivants :

- connaissance de la maladie : compréhension de la maladie, compréhension du suivi médical, grossesse, etc. ;
- gestion pratique de la maladie : effets de l'altitude et adaptation nécessaire, limitation des efforts et situations devant être évitées, contraception efficace, contraintes et organisation en cas de voyage, plan d'aide social, etc. ;
- règles d'hygiène et prévention : limiter les infections de cathéter tunnellisé pour les patients traités par perfusion continue d'époprosténol et les infections cutanées pour les patients traités par tréprosténol, règles d'hygiène corporelle, préparation du traitement en condition d'asepsie, protocoles de réfection de pansement de cathéter tunnellisé et de changement de prolongateur, vaccinations à jour, etc. ;
- connaissance et modalités d'utilisation des traitements médicamenteux : définition d'un plan de prise, réaction en cas de dysfonctionnement de la pompe ou du nébuliseur, modalités de délivrance en pharmacie hospitalière, adaptation du débit d'oxygène en fonction de la gêne fonctionnelle, etc. ;
- éducation diététique : limiter les apports en sel dans l'alimentation, éviter le jus de pamplemousse et le millepertuis qui peuvent modifier la métabolisation des médicaments spécifiques de l'HTAP, prendre en compte des aliments à forte teneur en vitamine K en cas de traitement anticoagulant.

Le pharmacien doit être acteur au sein de ces programmes ou lors de la dispensation des médicaments, notamment en s'assurant de la bonne utilisation des pompes de perfusion et nébuliseurs, de la bonne observance, de la compréhension de la maladie et de sa gestion par le patient. Il existe plusieurs documents à la disposition des patients et des professionnels de santé pour les aider à répondre aux questions les plus fréquentes. Citons le guide « L'HTAP en questions » rédigé par des experts de l'HTAP en collaboration avec l'association des patients « HTAP France ». Les associations de patients doivent également être partie prenante des programmes d'ETP et les patients doivent être informés de l'existence et des missions de l'association « HTAP France » dont le site internet propose une multitude d'informations et de contacts utiles (www.htapfrance.com).

Cas clinique n° 1

Mme C. est une jeune femme de 45 ans (1,68 m, 65 kg), elle est mariée et a un fils de 20 ans. Elle est actuellement sans emploi. Elle souffre d'hypertension artérielle pulmonaire depuis 3 ans, au stade IV de la classification NYHA et classe 1 (idiopathique) de la classification de Dana Point. Elle est traitée par Flolan® (époprosténol) 17 ng/kg/min, Volibris® (ambrisentan) 5 mg le matin et Coumadine® (warfarine) 7 mg le soir (cible INR 2-3). Son bilan biologique à l'entrée est le suivant :

- INR : 2,1 ;
- ionogramme normal, clairance de la créatinine par la formule Cockcroft : 83 mL/min.

Elle est hospitalisée en pneumologie suite à une fissuration importante de son cathéter de Groshong®.

Questions

1. Quels sont les mécanismes d'action des différents traitements ?
2. Quelle surveillance est nécessaire (clinique et biologique) ?

3. Quels sont les conseils à donner à la patiente – éducation thérapeutique ?

Réponses

1. Époprosténol : analogue de la prostacycline PGI₂, responsable d'une relaxation du muscle lisse vasculaire et d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire par le biais de l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc + effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses.

Ambrisentan : antagoniste sélectif des récepteurs A de l'endothéline ET-1, puissant vasoconstricteur : diminution du tonus vasculaire pulmonaire et de l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires.

Warfarine : anticoagulant antivitamine K, diminue la production des facteurs de coagulation II, VII, IX et X au niveau

hépatique : réduction des phénomènes de thrombose *in situ* dans l'HTAP.

2. Surveillance clinique : œdèmes, pression artérielle, signes d'hémorragie et d'infection. Surveillance biologique : ASAT/ALAT et NFS, INR.

3. Il faut lui conseiller une contraception efficace (DIU par exemple), lui dire de signaler tout signe d'hémorragie, vérifier ce qu'elle a retenu de l'éducation thérapeutique aux AVK et réajuster si nécessaire, contrôler son INR en cas d'ajout d'antibiotique et, à l'arrêt, éviter l'automédication, revoir avec elle les règles d'hygiène pour la préparation du Flolan® et contrôler son savoir-faire, notamment essayer de retrouver la cause de la fissuration du cathéter.

Cas clinique n° 2

M. B., 69 ans (1,71 m, 120 kg), est adressé en cardiologie pour une suspicion d'HTAP et recherche d'un shunt intracardiaque. Dans ses antécédents, on retrouve une HTA, un diabète de type 2, une BPCO (classification Gold 2), un syndrome d'apnées du sommeil appareillé par ventilation non invasive et un tabagisme sévère. Il habite seul à 1000 m d'altitude. Son insuffisance respiratoire chronique hypoxémiante lui impose une oxygénothérapie de 3 à 5 L/min. Il peine à monter à l'étage de sa maison.

L'échographie transœsophagienne permet d'éliminer une communication interauriculaire, mais met en évidence un foramen ovale perméable lié certainement à l'HTAP.

Le cathétérisme cardiaque droit retrouve :

- PAP moyenne : 52 mmHg ;
- indice cardiaque : 2,3 L/min/m² ;
- test au NO négatif.

Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un VEMS à 56 %.

Le périmètre de marche de 6 minutes est à 241 m.

Le diagnostic d'HTAP précapillaire en classe NYHA III et classification dans le groupe 3 de Dana Point est retenu.

Questions

1. Quels éléments permettent de réaliser ce diagnostic ?
2. Quel traitement va être mis en œuvre ? Sur quels éléments s'appuie-t-on ?
3. Quels sont les conseils à donner à ce patient suite au diagnostic d'HTAP et de l'instauration du traitement pour optimiser sa prise en charge ?

Réponses

1. PAPm > 25 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit (l'échographie cardiaque ne permet qu'un dépistage) ; classe NYHA III car « dyspnée pour des efforts peu intenses tels que... la montée des escaliers – 2 étages ou moins » ; groupe 3.1 de

Dana Point (BPCO) ; le périmètre de marche de 6 minutes reflète la capacité fonctionnelle du patient, les activités de la vie quotidienne et la distance initialement parcourue sont des marqueurs pronostiques indépendants.

2. Le test au NO est négatif, les inhibiteurs calciques ne sont donc pas indiqués. L'indice cardiaque est bas et < 2,5 L/min/m² et les anticoagulants ont montré leur bénéfice dans l'amélioration de la survie des patients : warfarine (Coumadine®) initiée à 5 mg/j et contrôle de l'INR avec une cible entre 1,5 et 2,5, plutôt proche de 2. Un traitement spécifique n'a pas de raison d'être instauré car indiqué uniquement chez les patients du groupe 1. Cela peut même être délétère chez les patients du groupe 3 de Dana Point.

3. Conseils au patient :

- suivre des mesures hygiénodététiques : perte de poids, régime diabétique, contrôle de la glycémie ;
- éviter tout effort entraînant un essoufflement : toute augmentation du débit cardiaque peut majorer l'HTAP et précipiter une défaillance ventriculaire droite ;
- éviter les bains chauds : la vasodilatation cutanée induite risque de faire chuter le débit cardiaque ;
- éviter les séjours en altitude au-delà de 800 m et les voyages en avion non pressurisé : risque de chute de la PaO₂ à l'origine d'une majoration de l'HTAP par vasoconstriction hypoxique. Il est classiquement recommandé aux patients vivant en altitude d'envisager un déménagement pour vivre en deçà de 800 m d'altitude. L'équipe pluridisciplinaire du centre de compétence accompagnera le patient dans sa prise de décision car cela constitue un changement de mode de vie majeur ;
- vacciner contre le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et le virus grippal afin d'éviter une décompensation pulmonaire et cardiovasculaire en cas d'infection respiratoire ;
- rechercher la prise d'anorexigènes et de benfluorex chez ce patient diabétique obèse.

QCM**Questions**

- Concernant le diagnostic d'HTAP, quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) ?
 - Il se fait sur l'échographie cardiaque.
 - Il se fait sur le cathétérisme cardiaque droit.
 - La maladie se définit par une PAPm > 15 mmHg.
 - L'étiologie la plus fréquemment retrouvée est l'HTAP secondaire à la prise d'anorexigènes.
- Concernant le traitement de l'HTAP, quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) ?
 - Les principales cibles pharmacologiques sont l'endothéline et le NO.
 - L'époprosténol et le tréprostinil, analogues des prostacyclines injectables, sont associés à une diminution de la mortalité des patients.
 - Le sildénafil peut entraîner des cytolyses hépatiques et nécessite une surveillance accrue.
 - On peut traiter certains patients par inhibiteur calcique seulement.
- Concernant l'HTAP, quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) ?

- La grossesse est une contre-indication absolue en cas d'HTAP.
- On peut greffer un patient atteint d'HTAP sans récurrence de la maladie.
- Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable.
- Les bêtabloquants améliorent les symptômes.

Réponses

- B.**
 - PAPm > 25 mmHg.
 - L'étiologie la plus fréquente dans la classification de Dana Point est l'HTAP idiopathique.
- A** (prostacycline également), **D** (patients répondeurs au test du NO; meilleur pronostic pour ces patients)
 - Seul l'époprosténol en a fait la preuve.
 - Le bosentan peut entraîner des cytolyses hépatiques et une anémie, d'où une surveillance mensuelle des enzymes ASAT/ALAT et de l'hémoglobine.
- A** (la mortalité maternelle est de 30 à 56 %), **B** (de rares cas de récurrences de l'HTAP ont été décrits dans la littérature), **C.**
 - Les bêtabloquants sont en règle générale contre-indiqués.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.