

# L'HYPERTENSION PULMONAIRE

ASSOCIÉE À LA SCLÉRODERMIE



Sclérodermie



## L'HYPERTENSION PULMONAIRE



L'hypertension pulmonaire (HTP) se caractérise par une élévation anormale de la pression dans les vaisseaux sanguins des poumons. Lorsque l'hypertension dans les poumons résulte d'un rétrécissement des artères pulmonaires entraînant l'augmentation de la résistance pulmonaire vasculaire, l'atteinte est connue sous le nom d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Lorsque la tension artérielle des vaisseaux pulmonaires est élevée, le ventricule droit doit fournir un effort accru pour propulser le sang vers les poumons afin qu'il puisse s'oxygéner. Cet effort supplémentaire peut provoquer une insuffisance cardiaque droite. Les personnes atteintes de sclérodémie sont à haut risque de développer de l'HTP en fonction de plusieurs mécanismes. Les causes de cette maladie sont également multiples.

Les personnes atteintes de sclérodémie systémique limitée (connue auparavant sous le nom de syndrome CREST) sont plus susceptibles d'être affectées par l'HTAP que les personnes atteintes de sclérodémie systémique diffuse. L'HTAP peut résulter des mêmes procédés qui endommagent les petits vaisseaux assurant la circulation systémique des personnes atteintes de sclérodémie. Lorsque les cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins, appelées cellules endothéliales, sont endommagées, du tissu conjonctif se dépose de façon excessive sur la face interne des parois vasculaires. Le muscle responsable de la constriction du vaisseau sanguin peut alors prendre de l'expansion et rétrécir leur calibre.

Certains patients sclérodermiques peuvent également être atteints d'HTP s'ils présentent des dommages (fibrose) au niveau des poumons. Cette condition réduit le taux d'oxygène dans le sang, ce qui peut entraîner une élévation soudaine de la pression dans les artères pulmonaires.



## QUELS SONT LES SYMPTÔMES ASSOCIÉS À L'HYPERTENSION PULMONAIRE ?



La plupart des personnes atteintes d'HTP légère ne présentent aucun symptôme. Les personnes atteintes des formes modérée et sévère de l'hypertension pulmonaire présentent des symptômes comme un essoufflement à l'effort (dyspnée). L'HTP se manifeste également par des douleurs anormales à la poitrine et par des signes précurseurs d'insuffisance cardiaque droite, soit une aggravation de l'essoufflement et une enflure des pieds et des jambes. Certaines personnes peuvent aussi présenter des symptômes comme une toux, des étourdissements ou des évanouissements, des palpitations (battements de cœur rapides) ou de l'enflure.

## COMMENT DIAGNOSTIQUE-T-ON L'HYPERTENSION PULMONAIRE ?



L'apparition soudaine de l'essoufflement chez les personnes atteintes de sclérodermie peut conduire à un diagnostic d'hypertension pulmonaire. Un des signes cliniques permettant de conclure que le patient est atteint d'HTP est une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) relevée lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). La DLCO mesure la capacité des gaz contenus dans l'air à passer à travers les tissus pulmonaires et les parois des vaisseaux sanguins pour se rendre jusqu'au sang. En l'absence de fibrose pulmonaire, lorsque la DLCO est de moins de 50% de sa valeur estimée, ceci constitue un indice de présence d'HTP. L'échocardiographie est un autre moyen couramment utilisé pour dépister l'HTP. Cet examen est non invasif et il permet à la plupart des patients d'obtenir une bonne estimation de leur pression artérielle pulmonaire.

Le médecin peut avoir recours à un cathétérisme cardiaque afin de mesurer de façon exacte la pression artérielle pulmonaire. Ce test invasif est effectué afin de mesurer précisément la pression des vaisseaux sanguins des poumons, calculer le flux sanguin généré par le cœur (débit cardiaque), écarter tout écoulement ou passage anormal de sang qui contribuerait à l'HTP, évaluer les fonctions du cœur gauche. Le cathétérisme du cœur droit constitue la référence en matière de diagnostic de l'HTAP.

L'épreuve d'effort, mesuré par le périmètre de marche du test de 6 minutes, sert également à déterminer la capacité physique des personnes atteintes d'HTP. Selon son niveau de tolérance à l'effort, le patient pourrait se voir attribuer une classe fonctionnelle allant de la classe I à la classe IV (I étant la forme légère et IV la forme sévère).

Le développement de l'HTAP chez les personnes atteintes de sclérodermie assombrit le pronostic de survie. Cependant, grâce aux nombreux efforts concertés afin de connaître les effets de l'HTAP sur la sclérodermie, la maladie peut désormais être diagnostiquée rapidement. Selon les plus récentes études, les patients chez qui l'on diagnostique un début ou une forme légère d'HTAP s'en sortiront mieux s'ils entreprennent un traitement médical avant une dégradation de leurs symptômes et de leur capacité physique.

## COMMENT TRAITE-T-ON L'HTAP ?



Les anticoagulants et les diurétiques sont souvent employés pour traiter l'HTAP. Lorsque le taux d'oxygène au repos, à l'effort ou durant le sommeil est faible, un traitement par supplément d'oxygène peut aussi être recommandé. Le choix du traitement par anticoagulant s'effectue de manière individuelle, par le patient et son médecin, en raison du risque potentiel d'hémorragie.

Les inhibiteurs calciques (l'amlodipine, le diltiazem et la nifedipine) peuvent aider les patients atteints d'HTAP. Cependant ce type de traitement s'avère efficace seulement chez une très faible minorité de patients atteints d'HTAP.

## QUELS MÉDICAMENTS SONT EMPLOYÉS POUR TRAITER L'HTAP?



La liste des médicaments employés pour traiter l'HTAP ne cesse de s'allonger. Elle inclut notamment les médicaments suivants, approuvés par Santé Canada :

- Époprosténol sodique par voie intraveineuse (IV). (Flolan<sup>MD</sup>), approuvé au Canada depuis 1997 ; et (Caripul<sup>MD</sup>), approuvé au Canada depuis 2012 ;
- Tréprostinil par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV) (Remodulin<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2002 ; 2005 respectivement ;
- Bosentan (Tracleer<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2001 ;
- Ambrisentan (Volibris<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2008 ;
- Macitentan (Opsumit<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2013 ;
- Citrate de sildénafil (Revatio<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2006 ;
- Tadalafil (Adcirca<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2009 ; et
- Riociguat (Adempas<sup>MD</sup>). Approuvé au Canada depuis 2014.

Les médicaments énumérés ci-dessus sont répartis en quatre catégories selon leurs mécanismes d'action. Ces médicaments sont employés seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments de l'une ou plusieurs des classes décrites ci-après.

## LES ANALOGUES DE LA PROSTACYCLINE



Cette classe comprend 3 médicaments administrés par perfusion continue: l'époprosténol sodique (Flolan<sup>MD</sup>, Caripul<sup>MD</sup>) et le tréprostinil (Remodulin<sup>MD</sup>).

Ils sont approuvés par Santé Canada dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie chez des patients de classe III ou IV de l'OMS, qui n'ont pas répondu au traitement classique.

L'époprosténol sodique est une prostacycline. Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline par sa structure chimique apparentée. La prostacycline joue un rôle très important dans la santé des vaisseaux sanguins en agissant comme un puissant vasodilatateur naturel et antiagrégant plaquettaire.

L'effet bénéfique de ces médicaments dans le traitement de l'HTAP s'explique ainsi par leur action vasodilatatrice directe des artères au niveau des poumons, du cœur et de tout l'organisme. Ils diminuent ainsi la résistance des artères et la pression artérielle et augmentent le débit sanguin. Ils empêchent aussi les plaquettes de s'adhérer entre elles et de former des caillots sanguins.

## L'époprosténol

L'époprosténol (Flolan<sup>MD</sup>, Caripul<sup>MD</sup>) est injecté par perfusion intraveineuse continue et nécessite l'usage d'un cathéter veineux central à demeure et d'une pompe spéciale.

L'époprosténol a amélioré significativement la capacité fonctionnelle à l'effort, mesuré par le périmètre de marche du test de 6 minutes. Il a aussi amélioré l'hémodynamique du cœur, des poumons, la classe fonctionnelle et la qualité de vie. Il a atténué les symptômes de dyspnée.

Les effets secondaires possibles associés au traitement par l'époprosténol incluent des maux de tête, des bouffées de chaleur, des douleurs à la mâchoire, de la diarrhée et des douleurs osseuses.

D'autres effets secondaires comme un risque accru de contracter une infection liée à l'utilisation du cathéter peuvent également survenir.

L'époprosténol est contre-indiqué chez les patients qui présentent un trouble de fonctionnement du ventricule gauche du cœur. Il ne doit pas être administré à long terme chez les patients qui manifestent une rétention liquidienne aux poumons en début de traitement.



## Le tréprostinil

Le tréprostinil (Remodulin<sup>MD</sup>) peut être administré par perfusion continue sous-cutanée ou intraveineuse.

Il a été démontré que la perfusion intraveineuse et la perfusion sous-cutanée de ce médicament sont bioéquivalentes. Par contre, c'est la voie sous-cutanée qui est la plus utilisée.

Comme l'époprosténol, le tréprostinil a amélioré la capacité d'exercice, l'hémodynamique et diminué les symptômes de dyspnée et de fatigue liés à la maladie. Les symptômes de l'HTAP se sont aussi atténués et il y a eu une amélioration de la composante physique à l'échelle de la qualité de vie.

La prise du tréprostinil peut entraîner des effets secondaires tels que des maux de tête, de la diarrhée, des nausées, de la douleur à la mâchoire, de l'œdème et de la vasodilatation.

## LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE (ARE)



Cette classe comprend 3 médicaments administrés par la voie orale: le bosentan (Tracleer<sup>MD</sup>), l'ambrisentan (Volibris<sup>MD</sup>) et le macitentan (Opsumit<sup>MD</sup>).

Les indications diffèrent légèrement pour chacun de ces 3 médicaments.

Ces médicaments inhibent l'action de l'endothéline, une hormone sécrétée par la couche interne des vaisseaux sanguins, en l'empêchant de se fixer sur ses récepteurs et de causer un rétrécissement des vaisseaux sanguins. Ils diminuent ainsi la pression artérielle pulmonaire et augmentent le débit sanguin cardiaque sans affecter la fréquence cardiaque.

## Le bosentan

Le bosentan (Tracleer<sup>MD</sup>) est approuvé par Santé Canada dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire consécutive à la sclérodermie chez des patients de classe III et IV qui n'ont pas répondu au traitement classique. En outre, une prolongation du temps écoulé avant l'aggravation de l'état clinique a été démontrée chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS.

Le bosentan a permis d'augmenter la capacité physique à l'effort et l'hémodynamique cardio-pulmonaire chez ces patients.

Le bosentan a aussi démontré une amélioration de la classe fonctionnelle, et une augmentation significative du temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'état clinique.

La prise du bosentan peut entraîner des effets secondaires tels que: des nausées, des céphalées, des bouffées de chaleur et de l'œdème des membres inférieurs.

Comme le bosentan risque d'élever les enzymes secrétés par le foie et de causer de l'anémie, les patients doivent se soumettre à des tests sanguins mensuels avant et durant leur traitement.

Le bosentan est contre-indiqué aux femmes enceintes ou en âge de procréer qui n'emploient pas de méthode de contraception fiable, aux patients qui présentent une atteinte du foie modérée ou grave et aux patients sous cyclosporine A ou glyburide.

## L'ambrisentan

L'ambrisentan (Volibris<sup>MD</sup>) est approuvé par Santé Canada dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie chez les patients manifestant des symptômes de la classe fonctionnelle II ou III selon OMS.

L'ambrisentan a amélioré la tolérance à l'effort, l'indice de dyspnée de Borg et l'hémodynamique. Il a réduit le temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'état clinique.

La prise de l'ambrisentan peut entraîner des effets secondaires tels que de l'œdème des membres inférieurs, des maux de tête, de la congestion nasale, de la dyspnée, de l'élévation des enzymes secrétés par le foie et de l'anémie.

Comme avec le bosentan, les patients sous ambrisentan doivent se soumettre à des tests sanguins mensuels avant et durant leur traitement.

Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les patients présentant une atteinte hépatique pré-existante ou sévère, de fibrose pulmonaire avec ou sans hypertension.

## Le macitentan

Le macitentan (Opsumit<sup>MD</sup>) est le tout dernier médicament de la classe des ARES à être approuvé par Santé Canada pour le traitement à long terme de l'HTAP associée à la sclérodermie, afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS.

Le macitentan est efficace en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5.

Il a été démontré que le macitentan a réduit significativement les aggravations de l'HTAP qui se définissent par la présence simultanée d'une diminution soutenue du périmètre de marche du test de 6 minutes, une aggravation des symptômes de l'HTAP et le besoin d'un nouveau traitement contre l'HTAP.

Le macitentan a permis une diminution des hospitalisations dues à l'HTAP, une amélioration de l'hémodynamique cardiopulmonaire, une amélioration de la classe fonctionnelle, de la qualité de vie et de la capacité d'exercice.

La prise de ce médicament peut entraîner des effets secondaires tels que la congestion nasale, des maux de tête, les maux de gorge et la grippe.

Tout comme les autres ARES, le macitentan présente un risque d'augmenter les enzymes secrétés par le foie ou de causer de l'anémie. Des tests sanguins réguliers pour évaluer ces paramètres sont donc nécessaires.

Le macitentan pouvant causer des anomalies congénitales s'il est pris pendant la grossesse; la grossesse est donc contre-indiquée.

## LES INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)



Cette classe comprend 2 médicaments: le sildénafil (Revatio<sup>MD</sup>) et le tadalafil (Adcirca<sup>MD</sup>).

Ils sont approuvés dans le traitement de l'HTAP secondaire à la sclérodémie chez les patients appartenant à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS qui ne répondent pas au traitement classique.

Ils agissent en inhibant l'enzyme phosphodiesterase de type 5, qui détruit le GMP cyclique, responsable de la relaxation des vaisseaux sanguins pulmonaires.

### Le sildénafil

Le sildénafil est approuvé notamment pour le traitement de la dysfonction érectile sous le nom de commerce Viagra<sup>MD</sup>, et pour l'HTAP, sous le nom de commerce Revatio<sup>MD</sup>.

Revatio<sup>MD</sup> peut être administré par la voie orale ou intraveineuse.

Il a amélioré la capacité d'exercice et l'hémodynamique. Il a amélioré la qualité de vie et atténué la dyspnée selon le score de Borg.

Les effets secondaires potentiels incluent des maux de tête, des bouffées de chaleur, des indigestions, des maux de dos, de la diarrhée, de la douleur dans les bras ou dans les jambes et de la congestion nasale.

Il est contre-indiqué aux patients avec: une hypertension secondaire à une drépanocytose, une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ou des troubles graves du cœur et du foie; et aux patients qui prennent des médicaments qui affectent son élimination ou des médicaments contenant des dérivés nitrés.

## Le tadalafil

Le tadalafil est approuvé pour le traitement de la dysfonction érectile sous le nom de commerce Cialis<sup>MD</sup>, et pour le traitement de l'HTAP, sous le nom de commerce Adcirca<sup>MD</sup>.

Adcirca<sup>MD</sup> est administré par la voie orale.

En plus de son effet bénéfique sur la pression artérielle pulmonaire, il a amélioré la capacité d'exercice et la qualité de vie et a atténué l'aggravation de l'état clinique.

Les effets secondaires potentiels incluent des maux de tête, des douleurs musculaires, des bouffées de chaleur, des nausées, des douleurs dans les bras ou dans les jambes, des maux de dos, des indigestions et de la congestion nasale.

Il a les mêmes contre-indications que le sildénafil. Les deux agents sont déconseillés avec le riociguat.

## LES STIMULATEURS DE LA GUANYLATE CYCLASE SOLUBLE

### Le riociguat

Le riociguat (Adempas<sup>MD</sup>) est le premier d'une nouvelle classe de médicaments à être approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'HTAP chez les patients de la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, seul ou en association à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, de même que pour le traitement de l'hypertension thromboembolique chronique.

Le riociguat agit en stimulant l'enzyme guanylate cyclase soluble qui reçoit le monoxyde d'azote. Cette liaison entraîne ainsi une production accrue de la GMP cyclique et la relaxation des vaisseaux sanguins pulmonaires.

Le riociguat est administré par la voie orale.

Il a amélioré la capacité physique des patients à l'effort et a prolongé le délai d'aggravation de leur état clinique. Le score de Borg a été amélioré et on a observé une amélioration de la classe fonctionnelle.

Les effets secondaires potentiels sont des maux de tête, des étourdissements, de l'œdème périphérique, des nausées et des indigestions.

Il est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des médicaments avec un mécanisme d'action semblable (soit les PDE-5) et aux femmes enceintes ou qui allaitent.



## LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

La transplantation pulmonaire est réservée aux patients atteints d'HTAP sévère qui ne répondent pas aux traitements médicaux. Puisqu'elle présente des risques opératoire et périopératoire élevés de même que des risques de rejet et d'infection à long terme, la transplantation pulmonaire ne doit pas être considérée comme un traitement de première intention ou un traitement curatif de l'HTAP. Qu'il s'agisse d'une transplantation d'un seul ou des deux poumons ou d'une transplantation cœur-poumon, ce type d'interventions demeure controversé. En outre, les patients ne sont pas tous susceptibles d'être de bons candidats pour la transplantation. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la dysmotilité œsophagienne sont des complications fréquentes de la sclérodermie et peuvent justifier le refus de procéder à la transplantation due aux risques d'aspiration et de rejet qu'elle comporte.

## Rassemblez tous les faits

L'hypertension pulmonaire n'est pas le seul type de maladie pulmonaire à survenir chez les patients atteints de sclérodermie. La maladie interstitielle pulmonaire aussi appelée fibrose pulmonaire est une autre grave complication. Pour plus d'information sur la fibrose pulmonaire, veuillez communiquer avec Sclérodermie Québec.

Il importe de savoir qu'un patient peut être aux prises avec une affection pulmonaire associée à la sclérodermie sans présenter de signe ni de symptôme. Il est donc très important de procéder régulièrement à des examens de dépistage des affections pulmonaires telles l'hypertension artérielle pulmonaire et la maladie interstitielle pulmonaire.

En raison de la complexité du diagnostic et du traitement des maladies pulmonaires associées à la sclérodermie, il convient de diriger les patients vers des médecins ayant une expertise éprouvée de la sclérodermie, des maladies pulmonaires interstitielles et de l'HTP. Cela requiert une étroite collaboration entre le patient et son rhumatologue, son pneumologue et son cardiologue.

Veillez noter que cette brochure n'est fournie qu'à des fins strictement éducatives et ne saurait en aucun cas remplacer l'avis médical d'un professionnel de la santé.

*Ce document est une publication de la Scleroderma Foundation Inc. qui a gracieusement autorisé Sclérodemie Québec à en faire la reproduction, la traduction et l'adaptation.*

*La traduction et l'adaptation de cette brochure a été rendue possible grâce à une subvention éducative d'Actelion Pharmaceutiques Canada inc.*



Avril 2015



Nous tenons à souligner la collaboration soutenue de nos amis de la Scleroderma Foundation qui font preuve d'une extrême obligeance en partageant si généreusement leurs idées et leurs connaissances avec les patients sclérodermiques de partout en Amérique du Nord.



## Sclérodémie Québec

SUPPORT

INFORMATION

SOUTIEN À LA RECHERCHE

Vous voulez recevoir de l'information  
au sujet de la sclérodémie ?  
N'hésitez surtout pas à communiquer avec nous.



Pour nous joindre:

Soutien aux malades : 1-877-953-5333

Dons/bénévolat : (514) 990-6789

Courriel : [info@sclerodemie.ca](mailto:info@sclerodemie.ca)

**Sclérodémie Québec**

550, chemin Chambly, bureau 040

Longueuil (QC) J4H 3L8

[www.sclerodemie.ca](http://www.sclerodemie.ca)

