

Mémoire de Maîtrise en médecine No

# Pulmonary hypertension associated to sarcoidosis in Switzerland

## **Etudiant**

Verdi Giovanna

## **Tuteur**

Prof ass John- David Aubert  
Responsable médical transplantation pulmonaire  
Service de Pneumologie et Centre de Transplantation,  
CHUV

## **Expert**

Dr Nicole Aebischer PD & MER  
Service de cardiologie, CHUV

Lausanne, décembre 2012

## Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	<b>1</b>
<b>Index des tableaux</b> .....	<b>2</b>
<b>Index des figures</b> .....	<b>2</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>L'hypertension pulmonaire</b> .....	<b>5</b>
<b>La sarcoïdose</b> .....	<b>6</b>
<b>L'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose</b> .....	<b>7</b>
<b>Méthode</b> .....	<b>9</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>11</b>
<b>Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et hémodynamiques lors de la première visite</b> .....	<b>11</b>
<b>Durée moyenne du suivi</b> .....	<b>12</b>
<b>Traitement</b> .....	<b>12</b>
Traitement spécifique de l'HTP lors de la première visite.....	12
Traitement spécifique de la sarcoïdose lors de la première visite.....	13
<b>Suivi</b> .....	<b>14</b>
Comparaison de la classe fonctionnelle NYHA lors de la première et dernière visite .....	14
Comparaison du test de marche de 6 minutes lors de la première et dernière visite.....	14
Comparaison de l'utilisation de l'oxygénothérapie lors de la première et dernière visite .....	16
Comparaison du traitement de l'HTP introduit lors de la première visite et celui prescrit lors de la dernière visite .....	16
Comparaison du traitement de la sarcoïdose lors de la première et de la dernière visite.....	17
Comparaison de la stratégie thérapeutique lors de la première et de la dernière visite .....	18
<b>Survie</b> .....	<b>18</b>
<b>Analyse</b> .....	<b>20</b>
<b>Prévalence</b> .....	<b>20</b>
<b>Mécanismes possibles</b> .....	<b>20</b>
<b>Sévérité- Survie- Transplantation pulmonaire</b> .....	<b>21</b>
<b>Traitements- analogie/différence avec HTAP idiopathique</b> .....	<b>23</b>
<b>Limitations de l'étude</b> .....	<b>25</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>26</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>27</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>27</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>28</b>
<b>Annexe</b> .....	<b>30</b>

**Tableau 1-A Classification des hypertensions pulmonaires (Dana Point 2008)..... 30**  
**Figure 1-A Algorithme de prise en charge des HTAP (groupe 1) ..... 31**  
**Tableau 2-A Degrés de recommandation et niveaux de preuve ..... 32**

**Index des tableaux**

TABLEAU 1 CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET HEMODYNAMIQUES  
LORS DE LA PREMIERE VISITE. .... 11  
TABLEAU 2 STRATEGIE THERAPEUTIQUE ENVISAGEE LORS DE LA PREMIERE ET DERNIERE  
VISITE. .... 18

**Index des figures**

FIGURE 1 TRAITEMENT SPECIFIQUE DE L'HTP LORS DE LA PREMIERE VISITE..... 12  
FIGURE 2 APPROCHE THERAPEUTIQUE POUR L'HTP LORS DE LA PREMIERE VISITE. .... 13  
FIGURE 3 TRAITEMENT SPECIFIQUE DE LA SARCOÏDOSE LORS DE LA PREMIERE VISITE. .... 13  
FIGURE 4 APPROCHE THERAPEUTIQUE LORS DE LA PREMIERE VISITE . .... 14  
FIGURE 5 COMPARAISON DE LA CLASSIFICATION FONCTIONNELLE NYHA LORS DE LA  
PREMIERE ET DERNIERE VISITE..... 14  
FIGURE 6 COMPARAISON DES RESULTATS DU TM6M CHEZ LES PATIENTS OU LA VALEUR A  
ETE MESUREE LORS DE LA PREMIERE ET DE LA DERNIERE VISITE. .... 15  
FIGURE 7 COMPARAISON DES MOYENNES DU TEST DE MARCHÉ DE 6 MINUTES CHEZ LES  
PATIENTS OU LA VALEUR A ETE MESUREE LORS DE LA PREMIERE ET DE LA DERNIERE  
VISITE. .... 15  
FIGURE 8 COMPARAISON DES PATIENTS RECEVANT OU NON UNE OXYGENOTHERAPIE  
LORS DE LA PREMIERE ET DERNIERE VISITE..... 16  
FIGURE 9 COMPARAISON DU TRAITEMENT DE L'HTP INTRODUIT LORS DE LA PREMIERE  
VISITE ET CELUI PRESCRIT LORS DE LA DERNIERE VISITE. .... 16  
FIGURE 10 COMPARAISON DE L'APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'HTP LORS DE LA  
PREMIERE ET DERNIERE VISITE..... 17  
FIGURE 11 COMPARAISON DU TRAITEMENT DE LA SARCOÏDOSE LORS DE LA PREMIERE ET  
DE LA DERNIERE VISITE..... 17  
FIGURE 12 COMPARAISON DE L'APPROCHE THERAPEUTIQUE LORS DE LA PREMIERE ET  
DERNIERE VISITE. .... 18  
FIGURE 13 PROBABILITE DE SURVIE SELON KAPLAN MEIER. .... 19

## **Abstract**

**Introduction:** L'hypertension pulmonaire est une complication rare de la sarcoïdose. Elle se rencontre surtout lors d'atteinte pulmonaire associée, particulièrement lorsque celle-ci est avancée.

**Objectif:** Étudier l'épidémiologie et l'évolution clinique des patients souffrant d'hypertension pulmonaire et de sarcoïdose (SAPH) en Suisse.

**Méthode:** Le registre suisse de l'hypertension pulmonaire a été analysé rétrospectivement pour identifier les cas SAPH de 2000 à 2011. Les paramètres cliniques, tels que le sexe, l'âge, le stade radiographique pulmonaire et l'hémodynamique sont étudiés lors de l'inscription des patients dans le registre. La classe fonctionnelle NYHA, la capacité à l'exercice (TM6M), les traitements introduits (oxygénothérapie, traitements spécifiques pour la sarcoïdose et traitements spécifiques pour l'hypertension pulmonaire), la survie et le nombre de transplantations pulmonaires effectués sont étudiés lors du suivi.

**Résultats:** Parmi plus de 977 patients inscrits, 22 répondent aux critères d'inclusion pour la SAPH. La majorité de patients est de sexe féminin et l'âge moyen est de 59,5 +/-29,7. Le stade pulmonaire le plus souvent rencontré est de degré 4. La mPAP au diagnostic est de 44 ± 12.6 mmHg et la saturation veineuse d'oxygène est de 60%. La plupart des patients présentent une classe NYHA de 3 et le TM6M est de 368.6 ± 124.2 m à l'inclusion dans le registre. La durée moyenne du suivi des patients dans le registre est de 19.4 mois (0-57). La médiane est de 14 mois. La classe fonctionnelle NYHA et les moyennes des mètres parcourus ne montrent pas de changements significatifs lors du suivi. Au début de l'étude, comme à la fin, moins de la moitié des patients sont sous oxygénothérapie ; le traitement le plus utilisé pour l'hypertension pulmonaire est la classe des antagonistes de l'endothéline et pour la sarcoïdose les corticostéroïdes. La survie à un an est de 65 % et de 55 % à 3 ans. Pendant la période d'observation 5 patients nécessitent une transplantation pulmonaire, dont 2 sont décédés. La démarche médicamenteuse varie au cours du temps : la tendance récente est de donner plus de médicaments pour l'hypertension pulmonaire et la sarcoïdose et de favoriser les associations.

**Conclusion:** La SAPH est une maladie rare ou tout au moins rarement diagnostiquée avec un sombre pronostic. Le degré d'hypertension est de modéré à sévère avec une limitation à l'effort importante. En cas de symptômes suggestifs chez un patient souffrant de sarcoïdose, un dépistage échocardiographique systématique devrait être proposé.

**Mots clés :** SAPH ; Epidémiologie ; Hémodynamique ; Traitements ; Survie.

## **Introduction**

Cette étude rétrospective a pour but de décrire l'épidémiologie et l'évolution clinique des patients souffrant d'hypertension pulmonaire et de sarcoïdose en Suisse. Pour atteindre cet objectif, les patients cibles de l'étude sont identifiés dans le registre de l'hypertension pulmonaire suisse, tenu depuis le 1999 par la Société suisse de l'hypertension pulmonaire (SSHP). Comme les initiateurs de ce registre l'ont mentionné (SSHP Newsletter, 02. 2008) « le registre rassemble des données épidémiologiques, des paramètres physiologiques, des résultats spécifiques de la maladie relatifs à l'échocardiographie et au cathétérisme cardiaque droit, des paramètres de l'évolution (tels que le test de marche de 6 minutes), des traitements médicamenteux et des paramètres d'évaluation, comme la transplantation pulmonaire ou la mort. Sont inclus des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), d'hypertension pulmonaire (HTP) liée à des affections pulmonaires ou à une hypoxémie, d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC) et d'HTP en relation avec les maladies rares, telles que la lymphangioliomyomatose, la sarcoïdose, etc. Les patients présentant essentiellement une HTP due à une insuffisance ventriculaire gauche ne figurent pas dans le registre. » (1)

## **L'hypertension pulmonaire**

L'hypertension pulmonaire est une maladie rare, dont les causes peuvent être multiples. Elle est caractérisée par une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires aboutissant à la défaillance cardiaque droite et au décès.

La définition et la classification clinique de l'hypertension pulmonaire ont été actualisées lors du « 4th World symposium on Pulmonary Arterial Hypertension » tenu à Dana Point en 2008.

Elle est définie comme un état hémodynamique mesuré par un cathéter cardiaque droit caractérisé par une pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP)  $\geq 25$  mmHg au repos. Une pression artérielle d'occlusion (PAPO)  $\leq 15$  mmHg définit une hypertension pulmonaire pré-capillaire, alors que un PAPO  $> 15$  mmHg caractérise une hypertension pulmonaire post-capillaire. La définition d'hypertension pulmonaire d'effort, faisant antérieurement partie des recommandations, a été abandonnée. (2)

La classification clinique d'HTP divise les causes d'hypertension en 5 groupes (voir tableau 1-A en annexe). La sarcoïdose liée à l'hypertension pulmonaire (SAPH, sarcoïdosis associated pulmonary hypertension) figure dans la 5ème catégorie, qui énonce différentes formes d'hypertension pulmonaire pour lesquelles l'étiologie n'est pas claire ou est multifactorielle. (3)

## **La sarcoïdose**

La sarcoïdose, appelée aussi maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, est une maladie inflammatoire multisystémique rare dont l'origine et la pathogenèse restent encore inconnues.

Elle peut atteindre tout individu, quel que soit l'âge, le sexe, l'origine raciale et géographique. L'incidence annuelle est estimée à 40 cas/ 100.000 personnes. Elle apparaît préférentiellement entre l'âge de 20 et 40 ans et survient plus fréquemment chez les femmes et chez les sujets d'origine ethnique noire. (4)

La sarcoïdose est caractérisée par la présence de granulomes non nécrotiques qui suggèrent une réponse excessive du système immunitaire, et plus particulièrement de l'immunité cellulaire face à un ou plusieurs antigènes encore non identifiables. (5)

Bien que les granulomes atteignent le plus souvent les poumons et les ganglions lymphatiques, ils peuvent aussi se localiser dans n'importe quel organe et tissu, entraînant de multiples manifestations cliniques de gravité et de durée variable. (6)

Sur le plan de l'imagerie, la radiographie conventionnelle du thorax permet de distinguer 5 présentations thoraciques caractéristiques : 0, normal ; 1, adénopathies hilaires et médiastinales sans infiltrat interstitiel; 2, adénopathies hilaires et médiastinales avec infiltrat interstitiel; 3, l'infiltrat interstitiel seul; 4, fibrose pulmonaire». (5)

Les patients souffrant de sarcoïdose ont généralement un bon pronostic. Deux tiers des patients ont une rémission spontanée, dont plus de la moitié dans les 3 ans suivant le diagnostic. Un tiers développe une maladie cliniquement significative qui nécessite un traitement médicamenteux, généralement à base de corticostéroïdes. Moins de 5% des patients décèdent, le plus souvent à cause d'une insuffisance respiratoire secondaire à la fibrose pulmonaire ou à cause d'atteintes cardiaques et neurologiques. (4)

## **L'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose**

L'HTP est une complication connue de la sarcoïdose. La prévalence de la SAPH n'est pas établie. Elle dépend de la population étudiée.

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose est souvent retardé car les manifestations cliniques d'une simple sarcoïdose pulmonaire et d'une SAPH sont analogues.

Une étude rétrospective montre que la symptomatologie la plus fréquemment rencontrée chez les patients SAPH est une dyspnée à l'effort. Les autres symptômes, tels que la toux, la douleur thoracique, les palpitations et la syncope sont moins fréquents. Moins de 10% des patients sont asymptomatiques. La même étude montre que 21% des patients souffrant de SAPH présentent des symptômes d'insuffisance ventriculaire droite. (7)

Même si la SAPH se rencontre surtout lors d'atteinte pulmonaire associée, particulièrement lorsque celle-ci est avancée, elle peut aussi se manifester en absence de lésions pulmonaires (8), ce qui suggère la présence de mécanismes physiopathologiques multiples et complexes.

Les mécanismes physiopathologiques qui lient l'HTP à la sarcoïdose sont les suivants: la destruction du lit vasculaire pulmonaire par la fibrose, la compression extrinsèque des gros vaisseaux pulmonaires, la vasoconstriction pulmonaire due à l'hypoxie, le remodelage de la vascularisation pulmonaire, la maladie veno-occlusive pulmonaire, la dysfonction myocardique, la vasculopathie sarcoïdique intrinsèque, l'augmentation de la vasoréactivité, avec une synthèse diminuée de NO et des prostaglandines, et l'augmentation du taux d'endothéline 1. (9)

Si le tableau clinique d'HTP est suspecté chez un patient souffrant de sarcoïdose, il faut d'abord réaliser une série d'examens complémentaires afin de confirmer le diagnostic et d'exclure les autres causes habituelles d'hypertension pulmonaire. Le bilan de base comprend un ECG, des examens de laboratoire (fonctions hépatiques, sérologie HIV, marqueurs des connectivites). Il faut aussi effectuer une scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion pour exclure une maladie thromboembolique chronique. Des épreuves fonctionnelles respiratoires et des tests de capacité à l'effort (mesurés par le test de marche de 6 minutes ou par l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire) sont nécessaires pour évaluer l'état de base fonctionnel des patients avec SAPH. L'échocardiographie est l'examen de choix pour dépister un SAPH, mais le cathétérisme cardiaque droit demeure l'examen de référence indispensable pour confirmer le diagnostic. (10)

Les valeurs des paramètres spirométriques (CV, CVF, VEMS, DEM<sub>25-75</sub>) et de la DLCO chez les patients SAPH sont souvent inférieures par rapport à celles des patients sans hypertension pulmonaire. (7)

Les patients souffrant de SAPH ont également une distance de marche de 6 minutes moindre (11), un besoin d'oxygène accru (12) et sont plus volontiers inscrits sur la liste de transplantation pulmonaire (13) par rapport aux patients sans hypertension pulmonaire.

À l'heure actuelle, il n'y a pas encore de traitement spécifique de la SAPH ; corriger l'hypoxémie, traiter les co- morbidités et le traitement de fond de la sarcoïdose sont les attitudes habituellement retenues. L'utilisation des corticostéroïdes pour le traitement de la SAPH reste controversée et il n'existe aucune étude validant l'utilisation des vasodilatateurs pulmonaires spécifiques dans cette indication. (9)

La présence de l'HTP est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, donc un diagnostic et une prise en charge précoce ont le potentiel d'améliorer le pronostic malgré les incertitudes thérapeutiques sus-mentionnées.

## **Méthode**

Les patients répertoriés dans le registre et inclus dans l'étude doivent respecter les critères suivants: ils doivent être atteints d'hypertension pulmonaire, c'est-à-dire une pression artérielle pulmonaire moyenne  $\geq 25$  mmHg mesurée lors d'un cathétérisme droit et comprendre dans leurs diagnostics secondaires une sarcoïdose, indépendamment de la gravité et de l'organe atteint. 23 patients ont été répertoriés dans le registre suisse mais 1 a été exclu de l'étude car il présentait dans son diagnostic secondaire une maladie thromboembolique. 22 patients ont donc été retenus et étudiés dans le projet.

Les patients cibles de l'étude ont déjà donné leur consentement éclairé écrit lors de leur inscription dans le registre (informed consent), par conséquent le projet, qui ne comporte aucune mesure interventionnelle, n'a pas fait l'objet d'une nouvelle soumission à une commission éthique.

Le travail comporte l'analyse des données suivantes :

- Le sexe et l'âge ;
- La tolérance à l'effort selon NYHA;
- La distance de marche de 6 minutes ;
- L'hémodynamique ;
- Le traitement introduit ;
- Le suivi médical incluant l'évolution du traitement introduit, de la tolérance à l'effort selon NYHA, du test de marche de 6 minutes et de la survie.

Les données cliniques et paracliniques des patients sont collectées et transmises électroniquement après anonymisation sur le registre après chaque visite par le médecin qui en est responsable. Les visites répertoriées au cours de l'étude sont toutes datées.

Les données de la première visite sont analysées et ensuite comparées à celles de la dernière visite. La première visite correspond à l'inscription du patient dans le registre, avec 3 exceptions. Dans ces trois cas, les données prises en considération correspondent à celles de la deuxième visite, car il n'y avait pas assez d'informations rapportées lors du premier contrôle. La dernière visite correspond au dernier contrôle enregistré pour lequel le patient figure vivant et non transplanté, sauf une exception, dont les données pertinentes correspondent à celles de l'avant- dernière visite.

Après avoir collectionné et classé les données d'intérêts inhérentes à chaque patient, le programme Excel (Microsoft Corporation) est utilisé pour faire les analyses statistiques descriptives. Les résultats obtenus sont exprimés soit comme moyenne +/- déviation standard ainsi que sous forme de graphiques et tableaux.

La probabilité de survie est calculée à partir du temps écoulé entre la première visite (définie ci-dessus) et l'état du patient (vivant, mort, transplanté, inconnu) lors du dernier contrôle présent sur le registre, au moyen de la technique Kaplan Meyer, en utilisant le logiciel statistique Graphpad prism 5 (Graph Pad Software). Deux méthodes distinctes de calcul de survie ont été utilisées : dans la première les patients bénéficiant d'une transplantation ont été censurés à la date de l'intervention. Dans la seconde, décès ou transplantation pulmonaires ont été considérés comme des événements déterminants équivalents.

Vu l'hétérogénéité des données présentes sur le registre, à côté de chaque analyse figure le nombre de patients pris en considération.

La durée de l'étude est comprise entre le moment d'inscription de chaque patient dans le registre et le mois d'octobre 2011.

## Résultats

### Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et hémodynamiques lors de la première visite

Tableau 1 Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et hémodynamiques lors de la première visite.

Caractéristiques	Valeurs
Âge moyen lors du diagnostique, année (22)	59.5 ±29,7
Femme	13 (59.1%)
Homme	9 (40.9%)
Stade sarcoïdose pulmonaire (9)*	
1	0
2	2
3	1
3/4	1
4	5
Classe NYHA (22)	
1	0 (0%)
2	4 (19.1%)
3	12 (57.1%)
4	5 (23.8%)
Test de marche de 6 minutes, m (12)	368.6 ±124.2
Hémodynamique	
Gradient de pression tricuspide, mmHg (14)	59.1 ±15.6
sPAP, mmHg (18)	68.0 ±19.6
mPap, mmH (20)	44.0 ±12.6
Pression artérielle pulmonaire d'occlusion, mmHg (17)	12.5 ±8,8
Pression oreillette droite, mmHg (14)	7.4 ±5.2
Débit cardiaque, l/min (13)	4.3 ±0.9
Index cardiaque, l/min/m-2 (17)	2.4 ±0.5
Résistance vasculaire pulmonaire, dyn/s/cm-5 (19)	649.3 ±416.6
Saturation veineuse d'oxygène, % (13)	63.9 ±6.2
Oxygénothérapie (22)	8 (36.4%)
Oxygénothérapie chez les patients dont la saturation veineuse d'oxygène a été mesurée (13)	6 (46,1%)

À côté de chaque caractéristique est spécifié le nombre de patients considérés (n°). Les valeurs sont données comme moyenne, ±déviation standard ou pourcentage.

\* Les patients pris en considération sont ceux dont le stade pulmonaire est écrit sur le registre.

23 patients ont été répertoriés d'après les critères d'inclusion sur le registre suisse entre 1999 et 2011. Un patient a été exclu de l'analyse car il présentait dans son diagnostic secondaire une maladie thromboembolique. 22 patients ont donc été retenus dans le projet. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et hémodynamiques lors de la première visite sont présentées dans le tableau 1. Plus de la moitié (13) des patients est de sexe féminin et l'âge moyen est de 59,5 ± 29,7

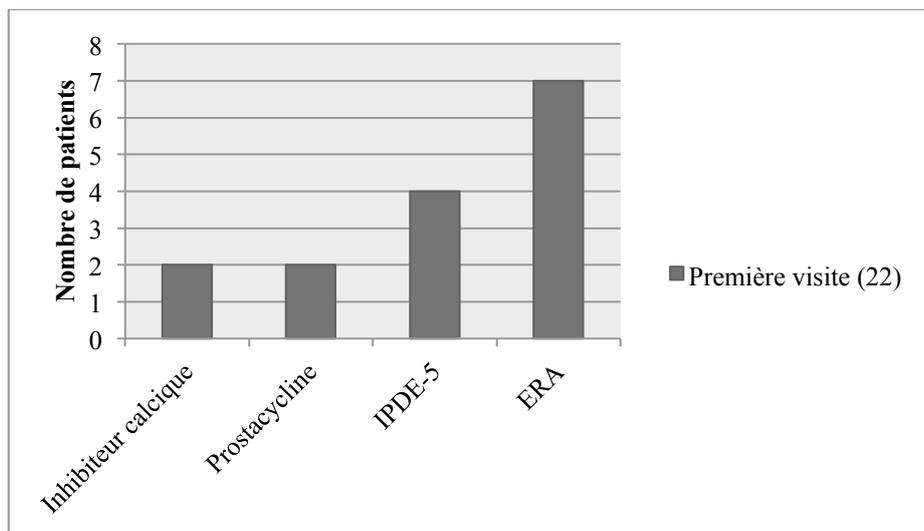
ans. La plupart des patients a une classe fonctionnelle NYHA de 3. Moins de la moitié des patients nécessite une oxygénothérapie et en moyenne ils marchent  $369 \pm 124$  mètres lors du test de marche de 6 minutes à l'inclusion dans le registre. Le degré d'hypertension, mesuré par cathétérisme cardiaque droit, est sévère avec une mPAP de  $44 \pm 12.6$  mmHg. En ce qui concerne l'hémodynamique il faut préciser que 3 patients sur 17 ont une PAPO supérieure à 15 mmHg. Dans ces cas, sous la réserve de la fiabilité de ces mesures, cela signifie qu'une possible composante post-capillaire fait partie du tableau pathophysiologique. La majorité des patients, dont le résultat de la radiographie est spécifié dans le registre, a un stade 4 de sarcoïdose. Chez 4 patients (sur 22) la maladie granulomateuse touche au moins un autre organe : peau (3), reins (2), yeux (2), rate et ganglions.

### Durée moyenne du suivi

La durée moyenne du suivi des patients dans le registre est de 19.4 mois (0-57). La médiane est de 14 mois.

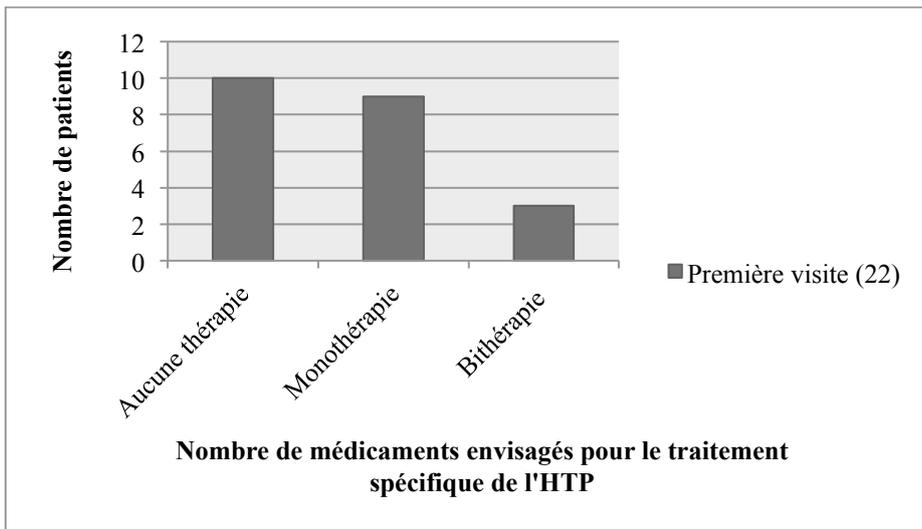
### Traitement

#### Traitement spécifique de l'HTP lors de la première visite



**Figure 1 Traitement spécifique de l'HTP lors de la première visite.**

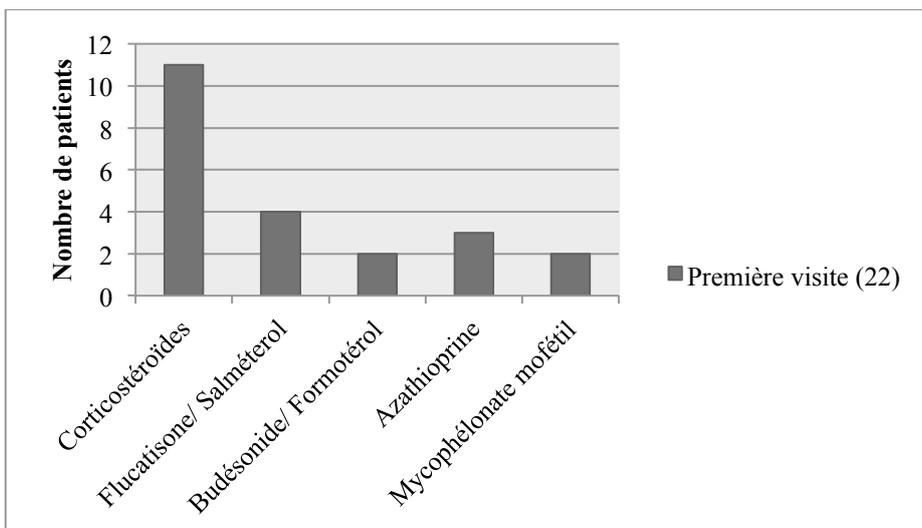
Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension pulmonaire sont indiqués dans la figure 1. La majorité des patients traités (7) a bénéficié d'un traitement avec un antagoniste des récepteurs à l'endothéline (ERA).



**Figure 2 Approche thérapeutique pour l'HTP lors de la première visite.**

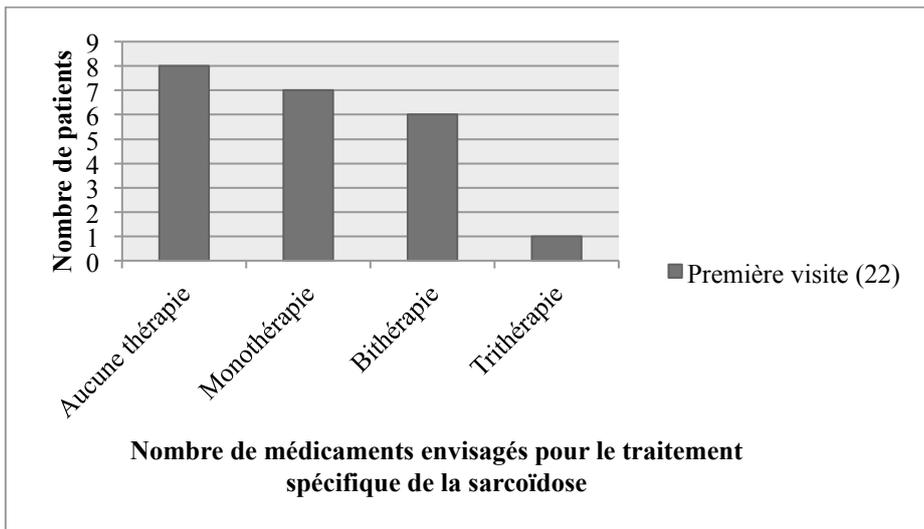
La figure 2 montre l'approche thérapeutique envisagée. Une proportion importante des patients (10) n'a pas bénéficié initialement d'une thérapie spécifique contre l'HTP.

### Traitement spécifique de la sarcoïdose lors de la première visite



**Figure 3 Traitement spécifique de la sarcoïdose lors de la première visite.**

La figure 3 montre les médicaments utilisés pour traiter la sarcoïdose. La majorité des patients (11) a reçu un corticostéroïde.

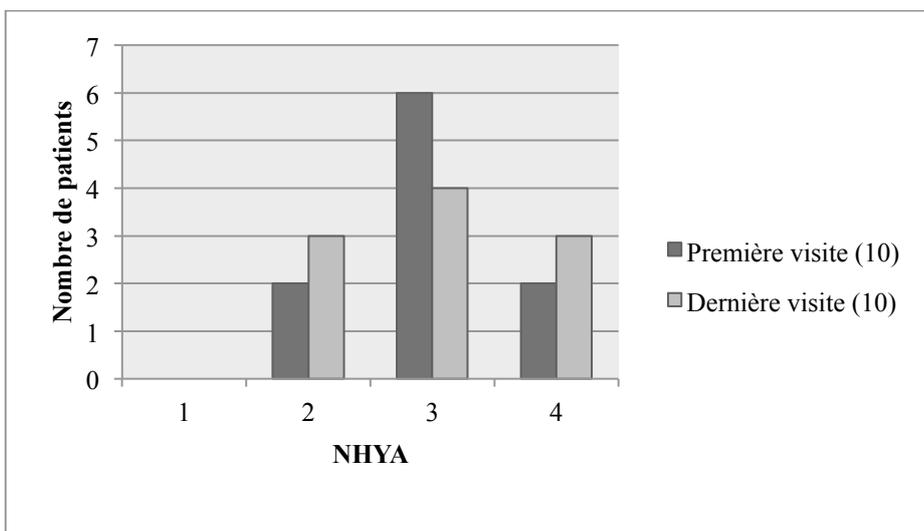


**Figure 4 Approche thérapeutique lors de la première visite .**

Comme indiqué dans la figure 4, un nombre significatif de patients (8) ne reçoit aucune thérapie spécifique contre la sarcoïdose.

**Suivi**

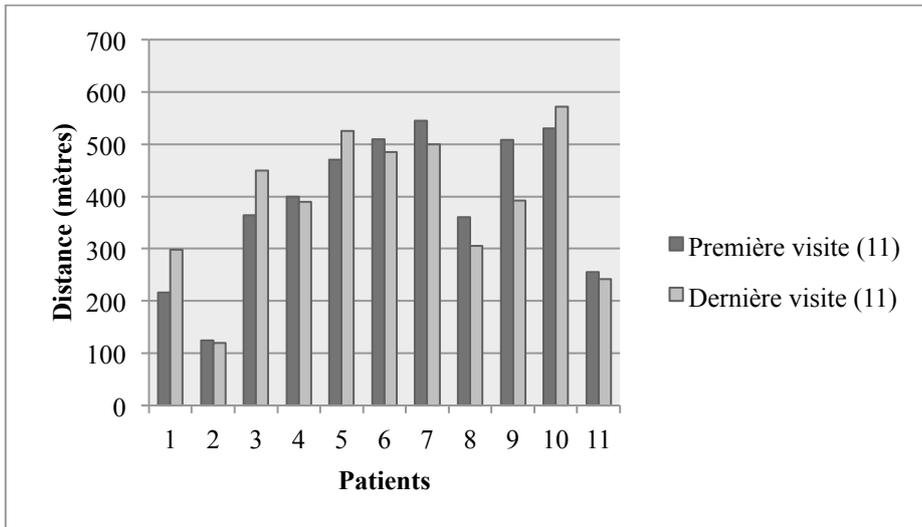
**Comparaison de la classe fonctionnelle NYHA lors de la première et dernière visite**



**Figure 5 Comparaison de la classification fonctionnelle NYHA lors de la première et dernière visite.**

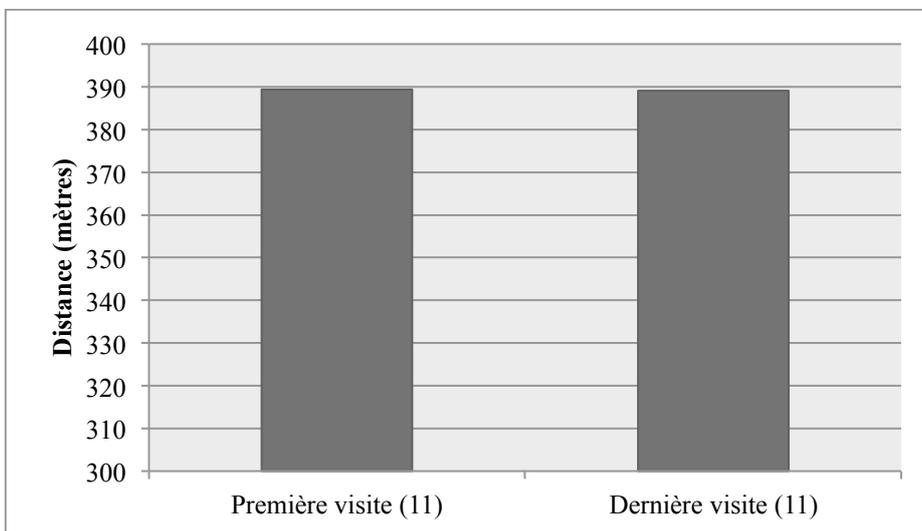
Lors de la dernière visite la majorité des patients présente une classe fonctionnelle NYHA de 3. La classe fonctionnelle NYHA est améliorée d'un niveau chez 2 patients, elle est aggravée d'un niveau chez 2 patients et elle est restée égale chez 6 patients. (cf figure 5)

**Comparaison du test de marche de 6 minutes lors de la première et dernière visite**



**Figure 6 Comparaison des résultats du TM6M chez les patients où la valeur a été mesurée lors de la première et de la dernière visite.**

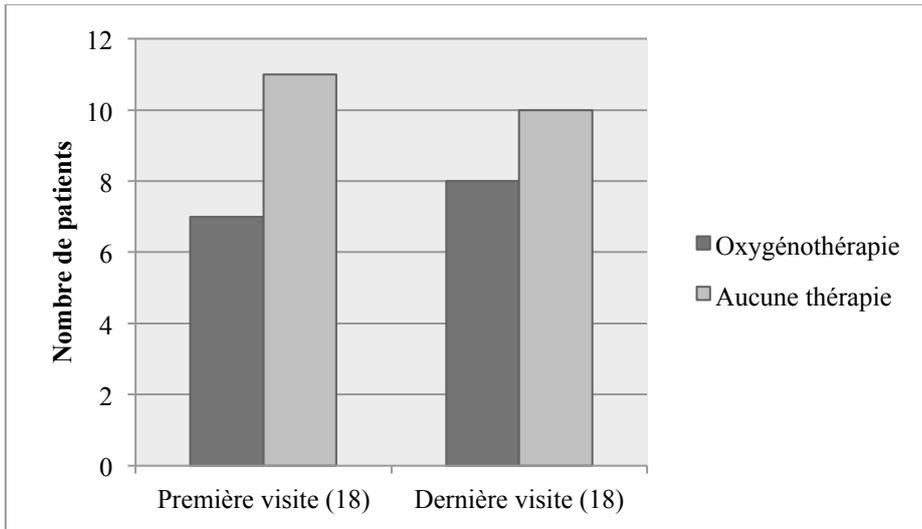
La figure 6 montre l'évolution du TM6M. Lors de l'épreuve d'effort, 7 patients montrent une aggravation et 4 patients présentent une amélioration. Chez 1 patient (patient numéro 2 sur la figure 6), avec un stade NYHA de 3 lors de la première et de la dernière visite, il est spécifié sur le registre que le test de marche de 6 minutes a été effectué avec la prise de 2,5 litres d'oxygène. Le patient avait une capacité fonctionnelle de 125 mètres lors de la première visite et de 120 mètres lors de la dernière visite.



**Figure 7 Comparaison des moyennes du test de marche de 6 minutes chez les patients où la valeur a été mesurée lors de la première et de la dernière visite.**

Les moyennes des mètres parcourus (figure 7) par les patients ne montrent pas de changements significatifs entre la première visite, un résultat donc concordant avec l'évolution du stade NYHA.

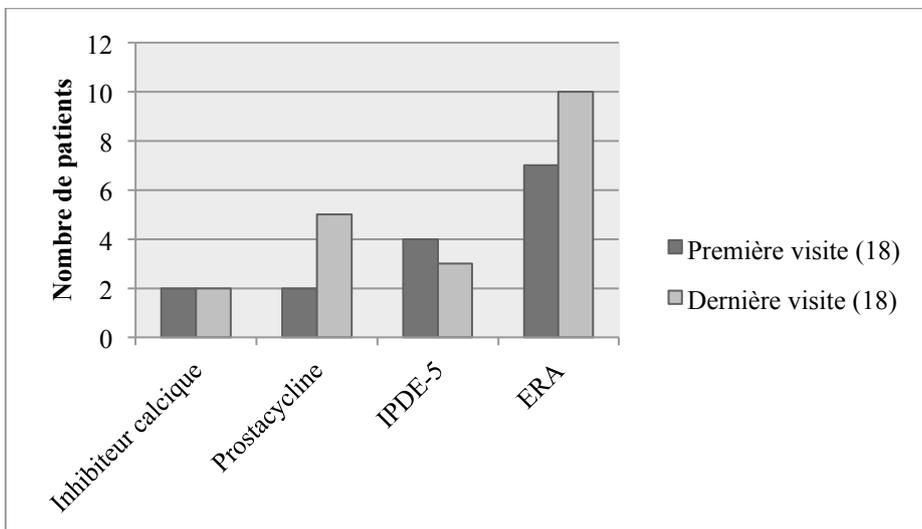
**Comparaison de l'utilisation de l'oxygénothérapie lors de la première et dernière visite**



**Figure 8 Comparaison des patients recevant ou non une oxygénothérapie lors de la première et dernière visite.**

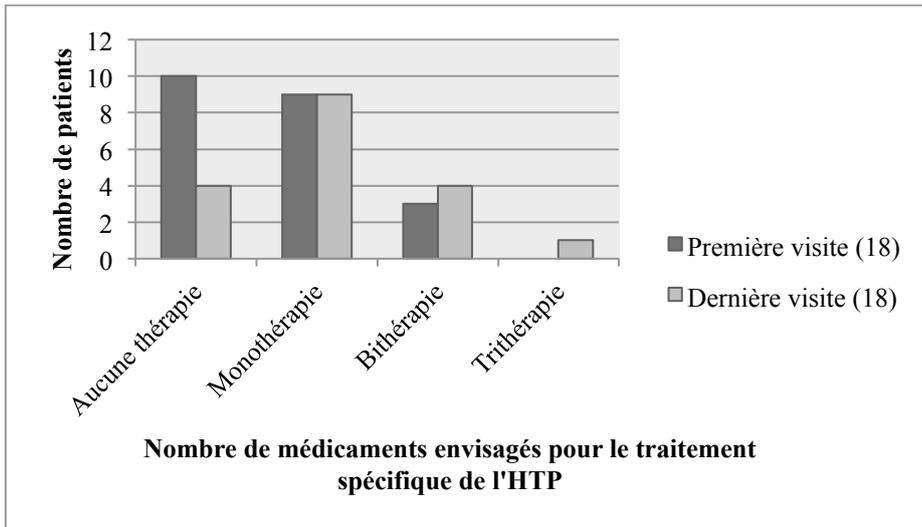
Le nombre de patients qui nécessite une oxygénothérapie reste constant, à l'exception d'un patient, qui a bénéficié d'une oxygénothérapie après la première visite. (cf. figure 8)

**Comparaison du traitement de l'HTP introduit lors de la première visite et celui prescrit lors de la dernière visite**



**Figure 9 Comparaison du traitement de l'HTP introduit lors de la première visite et celui prescrit lors de la dernière visite.**

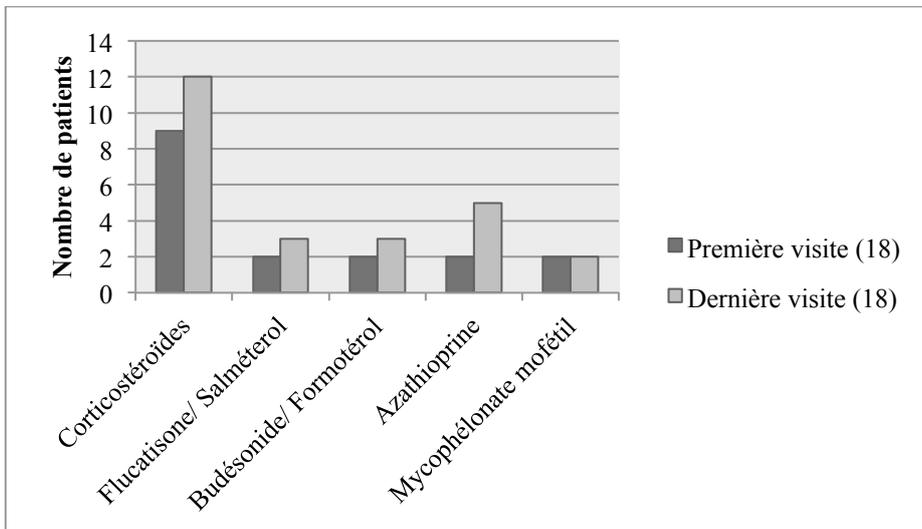
La figure 9 indique que la majorité des patients (10) reçoit un ERA lors de la dernière visite.



**Figure 10 Comparaison de l'approche thérapeutique de l'HTP lors de la première et dernière visite.**

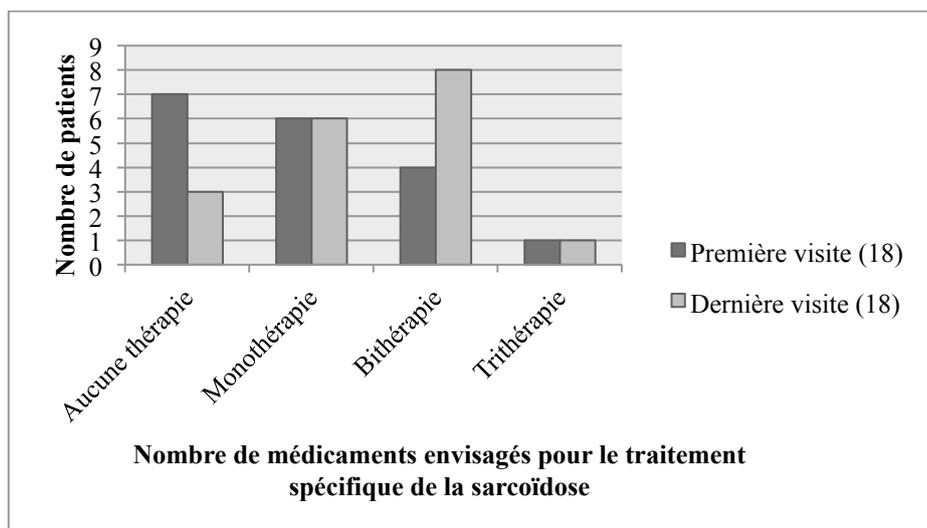
Bien que la majorité des patients reste sous une monothérapie, le nombre de médicaments prescrits a augmenté par rapport à la première visite (figure 10). Même si la majorité des patients bénéficie d'une monothérapie, la prescription de traitements combinés a augmenté de deux cas.

**Comparaison du traitement de la sarcoïdose lors de la première et de la dernière visite**



**Figure 11 Comparaison du traitement de la sarcoïdose lors de la première et de la dernière visite.**

Comme l'indique la figure 11, lors de la dernière visite il y a une augmentation de l'utilisation de chaque classe médicamenteuse.



**Figure 12** Comparaison de l'approche thérapeutique lors de la première et dernière visite.

La figure 12 montre que la majorité des patients (8) bénéficie d'une bithérapie.

### Comparaison de la stratégie thérapeutique lors de la première et de la dernière visite

**Tableau 2** Stratégie thérapeutique envisagée lors de la première et dernière visite.

Traitement	Première Visite (22)	Dernière Visite (18)
Aucune	3	0
Spécifique pour l'HTP	5	3
Spécifique pour la sarcoïdose	7	4
Spécifique pour l'HTP et la sarcoïdose	7	11
Le nombre des patients étudiés est explicité à côté de chaque visite.		

Comme indiqué dans le tableau 2, la tendance au cours du temps est d'associer les médicaments spécifiques pour l'HTP avec les médicaments spécifiques pour la sarcoïdose chez la majorité des patients.

### Survie

La courbe de survie selon Kaplan Meyer est présentée sur la figure 13. Pendant la période d'observation 7 patients sont morts (32%), dont 1 est décédé suite à l'induction de l'anesthésie pour une greffe pulmonaire et 1 patient, qui présentait un état de santé détérioré, est décédé précocement après la greffe pulmonaire. A notre connaissance, 3 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire sans complications. Un patient a quitté l'étude. La survie globale à un an est de 77 % et de 56 % à 3 ans.

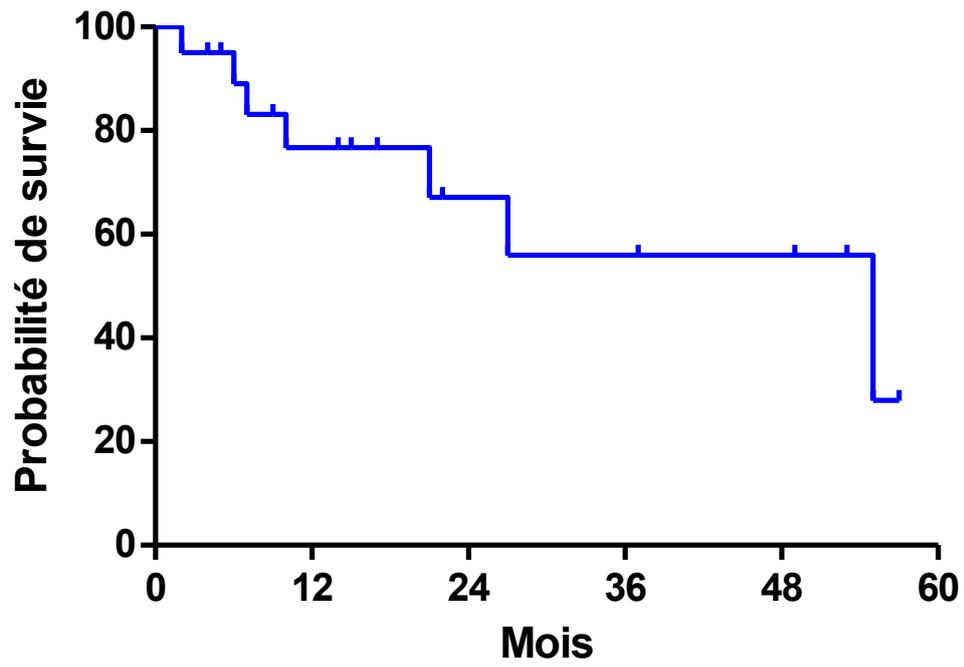


Figure 13 Probabilité de survie selon Kaplan Meier.

## **Analyse**

### **Prévalence**

La prévalence exacte de l'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose (SAPH) n'est pas clairement établie. Elle dépend de la population étudiée et des techniques de mesure effectuées. (9) Une étude prospective observationnelle a été réalisée par Handa et al sur 246 patients japonais atteints de sarcoïdose avec des degrés de sévérité différents. Seulement chez 212 patients il a été possible de mesurer la sPAP, estimée par échocardiographie Doppler. Parmi ces patients, 22 (5,7%) ont une hypertension pulmonaire, définie comme sPAP > 40 mmHg. (14) Par contre, une étude rétrospective américaine de 363 patients souffrants de sarcoïdose en attente d'une transplantation pulmonaire montre que le 73,8% a une HTP (mesurée par cathétérisme cardiaque droit). Il s'agit ici d'une population hautement sélectionnée et au stade terminal de la maladie. (13)

Notre projet étudie une population hétérogène indépendamment de la gravité de la sarcoïdose. En Suisse 977 patients souffrant d'HTP sont inscrits dans le registre au 31.10.2011. Parmi ceux-ci, seulement 22 (2,25%) patients présentent dans leurs diagnostics secondaires une sarcoïdose que l'on peut associer, mais sans présomption de lien de causalité, à l'hypertension pulmonaire. Vu que le registre étudié a comme critère d'inclusion l'hypertension pulmonaire et non la sarcoïdose il n'est pas possible de s'exprimer sur la prévalence des patients en Suisse souffrant de sarcoïdose qui développent par la suite une hypertension pulmonaire.

### **Mécanismes possibles**

Comme déjà indiqué plus haut, la sarcoïdose est classifiée dans le groupe 5 des hypertensions pulmonaires, même si les mécanismes de la SAPH peuvent aboutir à toutes les catégories de 2 à 5. (3)

Les mécanismes possibles qui peuvent amener au développement de la sarcoïdose associée à l'HTP sont multiples et complexes : la destruction du lit vasculaire pulmonaire par la fibrose, la compression extrinsèque des gros vaisseaux pulmonaires par des lymphadenopathies sarcoïdiques ou par la fibrose médiastinale, la vasoconstriction pulmonaire due à l'hypoxie avec pour conséquence le remodelage de la vascularisation pulmonaire, la maladie veino-occlusive pulmonaire, la dysfonction myocardique, l'hypertension porto-pulmonaire, la vasculopathie sarcoïdique intrinsèque et les perturbations moléculaires telles qu'un taux élevé d'endothéline-1 (ET-1) ou une synthèse et une sécrétion diminuées de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines. (9)

La SAPH est plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire à stade avancé, mais elle peut aussi se manifester sans une maladie pulmonaire sous-jacente.

Sulica et al ont étudié 54 patients ayant une sarcoïdose et une HTP. Les radiographies du thorax montrent que 60% des patients ont une fibrose pulmonaire (stade 4), 30% ont des densités mais sans lésions fibrotiques et 10 % ont un parenchyme pulmonaire normal (stade 1-0). (7) Nunes et al ont étudié 22 patients ayant une hypertension pulmonaire associée à une sarcoïdose, parmi lesquels 68,2% ont une fibrose pulmonaire. Une minorité, 31,8% développe une HTP en absence de fibrose.(8)

Chez 5% des patients souffrant de sarcoïdose, les granulomes ou la fibrose peuvent atteindre directement le myocarde ou le système de conduction et provoquer une dysfonction ventriculaire diastolique et systolique gauche. En plus la fréquence des patients atteints augmente à l'autopsie. (15)

Une étude a montré que 30% des patients ayant la SAPH ont une PAPO élevée. Il faut donc toujours exclure une dysfonction cardiaque gauche chez ces patients. (16) Cependant, l'atteinte myocardique, selon Shorr et al, semble jouer un rôle mineur dans le développement de l'hypertension pulmonaire, car ni la PAPO, ni l'index cardiaque étaient des facteurs prédictifs dans un collectif de patients étudié souffrant de SAPH inscrits sur une liste de transplantation pulmonaire. (13)

Dans notre étude la majorité des patients dont le stade pulmonaire est décrit sur le registre présente une fibrose pulmonaire.

Deux patients inscrits sur le registre ont une PAPO très élevée (33 et 35 mmHg). Le premier patient, ayant une PAPO de 33 mmHg, présente dans son diagnostic secondaire une sarcoïdose pulmonaire et une cardiopathie d'origine inconnue. Par contre, le deuxième patient, ayant une PAPO de 35 mmHg, a une sarcoïdose pulmonaire, splénique et rénale. Pour la dernière problématique, le patient a eu une dialyse suivie d'une allogreffe rénale. Chez ces deux patients, il paraît difficile d'exclure une composante cardiaque à l'hypertension pulmonaire.

### **Sévérité- Survie- Transplantation pulmonaire**

Les patients souffrant de sarcoïdose sans hypertension pulmonaire ont généralement un bon pronostic avec une rémission spontanée dans la majorité des cas et un bas taux de mortalité. Le pronostic s'aggrave de façon significative en présence de l'hypertension pulmonaire.

Chez les patients souffrant de SAPH, certains facteurs de risque sont associés à une augmentation de la mortalité, tels que la pression artérielle pulmonaire moyenne au-dessus de 35 mmHg, le besoin supplémentaire d'oxygène ( $PaO_2 \leq a$  60 mmHg) (12) et (17), l'index cardiaque au-dessous de 2L/min/m<sup>2</sup> (17) et la race afro-américaine (12). La pression de l'oreillette droite supérieure ou/égale à 15 mmHg semble être le facteur de mortalité le plus important. (17)

Les patients cibles du projet ne présentent pas tous les facteurs de risque. Alors que l'hypertension pulmonaire est modérée-sévère avec une valeur moyenne de mPAP de  $44 \pm 12,6$  mmHg et une saturation d'oxygène est basse, avec une valeur autour du 65 %, l'index cardiaque est toujours au-dessus de  $2 \text{ L/min/m}^2$  et la pression de l'oreillette droite est inférieure à 15 mmHg.

Une étude prospective réalisée sur 142 patients souffrant de sarcoïdose montre que le résultat du test de marche de 6 minutes chez les patients avec l'hypertension pulmonaire est réduit par rapport aux patients sans hypertension pulmonaire. Chez les patients avec SAPH, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes est en moyenne de 280 m, avec un minimum de 61 m et un maximum de 404 m. (11)

Dans notre étude les patients ont un résultat du test de marche de 6 minutes légèrement meilleur avec une moyenne de  $368.6 \pm 124.2$  m.

Une étude rétrospective de 22 patients souffrant de sarcoïdose et d'hypertension pulmonaire mesure un taux de survie à 5 ans de 59,0%. En plus, les résultats de cette étude montrent de manière surprenante que les mesures hémodynamiques ne sont pas associées à la mortalité et que le seul prédicteur de mortalité est la classe fonctionnelle NYHA 4. (8)

La population étudiée dans ce projet a une probabilité de survie à 1 an de 77% et à 3 ans de 56%. Les 7 patients qui sont décédés au cours de l'étude avaient une classe NHYA de 3 ou de 4.

Même si l'histoire naturelle d'une sarcoïdose semble être globalement favorable avec une guérison spontanée dans une majorité des cas, une minorité développe une maladie de stade avancé qui nécessite une transplantation pulmonaire.

L'étude rétrospective réalisée par Shorr et al sur 363 patients souffrant de sarcoïdose devant subir une transplantation pulmonaire, montre que l'hypertension pulmonaire est fréquente chez les patients ayant une sarcoïdose à stade avancé. En effet, 73,8% des patients ont une hypertension pulmonaire. D'après cette étude la gravité de l'hypertension pulmonaire semble être corrélée à un besoin accru d'oxygène. (13)

Sur un total de 22 patients inscrits sur le registre, seulement 5 étaient sur la liste de transplantation pulmonaire, dont 2 sont décédés. Le premier est décédé à cause du traitement d'induction anesthésique pour la greffe, le deuxième tout de suite après la transplantation. À notre connaissance seulement 3 patients greffés ont survécu après l'opération. 3 patients sur 5 ont reçu une oxygénothérapie. Les 2 autres patients, qui ont survécu à l'opération, n'ont pas nécessité d'oxygène. Tous les 4 patients qui ont eu une transplantation pulmonaire avaient un NHYA de 3 avant l'opération. Par contre, le patient décédé lors du traitement d'induction pour une greffe pulmonaire

avait un NYHA de 4.

### **Traitements- analogie/différence avec HTAP idiopathique**

La gestion médicamenteuse de la SAPH n'est pas clairement établie. La littérature à ce propos est limitée et les études disponibles, exclusivement rétrospectives et non contrôlées, montrent des résultats controversés. Il est recommandé de donner de l'oxygène pour corriger l'hypoxémie et traiter les comorbidités, telles que les apnées de sommeil, les troubles cardiaques et la maladie thrombo-embolique. L'utilisation des corticostéroïdes est indiquée pour les patients ayant une maladie active et /ou une compression des structures vasculaires pulmonaires par des lymphoadénopathies. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant une fibrose pulmonaire à stade avancé. Vu la difficulté d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire, un traitement empirique avec des corticostéroïdes doit être instauré de routine. (9)

Dans la figure 1-A et le tableau 2-A (en annexe) sont montrés respectivement l'algorithme de prise en charge de l'HTAP (groupe 1) et les degrés de recommandation et niveaux de preuve (18) selon les sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie d'après le dernier symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire tenu à Dana Point en février 2008. (2)

Selon la classe fonctionnelle NYHA il y a plusieurs médicaments disponibles qui ciblent des voies distinctes de la dysfonction endothéliale. Il y a quatre classes de médicaments spécifiques pour l'hypertension pulmonaire : (1) les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, amlodipine), réservés aux patients ayant une réponse positive lors du test vasodilatateur (NO) en aigu au cours du cathétérisme cardiaque droit, (2) les prostacyclines (époprosténol, treprostinil, iloprost), (3) les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan, macitentan, ambrisentan) et (4) les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil). Dans le cas où il n'y a pas d'amélioration sous traitement, une combinaison thérapeutique séquentielle comprenant un antagoniste du récepteur de l'endothéline, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 et une prostacycline est envisageable dans un centre de référence. Si les patients sont dans un état grave ou échappent à un traitement médical optimal, la transplantation coeur-poumons, mono- ou bipulmonaire est indiquée. (2)

Au vu de l'absence d'études le traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire n'est pas d'emblée recommandé chez les patients souffrant de SAPH. Il est pris en considération quand l'hypertension pulmonaire est dite « disproportionnée ». Il s'agit d'un terme utilisé quand l'augmentation de la pression pulmonaire est telle à n'être plus expliquée par la maladie parenchymateuse. Les agents thérapeutiques qui pourraient avoir un potentiel bénéfique dans le

traitement de l'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose sont les inhibiteurs du récepteur à l'endothéline, le NO et les inhibiteurs de la phosphodiesterase et les prostacyclines. (19)

Cependant, les vasodilatateurs doivent être utilisés avec prudence chez les malades atteints de SAPH. En effet, ils peuvent aggraver l'hypoxémie et/ou provoquer un œdème pulmonaire chez les patients avec une hypertension pulmonaire post-capillaire. (9)

Beaucoup de patients cibles du projet souffrent de pathologies multiples pour lesquelles ils reçoivent un traitement adapté. Les traitements les plus souvent rencontrés sont des diurétiques.

La saturation veineuse d'oxygène mesurée chez 13 patients lors du cathétérisme de la première visite est très basse ( $63.9 \pm 6.2$ ). Parmi ceux-ci, presque la moitié (6) a reçu un traitement d'oxygène au long cours.

En général, les médicaments spécifiques pour la sarcoïdose sont plus souvent prescrits par rapport aux médicaments spécifiques pour l'hypertension pulmonaire. Les médicaments les plus fréquemment donnés pour la sarcoïdose sont les corticostéroïdes.

Initialement, le médicament spécifique pour l'HTP le plus fréquemment utilisé est un antagoniste du récepteur à l'endothéline suivi par un inhibiteur de la phosphodiesterase 5.

À la fin de l'étude, le médicament le plus utilisé reste toujours l'antagoniste du récepteur à l'endothéline, suivi cette fois par la prostacycline.

La démarche médicamenteuse varie au cours du temps : la tendance est de donner plus de médicaments et de favoriser les associations.

### **Limitations de l'étude**

Le projet présente plusieurs limitations. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle les données des patients sont recueillies par des médecins différents. Comme dans tout registre, il faut faire face à des données manquantes et par conséquent pour chaque paramètre il faut lire les résultats en tenant compte du nombre de patients étudiés. Une autre limitation du registre vient de ce qu'il n'est pas possible de distinguer les nouveaux cas des patients chroniquement atteints. En d'autres termes, les cas incidents et les cas prévalents sont mélangés, ce qui aura un impact non identifiable sur la liste des traitements entrepris et l'évolution du patient. Par ailleurs, les valeurs hémodynamiques étant mesurées uniquement lors de l'inscription du patient sur le registre il n'est pas possible de juger de l'évolution de ces paramètres sous traitement. Enfin, le registre n'ayant pas été conçu spécifiquement pour étudier la sarcoïdose, d'importants renseignements utiles à l'appréciation de la sévérité de la maladie font défaut. L'étude ne reflète pas la prévalence de la SAPH en Suisse, mais elle donne une indication de la prévalence de la sarcoïdose dans un large collectif de patients atteints d'hypertension pulmonaire. Cette prévalence est donc de l'ordre de 2%.

## **Conclusion**

En conclusion, la sarcoïdose associée à l'hypertension pulmonaire est une maladie rare ou tout au moins rarement diagnostiquée. Depuis l'existence du registre de l'hypertension pulmonaire suisse seulement 22 patients ayant cette maladie ont été répertoriés parmi 977 patients. Le stade de la maladie sarcoïdique chez les patients où il est spécifié varie de 2 à 4 avec une prédominance pour ce dernier stade. Le degré d'hypertension est de modéré à sévère, avec un taux de saturation d'oxygène bas et une limitation à l'effort importante. La prise en charge tend à être une polymédication. En l'absence d'études cliniques pour l'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose, les médicaments spécifiques pour la sarcoïdose sont plus fréquemment utilisés que ceux pour l'hypertension pulmonaire. Le pronostic est sombre, avec une probabilité de survie autour du 50% à 3 ans. Dans notre collectif 5 patients sur 22 ont été inscrits sur une liste de transplantation pulmonaire. En cas de symptômes suggestifs chez un patient souffrant de sarcoïdose, un dépistage échocardiographique systématique devrait être proposé.

## **Abréviations**

- HTAP, Hypertension artérielle pulmonaire
- HTP, Hypertension pulmonaire
- HPTC, hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
- mPAP, Pression artérielle pulmonaire moyenne
- PAPO, Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
- SAPH (Sarcoidosis associated pulmonary hypertension), Sarcoïdose liée à l'hypertension pulmonaire
- CV, Capacité vitale
- CVF, Capacité vitale forcée
- VEMS, Volume expiratoire maximale en 1 seconde
- DEM<sub>25-75</sub>, Débit Expiratoire Maximum <sub>25-75</sub>
- DLCO, Diffusion libre du monoxyde de carbone
- TM6M, Test de marche de 6 minutes
- NYHA, New York Health Association
- sPAP, Pression artérielle pulmonaire systolique
- IPDE-5, Inhibiteur de la phosphodiesterase 5
- ERA, Antagoniste des récepteurs à l'endothéline

## **Remerciements**

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont apporté leur concours à l'élaboration de ce mémoire:

- Le Prof ass John- David Aubert, Responsable médical transplantation pulmonaire, Service de Pneumologie et Centre de Transplantation du CHUV pour sa disponibilité ses conseils et ses corrections ;
- La Société Suisse de l'Hypertension pulmonaire (SSHP) pour m'avoir donné la possibilité d'accéder au registre de l'hypertension pulmonaire Suisse;
- La Dresse Nicole Aebischer PD & MER, Service de cardiologie du CHUV pour avoir lu et évalué le travail ;
- Monica Buzzi pour avoir lu et corrigé le travail écrit.

## Bibliographie

1. Claudia T, Margrit F, Manuel F. Épidémiologie et traitement de l'hypertension pulmonaire (HTP). 02.2008. p. 1-4.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1219-63. PubMed PMID: 19749199. eng.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1 Suppl):S43-54. PubMed PMID: 19555858. eng.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov;357(21):2153-65. PubMed PMID: 18032765. eng.
5. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar;183(5):573-81. PubMed PMID: 21037016. Pubmed Central PMCID: PMC3081278. eng.
6. O'Regan A, Berman JS. Sarcoidosis. *Ann Intern Med*. 2012 May;156(9):ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-, ITC-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5; quiz ITC5-6. PubMed PMID: 22547486. eng.
7. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1483-9. PubMed PMID: 16162747. eng.
8. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):68-74. PubMed PMID: 16227329. Pubmed Central PMCID: PMC2080703. eng.
9. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*. 2011 Jan;16(1):69-77. PubMed PMID: 20920145. eng.
10. Veronica P, Philip F, Roxana S. Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension. Preston RSaI, editor. InTech2011.
11. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007 Jul;132(1):207-13. PubMed PMID: 17625083. eng.
12. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2003 Sep;124(3):922-8. PubMed PMID: 12970018. eng.
13. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):783-8. PubMed PMID: 15863633. eng.

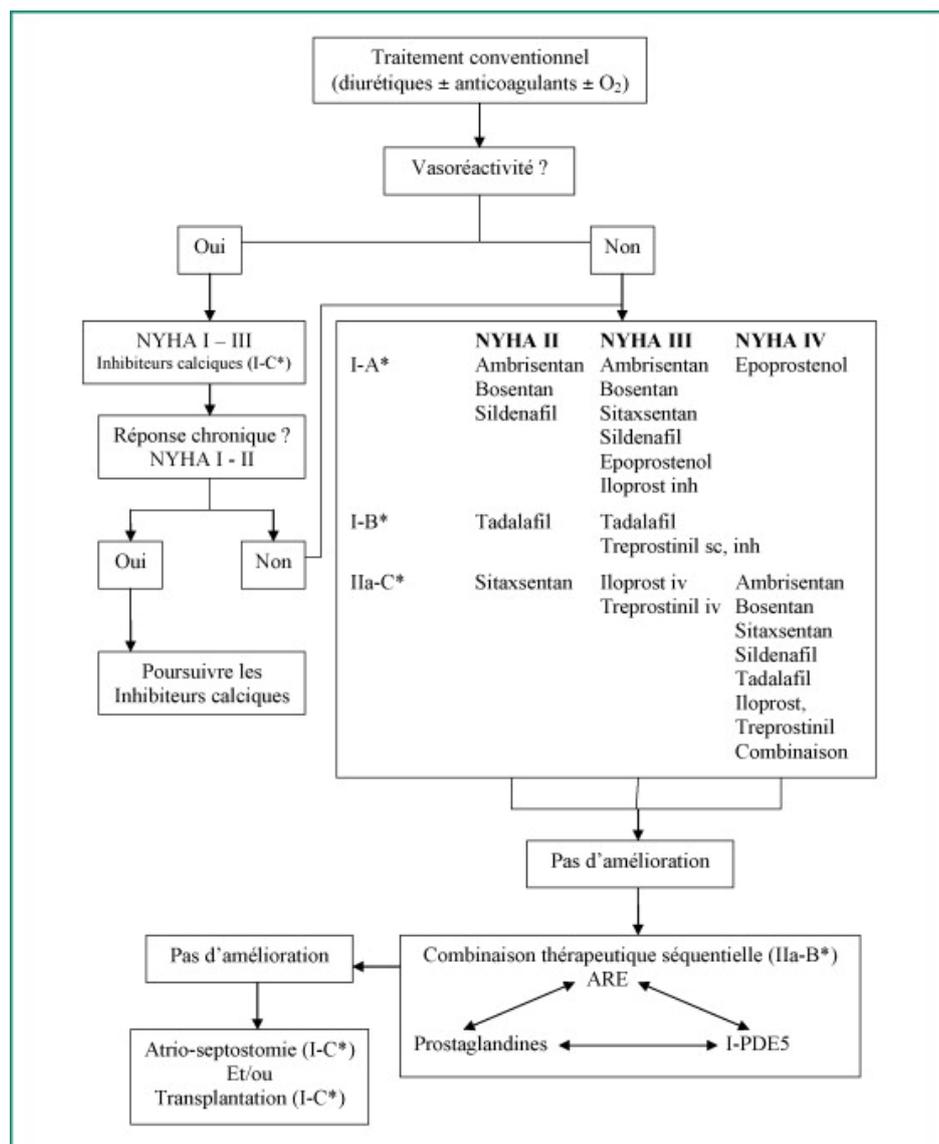
14. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006 May;129(5):1246-52. PubMed PMID: 16685015. eng.
15. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):428-41. PubMed PMID: 20665393. eng.
16. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1078-85. PubMed PMID: 20348196. eng.
17. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001 Sep;120(3):873-80. PubMed PMID: 11555523. eng.
18. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Jais X, Simonneau G. [Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb;27(2):141-50. PubMed PMID: 20206062. fre.
19. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1520-33. PubMed PMID: 22241743. eng.

## Annexe

Les tableaux 1-A, 2-A et la figure 1-A avec commentaire ont été pris depuis (18) d'après (3) (tableau 1-A) et d'après (2) (tableau 2-A et Figure 1-A avec commentaire).

**Tableau 1-A Classification des hypertensions pulmonaires (Dana Point 2008)**

1. Hypertension artérielle pulmonaire
HTAP idiopathique
HTAP héritable (mutation de BMP2, ALK1, endoglin ou inconnue)
HTAP induite par la prise d'anorexigènes ou toxiques
HTAP associée à
Connectivites
Hypertension portale
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
Cardiopathies congénitales
Bilharziose
Anémie hémolytique chronique
HTAP persistante du nouveau-né
1' Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche
Dysfonction systolique
Dysfonction diastolique
Valvulopathie
3. Hypertension pulmonaire due à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie
Bronchopneumopathie chronique obstructive
Pneumopathies interstitielles
Affection respiratoire associant un syndrome restrictif et obstructif
Syndrome d'apnée du sommeil et autres syndromes d'hypoventilation alvéolaire
Séjour prolongé en haute altitude
4. Hypertension pulmonaire post-embolique chronique
5. Divers
Affections hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularite
Affections métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
Autres : médiastinites fibreuses, obstruction tumorale, insuffisance rénale chronique dialysée



### Figure 1-A Algorithme de prise en charge des HTAP (groupe 1)

« Une réponse positive au test en aigu aux vasodilatateurs (NO) est définie par une chute supérieure ou égale à 10 mmHg de la PAPm pour atteindre une valeur inférieure ou égale à 40 mmHg associée à un débit cardiaque normal ou élevé. La réponse chronique aux inhibiteurs calciques (CCB) est définie par un maintien en classe fonctionnelle I ou II de la NYHA associé à une normalisation complète ou quasi complète de l'hémodynamique sous inhibiteurs calciques seuls. Chez les patients non répondeurs en classe II, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) ou du sildénafil peuvent être prescrits avec un haut niveau de preuve (IA\*). Chez les patients non répondeurs en classe III, une monothérapie utilisant, au choix, un ARE, du sildénafil ou une prostaglandine est prescrite avec un haut niveau de preuve (IA\*). Le choix entre les molécules se fait au cas par cas en tenant compte notamment de la disponibilité de la molécule et du choix du patient. Les patients en classe IV doivent être traités par époprostenol (seul traitement ayant une AMM dans cette indication). Toutefois, chez certains patients ne pouvant pas « assumer » un tel traitement l'iloprost ou le treprostinil représentent une alternative possible. L'utilisation d'emblée d'un traitement combiné est envisageable avec un niveau de preuve moyen (IIa-C\*). Les patients ne s'améliorant pas sous traitement correspondent aux patients en condition stable mais non satisfaisante ou instable et se détériorant (voir texte). L'utilisation d'une combinaison thérapeutique est recommandée dans un centre de référence avec un niveau de preuve moyen (IIa-B\*). L'inscription sur liste de transplantation doit être envisagée chez les patients jeunes (< 60 ans) ne s'améliorant pas sous traitement médical optimal. \*Se reporter au Tableau 2-A pour la définition des degrés de recommandation et des niveaux de preuve. »

**Tableau 2-A Degrés de recommandation et niveaux de preuve**

Degrés de recommandation	Définition
I	Évidence certaine et/ou accord général pour affirmer qu'un traitement est utile et efficace
II	Évidence incertaine et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure
IIa	Évidence/opinion en faveur de l'utilité/efficacité
IIb	Utilité/ efficacité moins bien établie
III	Évidence ou accord général pour affirmer qu'un traitement n'est ni utile ni efficace
Niveaux de preuve	
A	Données provenant de plusieurs essais randomisés contrôlés ou méta-analyses, avec résultats homogènes
B	Données provenant d'un seul essai randomisé contrôlé ou d'importantes études non randomisées
C	Données provenant de petites études non randomisées, d'études rétrospectives, de registres et/ou de consensus d'experts