



## EDITORIAL

# Nouvelles approches dans la prise en charge d'HTAP : rôle du registre national et international

## *New approaches in the management of pulmonary hypertension : role of national and international registries*

C. Duong-Ngo<sup>1</sup>, S. Duong-Quy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>: Faculté de Médecine. Université Paris Descartes. 24, rue du Faubourg St Jacques. 75014 Paris

<sup>2</sup>: Service de Physiologie - EFR. Hôpital Cochin. 27, rue du Faubourg St Jacques. 75014 Paris - France

La survie des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), de groupe 1 selon la classification [1], a été améliorée ces dernières années grâce aux progrès dans la connaissance de la physiopathologie et le traitement. Cependant, ces patients connaissent encore une morbidité et une mortalité élevées malgré une prise en charge quasi-optimale dans les centres de références. En attendant une nouvelle stratégie thérapeutique visant l'amélioration de la circulation pulmonaire par les vasodilatateurs et du dysfonctionnement ventriculaire droit par les inotropes, il est nécessaire de poursuivre la réalisation de registre de l'HTAP et de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques pour une prise en charge optimale de cette pathologie.

L'HTAP étant une maladie rare, une parfaite compréhension de son histoire naturelle est indispensable. Un registre national et international de l'HTAP est une étape primordiale pour une prise en charge optimale de cette pathologie. Le registre permet de fournir des informations importantes concernant l'épidémiologie, le diagnostic, et le traitement de l'HTAP. Il apporte également des informations essentielles sur la progression et la survie des patients. De plus, un registre international contribue à élaborer des essais thérapeutiques multicentriques sur un grand nombre de patients.

Le premier registre national de l'HTAP a été réalisé par NIH (National Institutes of Health) aux Etats Unis en 1981 [2].

Il comportait trois principales catégories de données : les données statistiques épidémiologiques, les caractéristiques pathologiques, le réseau des centres de référence (32 centres). Plus de 200 patients avec HTAP primaire ont été inscrits jusqu'à la clôture du registre en 1987. Le résultat de ce registre obtenu par NIH permettait aux investigateurs d'élaborer les critères diagnostiques cliniques de l'HTAP, de standardiser les données enregistrées et de promouvoir la collaboration des centres dans la prise en charge des patients et la sensibilisation du public à l'HTAP.

Dans le deuxième registre réalisé par 54 centres aux Etats Unis entre 2006 et 2007, 2 967 patients atteints d'HTAP avec une classe fonctionnelle (CF) de NYHA/OMS au stade I ont été inclus (REVEAL registry) [3]. Des données concernant le retard diagnostique, les options thérapeutiques, et les facteurs pronostiques ont été obtenues à partir de ce registre. La survie à un an des patients était de 91% [4].

En France, le premier registre de l'HTAP a été initié en 2002 par le réseau de 17 hôpitaux universitaires. Entre octobre 2002 et octobre 2003, 674 patients ont été enregistrés (553 cas prévalents et 121 cas incidents). Le résultat de ce registre montrait que la survie des patients était différente entre les cas prévalents et incidents avec une meilleure survie dans la première catégorie. Selon ce registre, la prévalence et l'incidence de l'HTAP en France était de 15/millions et de 2,4/millions d'adultes respectivement [5].

**Auteur correspondant:** Dr. Carine DUONG-NGO. Faculté de Médecine. Université Paris Descartes. 75014 Paris  
E-mail : carine2708@gmail.com

Pour éviter le biais lié à la survie à long terme, dans le registre réalisé en Angleterre, seuls les cas incidents ont été inclus. Le résultat de ce registre, portant sur 646 patients avec HTAP idiopathique, héréditaire ou HTAP associée aux anorexigènes, montrait que la survie moyenne était de 6,1 ans.

En Chine, le premier registre réalisé entre 1999 et 2004 à Shanghai incluant 72 patients avec HTAP idiopathique ou familiale montrait que la survie à 1, 2, 3 et 5 ans était de 68%, 56,9%, 38,9% et 20,8% respectivement [6]. Ces patients n'ont reçu que le traitement conventionnel (traitement spécifique non disponible). Dans le deuxième registre réalisé entre 2007 et 2009 dans cette même population, 276 patients avec HTAP idiopathique ou HTAP associée à une connectivite ont été inclus. Le résultat montrait que, dans l'HTAP idiopathique, la survie à 1, 2 et 3 ans était de 92,1%, 80,1% et 75,1%, respectivement (31,3±0,85 mois) ; et dans l'HTAP associée à une connectivite, elle était de 85,4%, 75,6% et 53,6% respectivement (28,5±1,39 mois) [7]. Dans ce registre, la plupart des patients ont été traités par inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5).

Devant l'étendue des options thérapeutiques et la diversité de la décision thérapeutique, un registre international est nécessaire. Les données obtenues à partir de ce programme permettrait d'élaborer une stratégie thérapeutique commune à tous les pays avec une efficacité la plus optimale. Créé en 2007, le premier registre international (CompERA-XL) a déjà inclus, jusqu'à novembre 2009, 1 008 patients

atteints d'HTAP dans six pays européens [8]. Ce registre n'a inclus que des patients ayant bénéficié pour la première fois un traitement spécifique de l'HTAP. A l'heure actuelle, les données de ce registre sont en cours d'analyse.

Actuellement, le traitement spécifique de l'HTAP a pour but l'amélioration de la circulation pulmonaire. Cet objectif est basé sur l'effet vasodilatateur des ARE, iPDE-5, et prostanoïdes. Les nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib), les stimulateurs de la guanylate cyclase (riociguat), et les antagonistes du récepteur de la prostacycline (selexipag) sont en cours d'évaluation.

Il est bien connu que les patients atteints d'HTAP décèdent à cause de la progression du dysfonctionnement du ventricule droit (VD). Mais, les conséquences hémodynamiques de l'HTAP sur le VD varient d'un patients à l'autre. Ainsi, il est nécessaire d'évaluer régulièrement la fonction du VD au cours du suivi des patients. De ce fait, l'amélioration de la fonction du VD par des inotropes cardiosélectifs sera la nouvelle cible thérapeutique de l'HTAP dans l'avenir.

Malgré des progrès remarquables dans la physiopathologie et le traitement de l'HTAP ces dernières décennies, l'amélioration de la morbidité et la mortalité des patients reste à un défi à relever. Le résultat préliminaire des essais cliniques en cours sur l'utilisation de nouvelles molécules apporte un espoir dans la prise en charge de cette maladie au pronostic sombre [9].

## CONFLIT D'INTERETS

Aucun.

## REFERENCES

- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1219-63.
- Fishman AP. Introduction to the national registry on primary pulmonary hypertension. In: Fishman AP, .ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia. University of Pennsylvania Press. 1990; 437-439.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122(2): 164-72.
- Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011; 140(1): 19-26.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173 : 1023-30.
- Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-379.
- Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *Chest* 2011;140:301-309.
- Pittrow D, Ghofrani HA, Opitz CF, et al. International, prospective register for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134 Suppl 5:S173-5.
- Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2012 Dec 20. pii: S0163-7258(12)00241-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.003.