

Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur



Hypertension Artérielle Pulmonaire « Primitive »

Evolution de la prise en charge d'une maladie rare

Définition « hémodynamique »

PAP Moyenne

> 25 mm Hg au repos

et résistances pulmonaires élevées
(RAP > 3 U Wood)

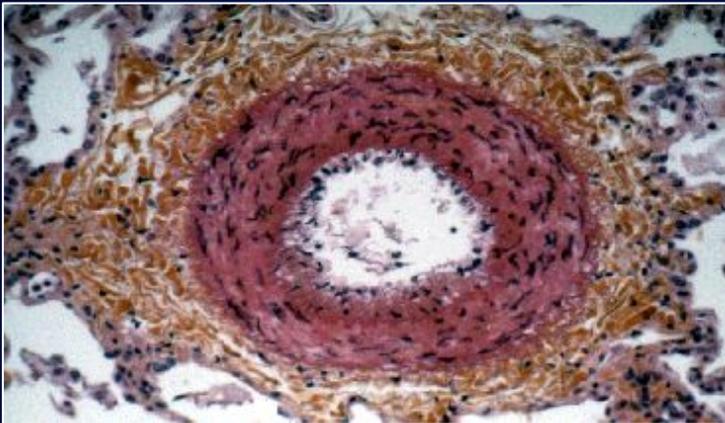
avec

Pcap < 12 mm Hg

Historique: Une maladie « récente »

- 1ere description anatomo-clinique > 100 ans
- Terme HTAP proposé en 1951
- Epidémie Aminorex® en 1971 en Suisse
- 1ere conférence de consensus OMS 1973

Histologie



Artériopathie plexiforme
Hypertrophie média
Fibrose intima
Thromboses organisées et recanalisées

Non demandée pour confirmer le diagnostic

Un pronostic initialement catastrophique

Jusqu'à 1981: aucun trt

Pronostic HTAP non traitée = **2.8 ans**
(National institute of Health registry)

Survie dans l'HTAP

	mois
NYHA I & II	58.6
NYHA III	31.5
NYHA IV	6.0

NIH registry Ann Intern Med 1991

Classification diagnostique de l'HTAP

4^{ème} Symposium mondial sur l'HTAP (2008)

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

2. HTAP idiopathique (ex primitive)

- HTAP transmissible : BMPR2, ALK1, endogline (avec ou sans Maladie de Rendu-Osler), non connu
- HTAP induite par la prise de médicaments et de toxiques
 - HTAP associée à :
 - une connectivite
 - une infection par le VIH
 - une hypertension portale
 - une cardiopathie congénitale
 - une schistosomiase
 - une anémie hémolytique chronique
- Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou Hémangiomatose capillaire pulmonaire

2. HTAP avec cardiopathie gauche

- Dysfonction systolique
- Dysfonction diastolique
- Valvulopathie gauche

3. HTP avec maladie respiratoire et/ou hypoxie

- BPCO
- Maladie interstitielle
- Autres maladies pulmonaires
- Troubles ventilatoires du sommeil
- Exposition chronique à la haute altitude
- Anomalies du développement

4. HTAP avec maladie thromboembolique chronique

5. HTP de mécanisme non clair ou multifactoriel

- Troubles hématologiques : troubles myéloprolifératifs, splénectomie
- Troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose X pulmonaire, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose, vasculatites
- Troubles métaboliques : maladie du stockage du glycogène, maladie de Gaucher, troubles thyroïdiens.
- Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée



Incidence: des chiffres très incertains

1-2 individus/million



15 individus/million

Femme > Homme

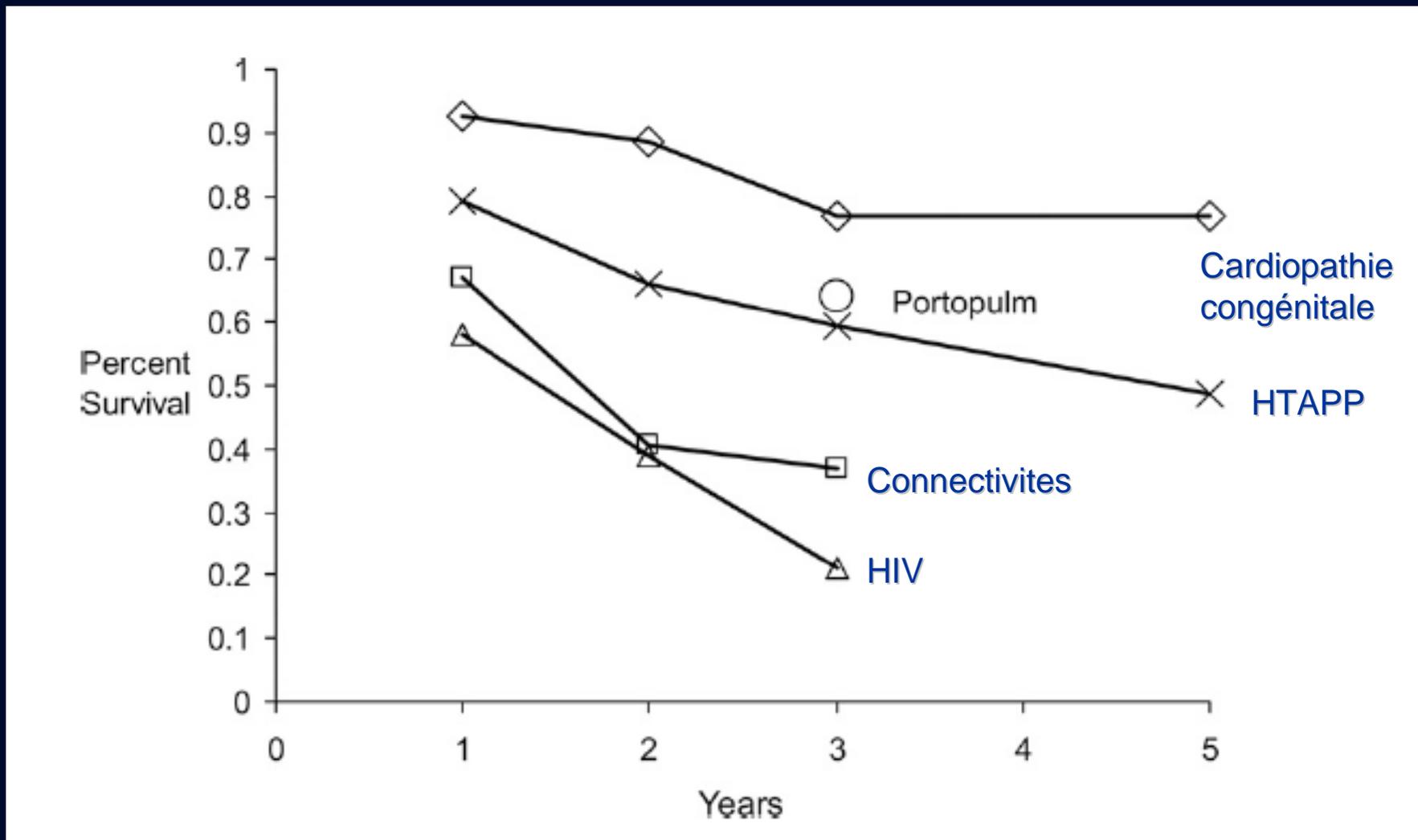
HTAPP (idiopathique) forme la plus fréquente

Age moyen survenue HTAPP = 37 ans.....(2nd pic >70 ans)

Mortalité actuelle: 15%/an (plus grave si sclérodermie)

Maladie orpheline : maladie qui n'affecte qu'un faible pourcentage de la population, avec une prévalence de moins de 5/10.000

Survie dépendante de l'étiologie



Incidence > dans certaines populations

- HTAP sclérodermie = 5 à 35% des patients
(50 à 200 cas sclérodermies/millions/an)
- HTAP HTP et VIH = 0.5 à 2% de ces patients
- 6% des HTAP sont familiales (mutation BMPR2)
(autosomique dominant à pénétrance variable)

Evolution de la prise en charge

Evolution de la prise en charge

- 1980s Traitements "conventionnels"
- 1981 Greffe Cœur-Poumons
- 1992 Doses élevées de Calcium bloqueurs
- 1996 PgI₂ IV en continu (amélioration de la survie)
- Depuis 2000 Nouveaux traitements:
- Anti-ET (bosentan, sitaxitan, ambrisentan)
 - Prostanoïdes (treprostinil, beraprost, iloprost)
 - PDE 5 inhibitors
 - Atrio-septostomie

Le rôle du docteur
Le rôle du centre de compétence

.. Aucun signe clinique spécifique

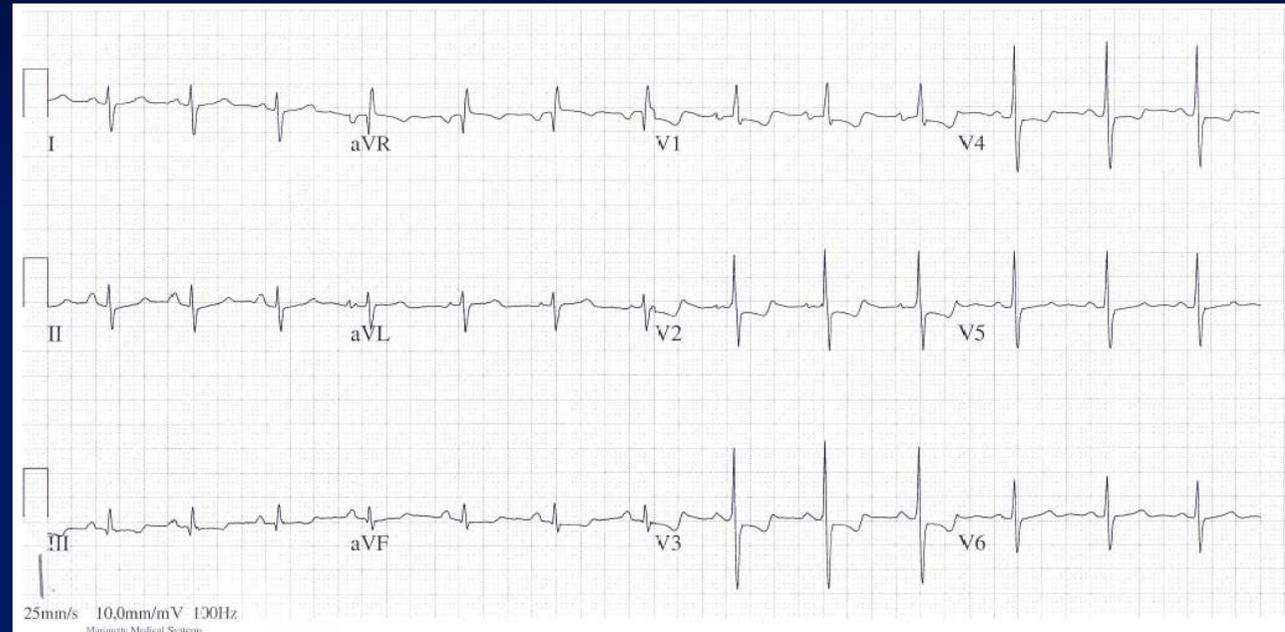
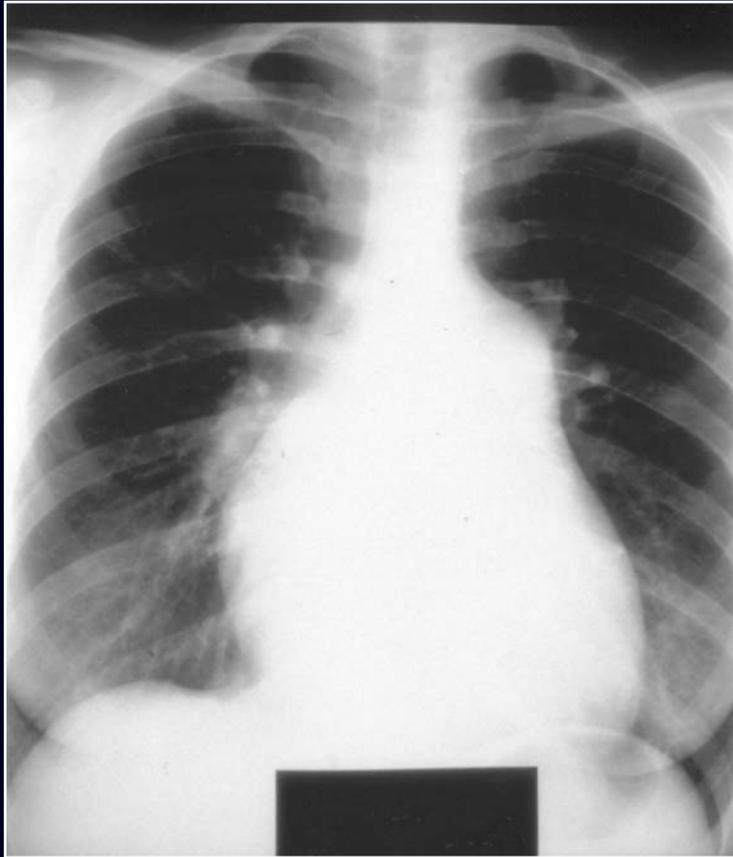
- Dyspnée (95%)
- Asthénie
- Douleurs thoraciques
- Syncope
- Jamais d'hippocratisme digital dans l'HTAP
- Dysphonie (paralysie récurrent par dilatation de l'AP gauche)
- Syndrome de Raynaud

Délai entre 1er symptôme et diagnostic > 2 ans
La plupart des diagnostics = stade III/IV

..puis

- Cyanose
- Signes droits
- Auscultation
 - Pulmonaire Normale (sauf cause etiologique particulière)
 - Cardiaque:
 - B2 fort
 - Insuffisance Tricuspide
 - Insuffisance Pulmonaire

Bilan au cabinet



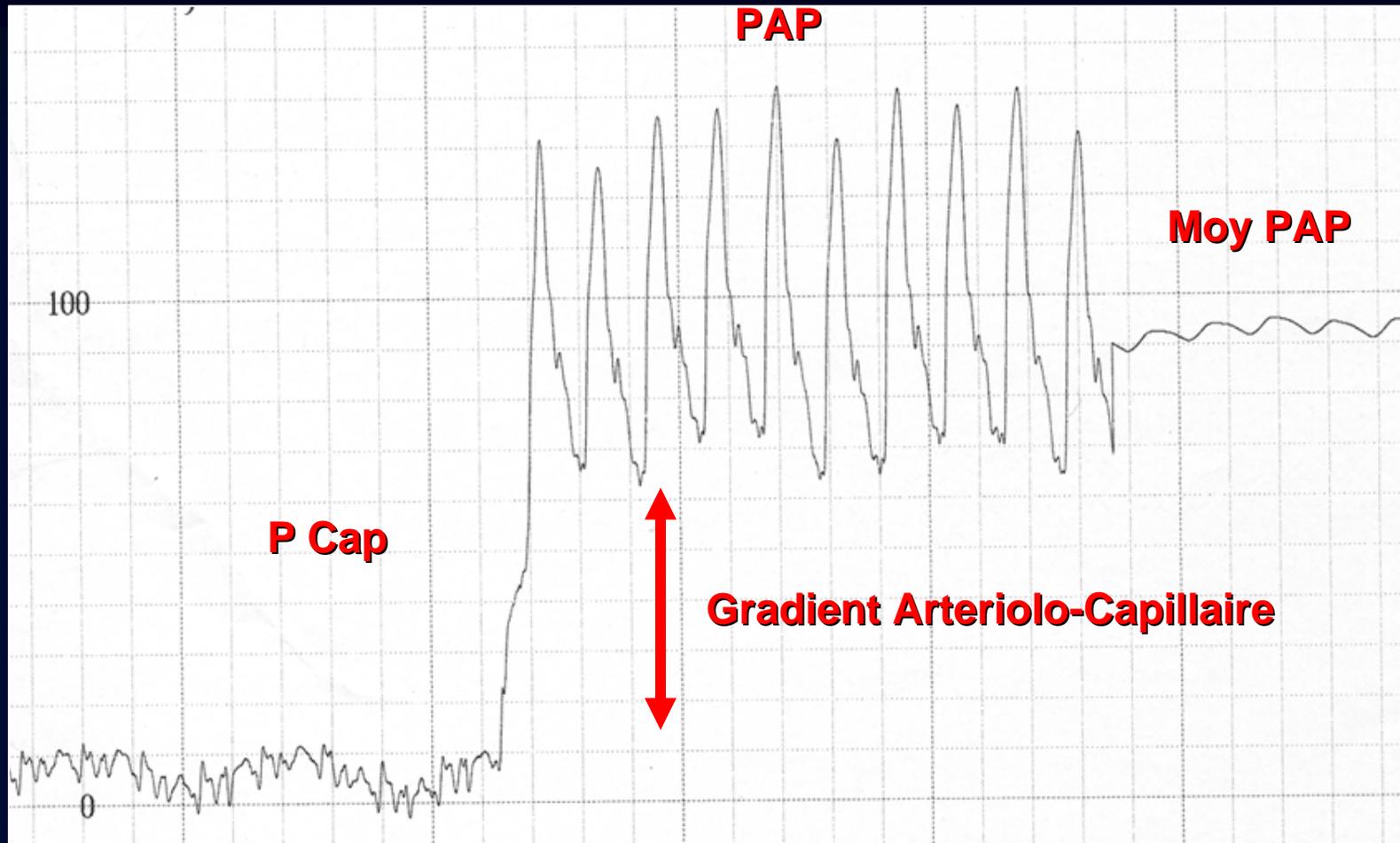
Echocardiographie

Intérêt des biomarqueurs

	IVG	EP sévère	Poussée d'IC sur HTAP
Troponine	+/- (< 1 ng/ml)	+ (<2.5 ng/ml)	- (< 1 ng/ml)
BNP	++ (3000 U)	+ (1500 U)	++ (2500 U)



Des pièges à éviter



conclure à une HTAPP
sur une HTAP Post capillaire
ou secondaire à une cause curable.

Des pièges à éviter

**Surestimer l'origine
post-embolique**
(sous prétexte qu'il existe
des caillots dans AP)

**Passer à côté de formes
étiologiques particulières**
→ (Maladie Veino-occlusive
→ Rendu osler...)
(OAP sous PG)

**Mettre en route un traitement de
Fond trop vite**

Les patients s'informent

<http://www.htapfrance.com>

Des éléments à savoir

HTAP = Contre Indication Grossesse

Les femmes en âge de procréer



Obligation d'une contraception efficace.

Vaccins

Les patients présentant une HTAP



vaccination anti-pneumococcique &
antigrippale

les patients doivent éviter les situations aggravantes



Activité physique
excessive



Altitudes élevées



Chirurgie
(en particulier :
biopsie pulmonaire)



Grossesse

Les critères de jugement dans les études

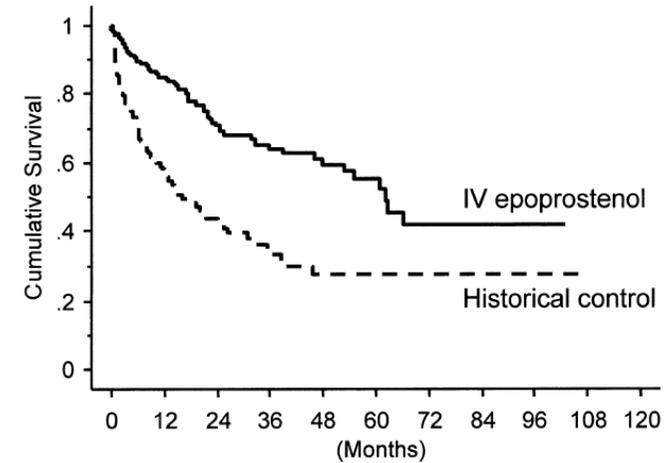
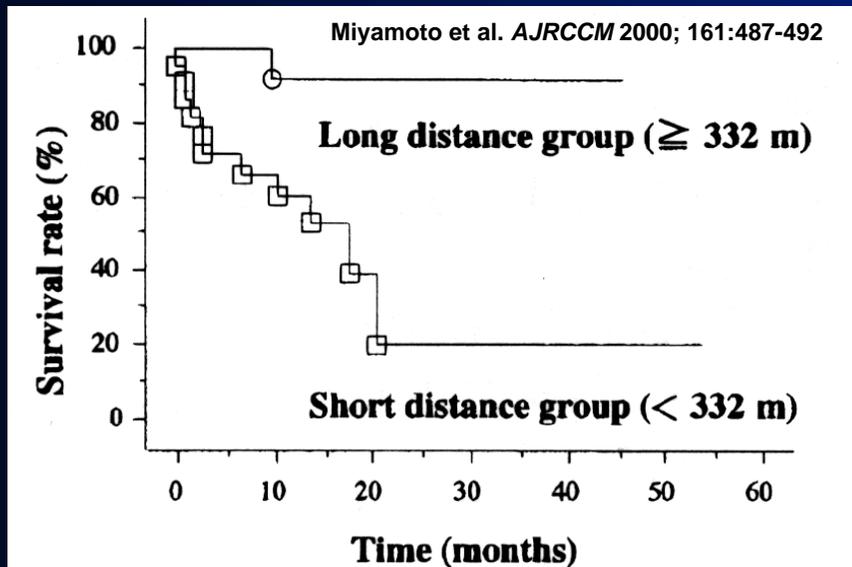
Test de marche
de 6 mn

Comparaison à des
séries historiques

ASSESSMENT OF PAH SEVERITY
EXERCISE : SIX-MIN WALK TEST

Long-Term Intravenous Epoprostenol
Infusion in Primary Pulmonary Hypertension
Prognostic Factors and Survival

Olivier Sitbon, MD, Marc Humbert, MD, Hilario Nunes, MD, Florence Parent, MD, Gilles Garcia, MD, Philippe Hervé, MD, Maurizio Rainisio, PhD, Gérald Simonneau, MD



Subjects	178	129	85	57	36	21	7	3	1	IV epoprostenol
at risk, n	135	59	34	20	11	4	2	2	1	Historical control

Pourquoi des « centres » d'HTAP

Maladie orpheline

Pronostic redoutable.

Besoin impérieux « d'engranger » des données

==> Pronostiques

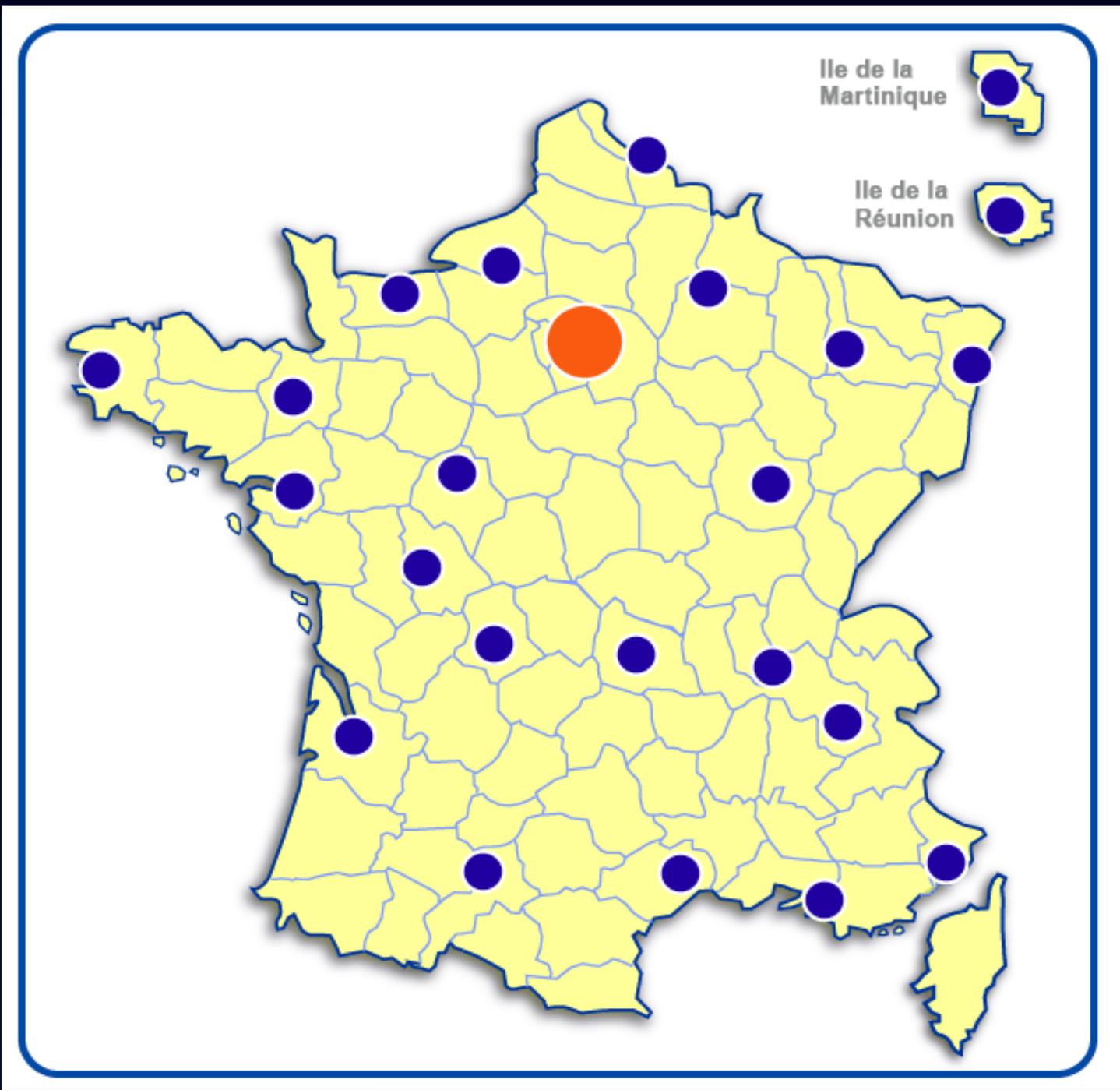
==> Epidémiologiques

==> Réponses au trt

Nécessité d'un réseau de compétence pour
discuter des cas très difficiles
(Embolectomie/Grefe)

Traitements Chers/ Complexes

150-200 Euros/jour



Rôle des centres de compétence

- Confirmer le diagnostic
- Mettre en route le traitement
- Assurer le suivi en collaboration
- Participer au registre national (nécessité de données)
- Rester au fait des nouveautés
- Discuter des cas difficiles avec le centre de référence
- Participer aux réunions des regroupements de patients

Article L.162-22-7 du code de la Sécurité Sociale

Contrat de bon usage des médicaments

Chapitre II

Développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau

Article 5 : Cancer et maladies orphelines

Pour les patients atteints d'une maladie rare ou orpheline, **la prescription initiale d'un médicament désigné comme « orphelin » par la Commission européenne ne peut s'exercer que sur avis d'un centre de référence de la maladie rare en cause, lorsqu'un tel centre existe, ou de l'un de ses centres de compétences.** Les prescriptions doivent par ailleurs être conformes aux protocoles indiqués pour la prise en charge des maladies rares lorsqu'il en existe.

L'article L.162-22-7 du code de la Sécurité Sociale est complété par un alinéa de l'article 56 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale

« **La prise en charge** des médicaments orphelins au sens du règlement (CE) n° 1412000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les **médicaments orphelins 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.** »

Les patients présentant une HTAP
doivent être suivis dans un centre
référent (environ 40 patients)

Suivi recommandé

Tous les 1-3 mois stade IV

Tous les 3-6 mois Stade II/III

Infirmiers spécialisés dans la prise en charge de l'HTAP

→ Perfusion continue

→ Appel réguliers

→ psychologie

Mode de fonctionnement à Pasteur

Cs préalable
(annonce du programme)



Staff commun
Pneumologues
Internistes

Hop de Jour
(Bilan minimal dont KtD/No)



Mise en route trt
Suivi tous les 3-6 mois



Suivi alterné (en sus du votre)
EF/PC/LD

Déterminants du pronostic

	Faible risque	Risque élevé
Ins Card droite clinique	Non	Oui
Progression des S°	Graduelle	rapide
Classe NYHA	II ou III	IV
Test 6 Mn	> 400m	< 300m
Ergo VO2	Pic VO2 > 10.4 ml/kg/mn	Pic VO2 < 10.4 ml/kg/mn
Echo	Pas de Dysfonction VD	Epancht péricardique Dysfonction VD Dilatation OD
Hemodynamique	POD < 10 mm Hg IC > 2.5 l/mn/m2	POD > 20 mm HG IC < 2.5 l/mn/m2
BNP	Peu élevé	Elevé

Algorithme thérapeutique

