

## Hypertension artérielle pulmonaire de l'enfant: dépistage et traitement

Maurice Beghetti  
Margrit Fasnacht

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie progressive, caractérisée par une augmentation des pressions et des résistances artérielles pulmonaires, conduisant à une dysfonction ventriculaire droite et généralement au décès. L'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou familiale est une pathologie rare (1 à 2/1 000 000/an) et considérée habituellement comme une maladie du jeune adulte (âge moyen du diagnostic: 36 ans), avec une prédominance de femmes à 3,5/1, mais elle peut se rencontrer à l'âge pédiatrique. Jusqu'à récemment, le pronostic dans la classe d'âge pédiatrique était tout aussi sombre que pour la population adulte. Selon les recommandations de l'OMS, le diagnostic se fait sur la base d'une pression artérielle pulmonaire moy-

enne augmentée au repos (> 25 mm Hg) ou à l'exercice (> 30 mm Hg). Son étiologie est diverse. La nouvelle classification diagnostique, édictée lors du dernier congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire (Venise, 2003) se fonde sur des critères cliniques et inclut les diverses causes d'hypertension pulmonaire (*tableau 1*). Chez l'enfant, les étiologies les plus fréquentes sont: l'hypertension pulmonaire associée à des cardiopathies congénitales ou acquises, l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou familiale et l'hypertension pulmonaire associée à des maladies chroniques pulmonaires. Dans cette revue, nous allons nous concentrer essentiellement sur l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou fami-

liale, mais un certain nombre des points discutés dans cet article peuvent s'appliquer aux autres étiologies de l'hypertension pulmonaire.

Le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire a connu ces dernières années des progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques menant à la maladie vasculaire pulmonaire, ainsi que dans le domaine thérapeutique, avec la mise au point de nouveaux médicaments. Il est maintenant presque certain qu'une des principales anomalies est la dysfonction endothéliale, s'accompagnant d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote ou la prostacycline, et d'une augmentation de la production de vasoconstricteurs tels que l'endothéline ou le thromboxane, des substances qui sont également promitotiques causant une prolifération des cellules musculaires lisses et de la matrice extracellulaire.

La compréhension de ces mécanismes a permis de passer d'un traitement purement vasodilatateur (antagonistes calciques) à des traitements plus ciblés du remodelage vasculaire pulmonaire, ce qui a permis de changer le pronostic de la maladie. Les résultats des études randomisées et contrôlées effectuées chez l'adulte montrent que certains traitements ont changé l'évolution des patients souffrant d'une maladie sans espoir thérapeutique avec un pronostic à court terme effroyable. Il est maintenant possible d'améliorer non seulement les symptômes et le confort de vie, mais également la survie. Bien que des études similaires n'aient pas encore été pratiquées en pédiatrie, des résultats préliminaires laissent présager de l'efficacité de ces thérapies chez l'enfant.

### Dépistage

Il est particulièrement essentiel dans cette maladie au pronostic défavorable d'établir un diagnostic rapidement. Il s'avère malheureusement que très souvent le diagnostic est retardé et que les patients pédiatriques présentant une hypertension pulmonaire sont référés extrêmement tard aux spécialistes. Il est donc fondamental, afin de pratiquer un diagnostic précoce:

1. de penser à cette maladie
2. en présence d'une dyspnée inexplicquée au repos ou à l'exercice, de faire un électrocardiogramme et/ou une échocar-

- **Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)**
  - Idiopathic (IPAH)
  - Familial (FPAH)
  - Related to:
    - Collagen Vascular Disease
    - Congenital systemic to pulmonary shunts
    - Portal hypertension
    - HIV infection
    - Drugs and toxins
    - Other (Thyroid disorders, Glycogen Storage Disease, Gaucher's Disease, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Hemoglobinopathies, Myeloproliferative Disorders, Splenectomy)
  - Associated with significant venous or capillary involvement
    - Pulmonary veno-occlusive disease
    - Pulmonary capillary hemangiomatosis
  - Persistent pulmonary hypertension of the Newborn
- **Pulmonary Venous Hypertension**
  - Left-sided atrial or ventricular heart disease
  - Left-sided valvular heart disease
- **Pulmonary Hypertension associated with hypoxemia**
  - Chronic obstructive pulmonary disease
  - Interstitial lung disease
  - Sleep disordered breathing
  - Alveolar hypoventilation disorders
  - Chronic exposure to high altitude
  - Developmental abnormalities
- **Pulmonary Hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease**
  - Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
  - Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries
  - Pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)
- **Miscellaneous**
  - Sarcoidosis, Histiocytosis X, Lymphangiomatosis, Compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)

Tableau 1: Revised Clinical and Classification of Pulmonary Hypertension (Venice 2003).

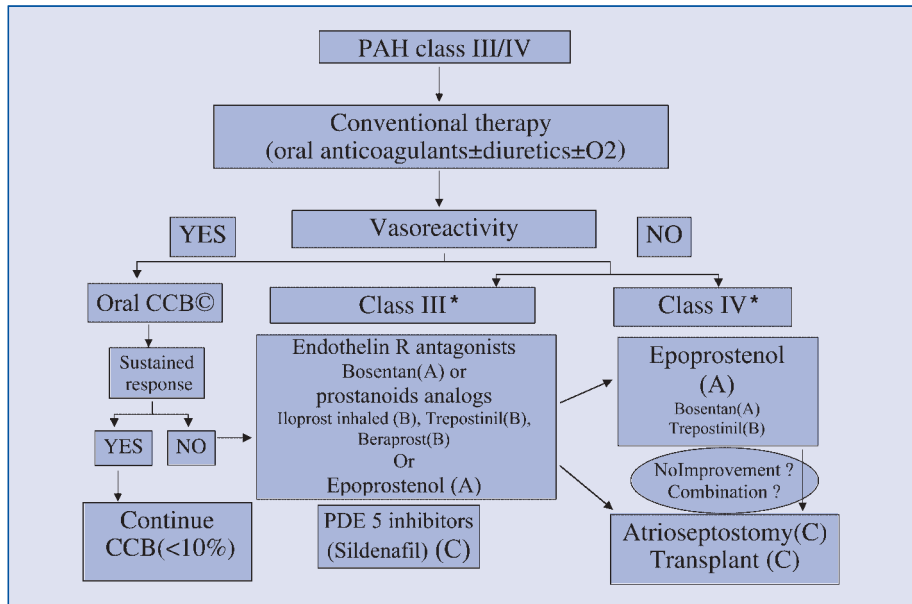


Figure 1: Algorithme de traitement.

A: Clear efficacy evidence from at least 2 randomized controlled trials (RCTs) with no heterogeneity in results.  
 B: Efficacy evidence from one single RCT or 2 RCT with heterogeneity.  
 C: Efficacy evidence from observational studies.  
 CCB: Calcium channel blockers; PAH: pulmonary hypertension; PDE: phosphodiesterase inhibitors.

\* Functional Classification NYHA

- Class I: Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
- Class II: Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
- Class III: Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
- Class IV: Patients with pulmonary hypertension with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity.

diographie, afin de dépister une hypertension artérielle pulmonaire.

Les symptômes chez les nourrissons sont souvent une diminution de l'appétit, un retard de croissance, léthargie, tachypnée, tachycardie et irritabilité. Chez certains enfants présentant un foramen ovale ou une communication inter-auriculaire, on pourra noter une cyanose, due au shunt droit-gauche. Chez les enfants plus grands comme déjà mentionné, la dyspnée à l'effort est un signe précoce. Il faut alors évoquer ce diagnostic, car il n'est pas exceptionnel de voir arriver des enfants avec une hypertension artérielle pulmonaire sévère diagnostiqués comme «asthmatiques» pendant plusieurs années.

Un autre signe clinique particulier de l'enfant est la syncope, soit pendant l'exercice, soit immédiatement après l'exercice. De nouveau, il n'est pas inhabituel de voir des enfants traités pour des convulsions ou une épilepsie, alors qu'il s'agissait d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Examen physique

L'examen cardio-vasculaire montre généralement un precordium avec un choc droit et un deuxième bruit du cœur nettement augmenté en intensité. Un souffle de régurgitation tricuspide ou d'insuffisance pulmonaire peut être ausculté. Il n'est pas inhabituel de voir des enfants avec une cage thoracique déformée, en raison de l'énorme hypertrophie du ventricule droit. Des signes de dysfonction cardiaque droite, tels qu'une hépatomégalie et des œdèmes périphériques apparaissent lors d'une maladie avancée. Devant ces symptômes et ces signes cliniques, l'électrocardiogramme et l'échocardiographie permettront de poser le diagnostic. Il est dès lors essentiel d'adresser ce patient à un centre d'expertise pour l'hypertension pulmonaire pédiatrique afin qu'une évaluation complète soit faite pour exclure un facteur associé l'expliquant et confirmer définitivement le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Le spécialiste pratiquera également un cathétérisme cardiaque, qui est un examen indis-

pensable pour décider de l'approche thérapeutique.

Traitement

Il est important de pratiquer un cathétérisme cardiaque afin d'une part d'avoir des mesures hémodynamiques complètes chez le patient, d'autre part de pratiquer un test de vasoréactivité pulmonaire. Ce test se pratique à l'aide soit de monoxyde d'azote, soit de prostacycline inhalée et permet de juger si le lit vasculaire pulmonaire est «réactif». On considère que le lit vasculaire pulmonaire est réactif lorsque pendant l'administration de ces substances, les pressions pulmonaires diminuent de manière importante pour devenir quasi normales en présence d'un débit cardiaque normal ou augmenté. Les enfants présentant un lit vasculaire pulmonaire réactif pourront bénéficier d'un traitement d'anticalciques (nifédipine ou diltiazem) associé aux mesures dites générales, qui sont la limitation stricte des efforts, une contre-indication de séjour en altitude et un traitement précoce en cas de tout épisode infectieux. En principe, les anticoagulants oraux (anti-vitamine K) font également partie du traitement médical de base, mais ceci n'est pas aussi bien défini que chez l'adulte, probablement en raison de la difficulté du réglage de l'INR chez les petits enfants, ainsi que du manque de travaux ayant clairement établi l'efficacité de cette approche chez l'enfant. On administrera l'oxygénothérapie en cas d'hypoxie et un traitement diurétique s'il y a clairement une rétention liquidienne en cas d'insuffisance cardiaque droite. La figure 1 décrit l'algorithme de traitement, adopté pour les adultes lors du récent congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire à Venise en 2003. Bien que nous n'ayons pas à disposition de travaux permettant de confirmer la validité de cette approche thérapeutique chez l'enfant, les résultats préliminaires nous autorisent à appliquer une approche similaire à celle des adultes. Les posologies pédiatriques ne sont pas encore acceptées en thérapie courante pour la plupart de ces médicaments. En pratique, on utilise donc très souvent une adaptation du traitement de l'adulte, sur la base d'études préliminaires. Il est dès lors peu raisonnable d'édicter actuellement des recommandations définitives. L'époprostenol en infusion intraveineuse continue est la seule thérapie actuellement reconnue par les autorités médicamenteuses suisses chez l'enfant. Cette acceptation a été délivrée sur la base d'études ayant montré

une amélioration tant sur le plan clinique que pour la survie des patients. La dose optimale de traitement est variable. On commence le traitement à 2 ng/kg/min, avec une augmentation progressive au cours des premières semaines de traitement, pour atteindre des doses variant entre 10 et 40 ng/kg/min. Bien que ce traitement soit efficace, il est quand même grevé d'un certain nombre de problèmes qui sont essentiellement liés aux effets secondaires du médicament lui-même: éruptions cutanées, céphalées, diarrhées et arthralgies. Les effets secondaires majeurs sont plutôt liés à la nécessité d'un cathéter central à demeure pour les besoins de la perfusion continue du médicament; il faut alors faire face à des infections, des thromboses et parfois à des dysfonctionnements de la pompe entraînant un risque de rebond d'hypertension pulmonaire. Dans la même famille de médicaments, trois autres substances ont été étudiées chez l'adulte. Il s'agit de l'iloprost (analogue de la prostacycline) en inhalation, du béraprost (prostacycline orale) et du trépostinil en perfusion continue sous-cutanée. L'iloprost et le trépostinil devraient être acceptés en Suisse cette année dans l'indication du traitement de l'hypertension pulmonaire chez l'adulte. Il y a pour l'instant peu de données chez l'enfant avec le béraprost et le trépostinil, ce dernier étant difficile à appliquer en raison de la perfusion sous-cutanée continue qui provoque souvent un non-confort, mal adapté à un traitement pédiatrique. En ce qui concerne l'iloprost en inhalation, les résultats préliminaires chez l'enfant démontrent une efficacité semblable à celle démontrée chez l'adulte (expérience personnelle des auteurs) mais malheureusement avec les mêmes problèmes, c'est-à-dire la nécessité d'administrer des aérosols à raison de 6 à 8 fois par jour, ce qui rend son application parfois difficile en pédiatrie. De plus, il n'existe actuellement pas de recommandations claires en ce qui concerne les doses à appliquer chez les enfants. Chez quelques enfants, trop jeunes pour une thérapie inhalée, l'iloprost en perfusion continue a été utilisé en Suisse et en Allemagne. Bien que non acceptée cette utilisation de l'iloprost présente certains avantages sur l'époprosténol en raison de sa plus longue demi-vie et de son coût inférieur. Le monoxyde d'azote inhalé est un vasodilatateur pulmonaire sélectif dont l'utilité dans l'évaluation de la réactivité vasculaire pulmonaire est bien démontrée. Il est accepté comme traitement de l'hypertension pul-

monaire persistante du nouveau-né. L'utilisation du monoxyde d'azote comme traitement ambulatoire prolongé et continu de l'hypertension artérielle pulmonaire est envisageable, mais actuellement se heurte à quelques problèmes, essentiellement liés à la fabrication d'un dispositif permettant de délivrer ce gaz à domicile. Cette voie est néanmoins poursuivie et il est possible que le matériel soit disponible dans l'année qui vient. Les bloqueurs des récepteurs de l'endothéline et plus particulièrement le bosentan (Tracleer<sup>®</sup>), qui est un médicament accepté par les autorités dans le traitement de l'hypertension pulmonaire chez l'adulte, ouvrent des perspectives intéressantes grâce à l'administration par voie orale. Les résultats chez l'adulte sont très encourageants. Un travail publié chez l'enfant, permettant d'évaluer des doses de traitement dans le groupe de patients pédiatriques au-dessus de 10 kg a également montré un effet positif. Ce traitement nécessite une surveillance mensuelle des transaminases en raison de sa potentielle toxicité hépatique, qui est rencontrée chez environ 5 à 10 % des patients. Des résultats de séries pédiatriques non contrôlées seront publiés en 2004.

D'autres substances sont actuellement à l'étude. Une des plus intéressantes est le sildénafil (Viagra<sup>®</sup>). Le sildénafil est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase et est utilisé dans le dessein d'augmenter les taux de cGMP qui sont le messager cellulaire du monoxyde d'azote induisant la vasorelaxation. Il y a actuellement un certain nombre de petites séries qui ont été publiées, démontrant son efficacité. Les résultats des premières études randomisées contrôlées sont attendus en 2004.

L'évolution de l'approche thérapeutique est extrêmement rapide et en raison de leurs diverses voies d'activation, les prostacyclines, les bloqueurs des récepteurs de l'endothéline et même le sildénafil ont déjà été utilisés dans des approches combinées qui pourraient s'avérer plus efficaces. Notre expérience en Suisse avec une approche combinée d'iloprost et de bosentan est positive (résultats non publiés) et ouvre une voie intéressante à poursuivre.

Les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont extrêmement chers. L'iloprost en inhalation approche les 110 000 Frs par an, le bosentan environ 65 000 Frs. Une thérapie combinée peut dès lors être estimée à 120 000 à 170 000 Frs/an. Jusqu'à présent seul le bos-

entan a obtenu l'autorisation de mise sur le marché avec l'époprosténol en perfusion continue, d'autres sont en attente d'autorisation définitive (trépostinil en perfusion continue et iloprost en inhalation), dès lors il est nécessaire de discuter la mise en route des traitements avec les assurances maladies. En résumé, l'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare au pronostic sombre. Les récentes découvertes montrent qu'un diagnostic précoce et la mise en route de nouvelles thérapies laissent entrevoir une amélioration significative de sa prise en charge. Il est donc essentiel de penser à ce diagnostic et d'adresser les patients aux centres spécialisés. Le suivi de ces malades doit être effectué en collaboration par le spécialiste et le médecin traitant, afin d'optimiser la prise en charge et d'améliorer le pronostic.

#### Références

- 1) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
- 2) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
- 3) Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.
- 4) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
- 5) Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. *Heart* 2001; 86: E 10.
- 6) Beghetti M, Nicod L, Barazzone-Argiroffo C, Rimensberger PC. New combined treatments avoided transplantation in a child with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2004; 90: 154.
- 7) Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002; 88: 658-64.
- 8) Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- 9) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- 10) Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
- 11) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 155-76.

#### Correspondance:

Professeur Maurice Beghetti  
Unité de Cardiologie pédiatrique  
Hôpital des Enfants  
6, rue Willy-Donzé  
1211 Genève 14 (Suisse)  
tél. 022 382 45 80  
fax 022 382 45 46  
[maurice.beghetti@hcuge.ch](mailto:maurice.beghetti@hcuge.ch)