



Hypertension artérielle pulmonaire

ÉVOLUTION DES CLIENTÈLES

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

ET DÉSIGNATION DES CENTRES

Hypertension artérielle pulmonaire

Évolution des clientèles,
nouvelles approches thérapeutiques
et désignation des centres

**Mise à jour du Rapport du groupe de travail
sur la désignation des centres de traitement
de l'hypertension artérielle pulmonaire
du Réseau québécois de cardiologie tertiaire de juillet 2003**

Octobre 2007

Membres du groupe de travail

Docteur François Philippon, Hôpital Laval, **président du groupe et du Réseau québécois de cardiologie tertiaire**

Docteur Simon Martel, Hôpital Laval, **rédacteur principal**

Docteur Patrick Bellemarre, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

Docteur Jocelyn Dupuis, Institut de cardiologie de Montréal

Docteure Anne Fournier, Hôpital Sainte-Justine

Docteur David Langleben, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis

Lise Matte, Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament, Ministère de la Santé et des Services sociaux

Docteur Charles Poirier, Hôpital Notre-Dame

Collaboration

Margo Ménard, Coordinatrice au Réseau québécois de cardiologie tertiaire

AVIS

Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux.
Il représente l'opinion du groupe d'experts du Réseau québécois de cardiologie tertiaire.
Son contenu n'engage que ses auteurs.

Édition produite par :

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Ce document a été édité en quantité limitée et n'est maintenant disponible qu'en version électronique à l'adresse :
www.rqct.qc.ca

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2007

Bibliothèque et Archives Canada, 2007

ISBN : 978-2-550-51033-8 (version imprimée)

ISBN : 978-2-550-51034-5 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2007

SOMMAIRE

Le groupe de travail sur la désignation des centres de traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire recommande :

1. Pertinence de désigner des centres pour le traitement de l'HTAP

De maintenir le système actuel d'un nombre limité de centres désignés aux fins de remboursement des médicaments spécifiques au traitement de l'HTAP par le Régime général d'assurance médicaments.

2. Révision des paramètres utilisés pour désigner les centres autorisés

De conserver les critères définis dans le premier rapport en 2003 et reproduits en page 30.

3. Révision de la liste des centres désignés

Que les centres suivants soient désignés : l'Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis, l'Hôpital Laval, l'Hôpital Sainte-Justine et l'Institut de cardiologie de Montréal.

4. Appréciation des recommandations du Conseil du médicament du Québec

Que la liste des médicaments d'exception soit modifiée et qu'on y ajoute un critère de remboursement du bosentan : pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III associée aux cardiopathies congénitales. Une telle modification n'est pas recommandée pour le traitement de l'HTAP associée au VIH.

Que la liste des médicaments d'exception soit modifiée et qu'on y ajoute des critères de remboursement du bosentan, de l'époprosténol, du sildénafil et du tréprostinil :

1. Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à toute autre affection que celles mentionnées plus haut, de classe fonctionnelle III ou IV, en autant que le patient soit évalué et suivi dans un centre désigné et que la demande émanant de ce centre soit approuvée par un autre centre désigné après évaluation du dossier;
 2. Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, associée à la sclérodermie et associée aux cardiopathies congénitales qui ne répond pas aux critères de classe fonctionnelle mentionnés plus haut, en autant que le patient soit évalué et suivi dans un centre désigné et que la demande émanant de ce centre soit approuvée par un autre centre désigné après évaluation du dossier.
- ### 5. Recommandation générale quant aux futures inscriptions de médicaments sur la liste des médicaments d'exception
- Que le Conseil du médicament forme un groupe d'experts dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, composé de un représentant par centre désigné, qui serait responsable de fournir des recommandations scientifiques. Ce groupe d'experts serait consulté lors de la soumission au Conseil d'une demande d'inscription d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION ET MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL..... | 1 |
| 1. L’hypertension artérielle pulmonaire | 3 |
| 2. La population atteinte..... | 7 |
| 2.1 Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et familiale | 7 |
| 2.2 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite | 7 |
| 2.3 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale .. | 8 |
| 2.4 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une hypertension portale..... | 8 |
| 2.5 Hypertension artérielle pulmonaire associée à l’infection par le VIH..... | 9 |
| 2.6 Hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise de médicaments et de toxines..... | 9 |
| 2.7 Hypertension artérielle pulmonaire : autres formes..... | 9 |
| 2.8 Hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique..... | 9 |
| 2.9 Données québécoises | 10 |
| 3. Évaluation et diagnostic..... | 13 |
| 4. Les traitements | 17 |
| 4.1 HTAP associée aux cardiopathies congénitales..... | 18 |
| 4.2 HTAP associée au VIH..... | 21 |
| 5. Le suivi des patients | 23 |
| 6. Considérations particulières pour la population pédiatrique | 25 |
| 7. Perspectives..... | 27 |
| 8. Les recommandations | 29 |
| 8.1 Pertinence de désigner des centres pour le traitement de l’HTAP..... | 29 |
| 8.2 Révision des paramètres utilisés pour désigner les centres autorisés | 30 |
| 8.3 Révision de la liste des centres désignés..... | 31 |
| 8.4 Révision des recommandations du Conseil du médicament du Québec..... | 32 |
| 8.5 Recommandation générale sur les futures inscriptions de médicaments sur la Liste des médicaments d’exception | 34 |

LISTE DES TABLEAUX ET SCHÉMAS

| | |
|---|----|
| Tableau 1 - Classification diagnostique de l'hypertension pulmonaire selon l'OMS (classification révisée en 2003)..... | 3 |
| Tableau 2 - Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé..... | 5 |
| Tableau 3 - Clientèle actuellement suivie et/ou traitée dans les centres désignés au Québec | 10 |
| Tableau 4 - Nombre de personnes sous traitement répertoriées dans les centres désignés au Québec..... | 11 |
| Tableau 5 - Portrait global et projection de la clientèle atteinte d'HTAP au Québec..... | 11 |
| Schéma 1 – Algorithme d'investigation de l'hypertension pulmonaire..... | 15 |
| Schéma 2 – Algorithme de traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire..... | 35 |

INTRODUCTION ET MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL

Lors de sa réunion du 23 janvier 2007, le comité directeur du Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) a convenu de reconstituer un groupe de travail sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dont le rôle serait d'effectuer une mise à jour du rapport de juillet 2003. En effet, depuis cette date, certains éléments nouveaux sont apparus. Il s'agit d'une part de la publication par le Conseil du médicament du Québec, en février 2007, de recommandations touchant le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et, d'autre part, du fait qu'au fil des ans certains centres hospitaliers ont adressé une demande de reconnaissance comme centre désigné, pour le traitement et le suivi des patients atteints d'HTAP soit de toutes causes, soit en lien avec des cardiopathies congénitales.

Contexte québécois

En 2003, le Conseil consultatif de pharmacologie recommandait l'inscription du bosentan (Tracleer^{MC}) et de l'époprosténol (Flolan^{MC}) sur la liste des médicaments d'exception. Toutefois, il recommandait également que l'utilisation de ces médicaments soit faite par des équipes spécialisées et que des « centres désignés » soient nommés à cet effet. Le RQCT a alors formé un groupe de travail qui a produit un rapport intitulé *Propositions de critères et de centres désignés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire*.

Également en 2003, le Conseil du médicament du Québec a été créé en vertu de la Loi sur l'assurance médicaments. Cet organisme cumule les responsabilités qui, auparavant, étaient dévolues au Conseil consultatif de pharmacologie et aux deux principaux organismes dans le domaine responsables des revues d'utilisation de médicaments au Québec, soit le Comité de revue de l'utilisation des médicaments et le Réseau de revue d'utilisation des médicaments. Le Conseil a donc pour fonctions d'assister le ministre de la Santé et des Services sociaux dans la mise à jour des listes de médicaments et de favoriser leur usage optimal. Formé principalement de médecins et de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, cet organisme a le mandat de faire des recommandations au ministre pour l'inscription d'un médicament sur la Liste des médicaments du Régime général d'assurance médicaments ou sur la Liste de médicaments des établissements de santé. Le Conseil fait des mises à jour régulières de ces listes.

En février 2007, le ministre a accepté les recommandations du Conseil pour une mise à jour des listes. Trois de ces avis touchaient le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le premier recommandait au ministre d'inscrire le sildénafil (Revatio^{mc}) sur la Liste des médicaments du Régime général d'assurance médicaments à titre de médicament d'exception :

« pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à une affection du tissu conjonctif, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal; les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. »

Les deux autres avis portaient sur le bosentan (Tracleer^{MC}) dans les cas d'HTAP liée à des cardiopathies congénitales ou du VIH. Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire ces nouvelles indications. Ces recommandations ont été entérinées par le ministre.

Mandat du groupe de travail

En février 2007, le Réseau québécois de cardiologie tertiaire a mis sur pied un groupe composé d'experts dans le traitement des personnes souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire et œuvrant en centres désignés ainsi que de médecins spécialistes rattachés à des centres ayant demandé une reconnaissance comme centre désigné. Ce groupe de travail a été mandaté pour :

1. Procéder à la mise à jour du rapport du Comité sur la désignation des centres pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire intitulé *Propositions de critères et de centres désignés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire*, déposé au ministre de la Santé et des Services sociaux en juillet 2003.

Cette mise à jour devrait aborder en particulier les points suivants :

- Pertinence de désigner des centres pour le traitement de l'HTAP;
- Révision des paramètres utilisés pour désigner les centres autorisés;
- Évolution des clientèles depuis le rapport produit en 2003;
- Utilisation actuelle et projection de l'utilisation de la médication;
- Populations spécifiques : hypertension artérielle pulmonaire primitive, liée à des cas congénitaux ou de VIH, etc.;
- Révision de la liste des centres désignés : pertinence, justification. Propositions sur les centres désignés;
- Nouvelles approches thérapeutiques, pharmacologiques et autres.

2. Apprécier et commenter les recommandations du Conseil du médicament du Québec (février 2007) en tenant compte des recommandations mises à jour par le groupe de travail et des indications cliniques et consensus de soins en HTAP.
3. Formuler des recommandations à l'intention du comité directeur du RQCT.

1. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

L'hypertension pulmonaire se définit par la présence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm Hg au repos ou 30 mm Hg à l'effort. La distinction entre les différentes formes d'hypertension pulmonaire est capitale, puisqu'elle aura un impact clinique significatif tant sur la prise en charge de la clientèle que sur le pronostic. Les connaissances sur cette affection ayant grandement évoluées au cours de la dernière décennie, une nouvelle classification a été établie en 1998, et révisée en 2003 lors du World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension de Venise parrainé par l'OMS (tableau 1).

Tableau 1
Classification diagnostique de l'hypertension pulmonaire
selon l'OMS (classification révisée en 2003)¹

-
1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
 - 1.1 Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPI)
 - 1.2 Hypertension artérielle pulmonaire familiale (HTAPF)
 - 1.3 Hypertension artérielle pulmonaire associée à :
 - 1.3.1 une connectivite;
 - 1.3.2 une cardiopathie congénitale;
 - 1.3.3 une hypertension portale;
 - 1.3.4 l'infection par le VIH;
 - 1.3.5 la prise de médicaments et de toxines;
 - 1.3.6 d'autres facteurs (dysfonctions thyroïdiennes, glycogénoses, maladie de Gaucher, télangiectasies hémorragiques héréditaires, hémoglobinopathies, syndromes myéloprolifératifs, splénectomies).
 - 1.4 Hypertension pulmonaire associée à :
 - 1.4.1 une maladie veino-occlusive pulmonaire;
 - 1.4.2 une hémangiomatose capillaire pulmonaire.
 - 1.5 Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
 2. Hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche
 - 2.1 cardiopathies auriculaires ou ventriculaires gauches
 - 2.2 valvulopathies gauches

¹ Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43 : 5S-12S.

3. Hypertension pulmonaire associée à des troubles du système respiratoire et/ou à de l'hypoxémie
 - 3.1 maladie pulmonaire obstructive chronique
 - 3.2 fibrose pulmonaire
 - 3.3 syndromes d'apnée du sommeil
 - 3.4 hypoventilation alvéolaire
 - 3.5 exposition chronique à l'altitude
 - 3.6 anomalies du développement
 4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
 - 4.1 obstruction thromboembolique des artères pulmonaires proximales
 - 4.2 obstruction thromboembolique des artères pulmonaires distales
 - 4.3 embolie pulmonaire non thrombotique (tumeurs, parasites ou corps étrangers)
 5. Divers : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, compression des vaisseaux pulmonaires (adénopathie, tumeur, médiastinite fibrosante)
-

La physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est distincte de celle des autres formes d'hypertension pulmonaire et, conséquemment, son traitement diffère. En plus du critère diagnostique de pression mentionné ci-dessus, l'HTAP devra également être confirmée par une pression de remplissage du ventricule gauche normale (pression d'occlusion de l'artère pulmonaire inférieure à 15 mm Hg). En outre, le diagnostic d'HTAP ne peut être porté qu'en l'absence de maladie respiratoire chronique significative ou de maladie thromboembolique.

Lorsque le diagnostic d'HTAP est établi chez le patient porteur, le clinicien doit évaluer la gravité de l'atteinte pour orienter la thérapie. Aux données hémodynamiques viendra alors s'ajouter une classification basée sur la capacité fonctionnelle du patient (tableau 2). Couplée à des mesures objectives comme le test de marche de 6 minutes, l'échographie cardiaque et les mesures hémodynamiques sériées par cathétérisme cardiaque droit, cette dernière classification est d'un usage très répandu pour le suivi des malades.

Tableau 2
Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA)
modifiée par l'Organisation mondiale de la santé*

-
- | | |
|-----|---|
| I | Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise. |
| II | Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises. |
| III | Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques; il n'y pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises. |
| IV | Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent se manifester au repos et être accentuées par toute activité physique. |

*Cette classification s'applique plus difficilement à la population pédiatrique et le retard staturo-pondéral, qui doit être pris en compte, est probablement le reflet d'une classe II ou III.

Les développements thérapeutiques médicamenteux des dernières années ciblent particulièrement l'HTAP (à l'exception de certains cas d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique non chirurgicale ou post chirurgicale) et le présent document vise particulièrement cette condition.

2. LA POPULATION ATTEINTE

Grâce à la tenue de registres dans certains pays et à l'évaluation des cohortes de malades, par exemple personnes avec sclérodémie, cardiopathie congénitale ou VIH, il a été possible au cours des dernières années de tracer un portrait mieux détaillé de l'épidémiologie de l'HTAP. Bien qu'imparfaites, ces données sont importantes pour obtenir une évaluation approximative de la population ciblée au Québec. Les chiffres les plus récents, provenant d'un registre national en France (Humbert M *et al. Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173 :1023-1030) compilé en 2002-2003, estimaient les cas prévalents et incidents d'HTAP à 15 par million d'habitants chez la population adulte. Dans la population pédiatrique, le registre français rapportait 20 malades recensés sur une période de 6 mois en 2003. Les auteurs sont toutefois d'avis que ce chiffre représente une sous-estimation de la réalité. Le premier rapport du présent groupe de travail, rédigé en juillet 2003, ayant fourni des données supplémentaires sur la population suivie au Québec, il est maintenant possible de faire des recoupements avec les données de la littérature.

2.1 Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et familiale

L'HTAP est considérée comme idiopathique lorsqu'elle survient en l'absence de condition associée. L'identification de formes familiales a permis de démontrer une prédisposition génétique potentielle. L'incidence annuelle décrite dans la littérature est de 1 à 2 cas par million d'habitants. La fréquence de cette condition est rare, et dans le registre national de France compilé en 2002-2003, elle était de 7 à 8 cas par million d'habitants dans la population adulte (cas incidents et prévalents). L'HTAP idiopathique peut aussi être diagnostiquée à l'âge pédiatrique et son traitement institué dès lors.

2.2 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite

L'HTAP peut survenir en association avec la plupart des connectivites mais on la retrouve principalement reliée à la sclérodémie systémique limitée (CREST) ou diffuse, et moins fréquemment au lupus érythémateux disséminé. Dans le registre national de France, la population porteuse d'une sclérodémie systémique représentait 76 % des personnes atteintes d'une HTAP associée à une connectivite et, au total, cette catégorie représentait environ 2 cas par million d'habitants. Selon d'autres données, on estime qu'environ 10 à 15 % des patients atteints d'une sclérodémie systémique développeront une HTAP cliniquement significative au cours de leur évolution et, aux États-Unis (Mukerjee D *et al. Ann Rheum Dis* 2003, 62 :1088-1093, MacGregor AJ *et al. Rheumatology* 2001, 40 :453-459), des données très approximatives permettent d'estimer que la fréquence de la sclérodémie systémique sera de 200 à 400 cas par million d'habitants. En extrapolant ces données, on pourrait croire qu'entre 150 et 450 personnes seraient porteuses d'une HTAP associée à la sclérodémie au Québec. Il est à noter toutefois que plusieurs de ces malades ne sont pas de bons candidats aux thérapies médicamenteuses actuellement reconnues dans l'HTAP en raison de pathologies fréquemment associées telles que la fibrose pulmonaire ou la dysfonction diastolique. Il n'existe pas de données épidémiologiques significatives pour l'HTAP associée aux autres connectivites.

2.3 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale

L'incidence de malformations cardiaques congénitales est de 8 cas par 1000 naissances vivantes. Le risque de développer une HTAP dépend du type de malformation, et ce risque se situe autour de 30 % si la cardiopathie n'est pas corrigée versus environ 15 % si la cardiopathie est corrigée. Si la correction complète peut être effectuée avant l'âge de 2 ans, de préférence avant l'âge de 9 mois, le risque de voir apparaître une HTAP est presque nul (Landzberg MJ. Clin Chest Med 2007, 28 :243-253). Au Québec, la grande majorité des enfants porteurs de malformations cardiaques sont évalués précocement et traités adéquatement. La fréquence de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale, corrigée ou non, n'est pas clairement établie, mais des données du Centre des cardiopathies congénitales adultes de l'Institut de cardiologie de Montréal en 2003 montraient que 513 patients à risque étaient suivis. Cette cohorte représente probablement plus de la moitié de la population adulte à risque au Québec. Une estimation de 60 à 100 cas d'HTAP associée à une cardiopathie congénitale au Québec serait probablement réaliste. Classiquement, on reconnaissait comme facteur de risque au développement d'une HTAP la présence d'un shunt systémico-pulmonaire avec débit pulmonaire accru. Par contre, un nombre croissant de personnes avec physiologie de cœur univentriculaire sont amenées à des palliations chirurgicales (anastomose cavo-pulmonaire partielle ou totale); cette clientèle ne répond pas aux critères stricts de définition d'HTAP mais elle est porteuse de lésions vasculaires pulmonaires qui peuvent contraindre à une chirurgie ou du moins en augmenter la morbidité. Des publications récentes rapportent l'utilisation de différents vasodilatateurs pulmonaires en pré et postopératoire chez cette cohorte qu'on estime à environ 5 personnes par année au Québec.

L'HTAP complique souvent la période postopératoire immédiate des malades avec shunt gauche-droit significatif. Un traitement rapide au NO a grandement amélioré leur survie. L'ajout de vasodilatateurs tel le sildénafil est maintenant proposé pour favoriser le sevrage du NO et on envisage d'utiliser des bloqueurs d'endothéline à courte action lorsqu'ils seront disponibles. Le traitement basé sur les vasodilatateurs est habituellement prescrit pour quelques semaines ou quelques mois. Environ 10 enfants par année au Québec pourraient être éligibles à ce traitement.

2.4 Hypertension artérielle pulmonaire associée à une hypertension portale

L'HTAP peut survenir en association avec l'hypertension portale même en l'absence de maladie hépatique (par exemple thrombose portale isolée). Il n'y a pas de lien entre la gravité de la dysfonction hépatique ou le niveau d'hypertension portale et le risque de développer une HTAP. On estime que 0,6 à 2 % des malades cirrhotiques avec hypertension portale ont une HTAP significative (Ramsay MA et al. Liver Transpl Surg 1997, 3 :494-500). La prévalence de cette condition chez les personnes en évaluation pour une greffe hépatique est d'environ 5 à 10 %. Bien qu'il n'existe actuellement aucune étude prospective sur l'efficacité des traitements médicamenteux dans l'HTAP associée à une hypertension portale, la littérature rapporte de plus en plus de cas où le traitement chez des patients que l'on voulait rendre éligibles à une transplantation hépatique s'est avéré bénéfique. Il faut donc considérer

que, parmi la population ciblée dans le présent document, un petit nombre de cas d'HTAP associée à une hypertension portale recevra annuellement une thérapie spécifique et que, pour certains d'entre eux, la période définie pourrait être plus courte. Ce nombre est probablement estimable à moins de 10 actuellement. Il est à noter toutefois qu'avec l'évolution des connaissances dans le traitement de l'HTAP associée à cette affection, ce nombre pourrait s'accroître au cours des prochaines années.

2.5 Hypertension artérielle pulmonaire associée à l'infection par le VIH

L'HTAP est une complication rare de l'infection au VIH. L'incidence estimée d'HTAP se situe entre 0,1 et 0,5 % de la population infectée au VIH (Speich R et al. Chest 1991; 100 :1268-1271). La thérapie anti-rétrovirale pourrait avoir un impact favorable sur l'évolution de l'HTAP associée à l'infection au VIH quoique ceci soit encore très incertain. Une telle éventualité diminuerait le nombre de malades qui nécessiteraient une thérapie spécifique pour l'HTAP dans cette condition. Au Québec, on estime à 11 000 le nombre de personnes infectées par le VIH. L'estimation du nombre de porteurs d'HTAP associée à l'infection au VIH au Québec serait donc de 11 à 55.

2.6 Hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise de médicaments et de toxines

Au Québec, aucunes données épidémiologiques ne peuvent servir à estimer le nombre de malades atteints d'HTAP associée à la prise de médicaments et de toxines. Leur nombre est probablement assez restreint. De plus, il est fréquent que ces cas ne soient pas distingués de ceux d'HTAP idiopathique dans les études évaluant les thérapies et dans les banques de données des centres spécialisés en hypertension pulmonaire.

2.7 Hypertension artérielle pulmonaire : autres formes

L'HTAP peut être associée à de nombreuses autres pathologies, mais il s'agit de cas sporadiques rapportés dans la littérature sans données épidémiologiques satisfaisantes ni données sur l'efficacité des traitements médicamenteux spécifiques. Dans la population pédiatrique, l'HTAP est de plus en plus reconnue comme complication de la bronchodysplasie pulmonaire secondaire à la prématurité ou de l'hypoplasie pulmonaire chez le nouveau-né avec hernie diaphragmatique. Des publications récentes sur de petits nombres de malades suggèrent l'efficacité des traitements médicamenteux chez ces enfants.

2.8 Hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une forme d'HTAP, il apparaît important de considérer cette forme d'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique, puisque de plus en plus la littérature s'intéresse au traitement de cette condition avec les mêmes médicaments que dans les cas d'HTAP. D'ailleurs, certaines études prospectives sont

actuellement en cours. Les plus récentes données démontrent que la fréquence de cette affection chez les malades survivant à une embolie pulmonaire se situe possiblement entre 1 et 5 %, ce qui est beaucoup plus élevé que l'estimation antérieure de 0,1 % (Auger WR et al. Clin Chest Med 2007, 28 :255-269). Si ces nouvelles données sont exactes, cette maladie serait nettement sous-diagnostiquée. Aux États-Unis, on estime qu'il y a chaque année entre 500 et 2500 nouveaux cas d'hypertension pulmonaire associée à une maladie thromboembolique chronique. Le premier traitement de cette affection est chirurgical, mais certaines personnes ne seront pas éligibles ou répondront mal à la chirurgie et, par conséquent, seront un jour ou l'autre considérées pour un traitement médicamenteux. Il est actuellement difficile de prédire le nombre de cas au Québec mais théoriquement, en extrapolant des données américaines, on pourrait estimer entre 12 et 60 nouveaux cas annuellement.

2.9 Données québécoises

Le précédent rapport de 2003 avait conduit à la désignation de deux centres au Québec pour le traitement de l'HTAP. Certaines des données de la clientèle actuellement suivie et/ou traitée dans ces deux centres sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3
Clientèle actuellement suivie et/ou traitée dans les centres désignés au Québec

| Catégorie | Nombre de personnes | | |
|--------------------------|---------------------|--------|------------------------|
| | Montréal | Québec | Population pédiatrique |
| Idiopathique | 50 | 25 | 4 |
| Connectivite | 70 | 19 | 3 |
| Cardiopathie congénitale | 38 | 8 | 15 |
| Hypertension portale | 3 | 4 | 0 |
| VIH | 0 | 0 | 0 |
| Autres | 0 | 1 | 2 |
| Thromboembolie chronique | 34 | 4 | 0 |

À ces données, il faut ajouter celles de l'Institut de cardiologie de Montréal où 11 malades atteints d'une HTAP associée à une cardiopathie congénitale reçoivent un traitement spécifique. Le groupe de travail estime à moins de 10 le nombre de personnes qui recevraient un traitement spécifique de l'HTAP sans être répertoriées dans ces centres. Le nombre total de patients atteints d'HTAP actuellement suivis et/ou traités au Québec serait d'environ 230 (excluant les malades atteints de thromboembolie chronique). Les plus récentes données de facturation à la RAMQ pour les médicaments d'exception dans le traitement de l'HTAP apparaissent dans le tableau 4, qui montre également le nombre de personnes sous

traitement répertoriées dans les centres désignés (à noter que certaines de ces personnes sont sous traitement dans le cadre d'un protocole de recherche et que les patients dont le remboursement de médication est fait via une assurance privée ne sont pas répertoriés à la RAMQ).

Tableau 4
Nombre de personnes sous traitement répertoriées
dans les centres désignés au Québec

| Produit | Nombre de personnes | | | Population pédiatrique |
|---------------------|---------------------|----------|--------|------------------------|
| | RAMQ | Montréal | Québec | |
| Bosentan | 57 | 37 | 25 | 8 |
| Sitaxsentan | 0 | 24 | 8 | 0 |
| Époprosténol | 19 | 18 | 10 | 1 |
| Tréprostinil | 9 | 11 | 0 | 0 |
| Sildénafil | 23 | 23 | 6 | 10 |
| Bloquants calciques | ND | 42* | 6 | 2 |

* Traitements combinés avec d'autres médicaments inclus

En conclusion, le tableau 5 qui suit résume le portrait global des données épidémiologiques sur l'HTAP disponibles au Québec et celles qui seraient attendues en fonction de la littérature actuelle (données qui excluent l'hypertension pulmonaire associée à une maladie thromboembolique chronique). Il faut prendre en note que l'« estimation haute » englobe aussi des malades qui, bien que porteurs d'une HTAP, ne sont pas nécessairement de bons candidats à un traitement médicamenteux spécifique de leur condition.

Tableau 5
Portrait global et projection de la clientèle atteinte d'HTAP au Québec

| Source | Registre national de France 2002-2003 (estimation basse) | Données des centres québécois 2007 (estimation/mesure actuelle) | Données spécifiques de la littérature (estimation haute) |
|----------------------------|--|---|--|
| Nombre de personnes estimé | 90 | 230 | 300 à 700 |

3. ÉVALUATION ET DIAGNOSTIC

Le texte de la présente section est tiré du précédent rapport de juillet 2003. Après révision, le comité a évalué que le contenu était toujours d'actualité; une représentation schématique d'investigation a cependant été ajoutée en guise de conclusion. Complexe, l'évaluation d'une personne souffrant possiblement d'hypertension pulmonaire est orientée vers trois principaux objectifs, soit la confirmation de la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire, la recherche de la cause de cette affection et la détermination du degré de gravité de la maladie. C'est en résolvant ces questions que l'on pourra déterminer le traitement approprié. L'évaluation de base de l'état de santé comprend les éléments suivants :

- Questionnaire approfondi;
- Examen physique spécifique;
- Bilan biologique sanguin;
- Radiographie pulmonaire;
- Électrocardiogramme;
- Épreuve de fonction respiratoire avec gazométrie artérielle;
- Échographie cardiaque transthoracique;
- Dépistage des maladies auto-immunes et de la coagulation intravasculaire disséminée.

Si cette évaluation de base confirme la présence d'une hypertension pulmonaire sans cause apparente telle qu'une atteinte du cœur gauche ou une maladie pulmonaire parenchymateuse, on poursuivra alors l'investigation en procédant à des examens plus sophistiqués, orientés par les premières constatations :

- Cathétérisme cardiaque droit et gauche;
- Scintigraphie de ventilation et de perfusion;
- Angiographie pulmonaire;
- Tomodensitométrie thoracique hélicoïdale (haute résolution et angiotomodensitométrie);
- Échographie cardiaque transœsophagienne et autres techniques d'échographie cardiaque;
- Coronarographie;
- Étude polysomnographique;
- Biopsie pulmonaire ouverte dans de rares cas.

L'enregistrement des pressions par cathétérisme cardiaque est le test déterminant dans le diagnostic de l'HTAP. Bien qu'ils ne soient pas requis dans tous les cas, les autres examens doivent être accessibles dans les centres qui prennent la responsabilité de ces personnes et procèdent à leur évaluation pour détecter toute cause secondaire d'hypertension pulmonaire traitable ou la présence de plusieurs pathologies qui pourraient modifier le traitement. Il importe de mentionner que souvent les patients envoyés au centre de référence avec un diagnostic présomptif d'HTAP se verront finalement diagnostiquer une autre forme d'hypertension pulmonaire nécessitant un traitement différent ou pour laquelle il n'y a pas de traitement. La pathologie identifiée pourrait être aussi bien une communication interauriculaire ou interventriculaire requérant une correction chirurgicale qu'une fibrose

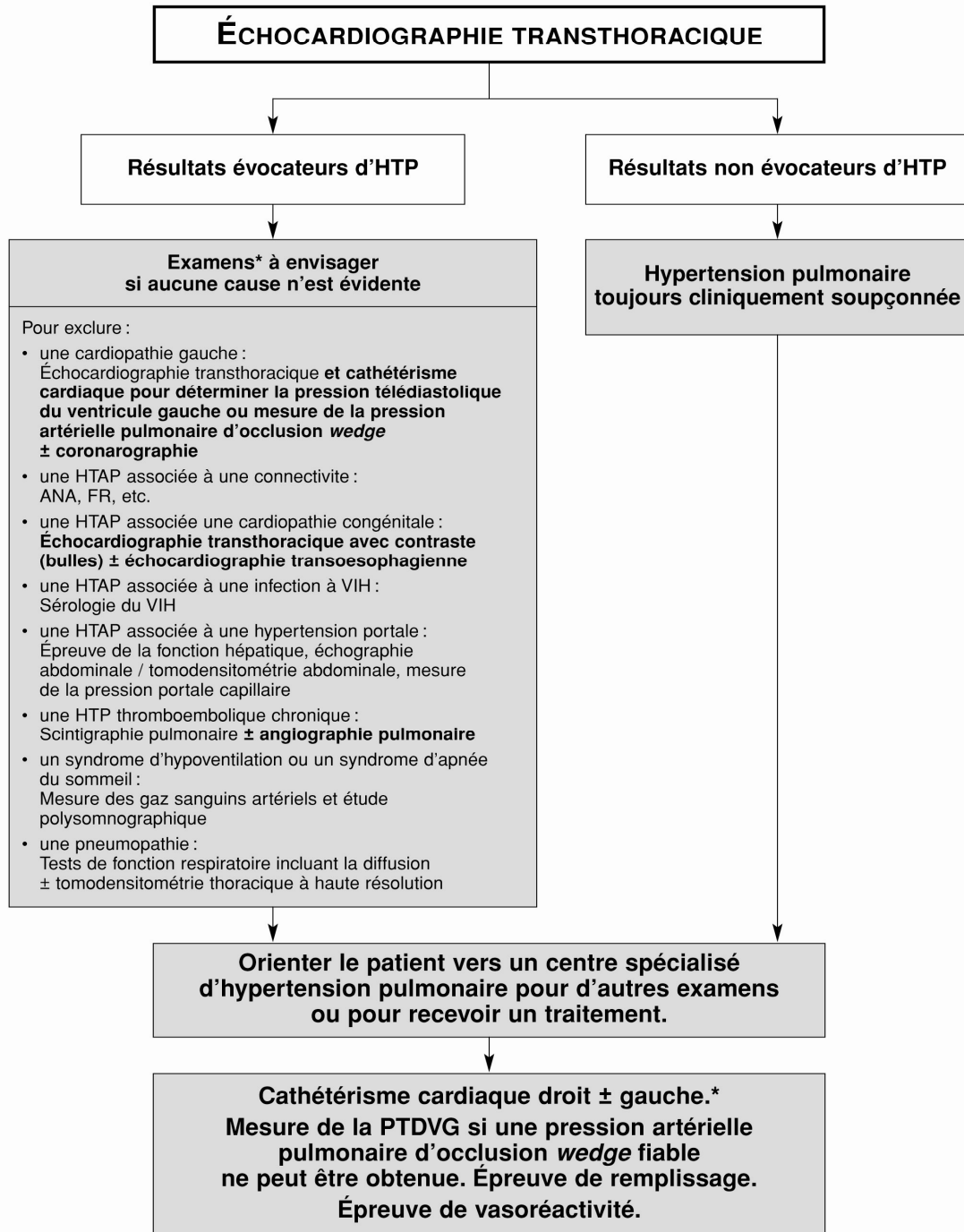
pulmonaire dont on tentera de modifier l'évolution grâce à certains médicaments ou pour laquelle il faudra procéder à une transplantation pulmonaire.

Un diagnostic d'HTAP implique d'autres examens destinés à évaluer la gravité de la maladie et à orienter le traitement :

- Épreuves d'effort (test de marche, mesure de VO_2);
- Cathétérisme cardiaque droit avec épreuve de vasoréactivité (le NO, l'adénosine ou la prostacycline devraient être disponibles).

Évidemment, l'expertise de plusieurs spécialistes est requise pour la réalisation et l'interprétation de ces examens : cardiologues, pneumologues, radiologistes, nucléistes, chirurgiens cardiothoraciques et pathologistes. Ces mêmes spécialistes doivent être exposés régulièrement à l'investigation de personnes potentiellement atteintes d'hypertension pulmonaire afin d'acquérir et de conserver l'expertise appropriée.

Schéma 1
Algorithme d'investigation de l'hypertension pulmonaire



*(Les actes médicaux et examens apparaissant en gras doivent être effectués dans un centre spécialisé d'hypertension pulmonaire.)

4. LES TRAITEMENTS

Jusqu'à maintenant, cinq médicaments ont reçu un avis de conformité de Santé Canada pour le traitement spécifique de l'HTAP :

1. Époprosténol (Flolan^{MC}), voie intraveineuse, avis de conformité le 6 mars 1997.

Supplément pour une nouvelle indication, soit pour le traitement de l'hypertension pulmonaire secondaire due à des maladies de type sclérodermique, avis de conformité le 18 août 1999.

2. Bosentan (Tracleer^{MC}), voie orale, avis de conformité le 30 novembre 2001.

Supplément pour une nouvelle indication, soit pour le traitement de l'hypertension pulmonaire secondaire à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les personnes qui ne répondent pas adéquatement au traitement classique, avis de conformité le 12 janvier 2006.

Supplément pour une nouvelle indication, soit pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à des malformations congénitales cardiaques, avis de conformité le 10 juillet 2006.

3. Tréprostinil (Remodulin^{MC}), voie sous-cutanée, avis de conformité le 4 octobre 2002.

Supplément pour une nouvelle voie d'administration, soit par voie intraveineuse, avis de conformité le 6 octobre 2005.

4. Sildénafil (Revatio^{MC}), voie orale, avis de conformité le 26 mai 2006.

5. Sitaxsentan (Thelin^{MC}), voie orale, avis de conformité le 30 mai 2007.

Ces médicaments, à l'exception du sitaxsentan qui vient tout juste de recevoir son avis de conformité, sont inscrits sur la liste des médicaments d'exception pour les fins de remboursement au Québec. Les indications reconnues à cette fin sont les suivantes :

1. Bosentan : pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à la sclérodermie, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal; les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
2. Époprosténol : pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à la sclérodermie, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal; les personnes doivent être évaluées et suivies par des

médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

3. Sildénafil : pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III selon la classification de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à une affection du tissu conjonctif, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal; les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les autorisations seront données à raison de 20 mg trois fois par jour.
4. Tréprostinil : pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à la sclérodermie, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal; les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'intérêt du présent rapport n'est pas de faire une revue complète de la thérapie de l'HTAP. À titre indicatif, une représentation schématique de la démarche thérapeutique habituellement suivie par les cliniques spécialisées d'hypertension pulmonaire est fournie en annexe.

Le comité s'est cependant attardé à deux sous-groupes particuliers d'HTAP soit la forme associée aux cardiopathies congénitales et la forme associée au VIH, puisque ces deux sous-groupes étaient spécifiquement visés dans les récentes recommandations du Conseil du médicament du Québec (février 2007) et que le mandat stipulait d'apprécier et de commenter ces recommandations.

4.1 HTAP associée aux cardiopathies congénitales

Jusqu'à tout récemment il n'existait aucune thérapie ayant démontré une amélioration significative de la qualité de vie et de la survie chez les personnes atteintes de cardiopathie congénitale avec hypertension artérielle pulmonaire. La greffe cardiaque ou cœur-poumon demeure la seule option thérapeutique qui est réservée pour les sujets atteints de pathologies plus avancées. Les sujets atteints peuvent être porteurs d'un shunt droit-gauche (syndrome d'Eisenmenger) ou encore d'une cardiopathie corrigée mais avec hypertension pulmonaire grave résiduelle (ex. : communication interauriculaire corrigée). Bien que le pronostic de ces sujets soit généralement meilleur que celui des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associé à une connectivite, le pronostic fonctionnel et vital demeure très mauvais dans ces cas. Une étude canadienne effectuée sur une période moyenne de 6.3 ans portait sur 109 patients atteints du syndrome d'Eisenmenger (Cantor et Coll, *Am J Cardiol*, 1999; 84 : 677-681) dont l'âge moyen était de 29 ± 11 ans. Au cours de cette période, 9 sujets ont subi une greffe et 33 sont décédés à un âge moyen de 37 ans. La survie médiane n'était que de 52.6 ans. À titre de comparaison, l'âge moyen au décès des patients porteurs du syndrome d'Eisenmenger et suivis à l'Institut de cardiologie de Montréal

est de 38.9 ans. Il va sans dire qu'il y a un besoin criant de thérapie novatrice pouvant améliorer tant la qualité de vie que la survie de ces personnes. Pour des raisons évidentes, il n'est cependant pas possible d'obtenir rapidement des données probantes quant à l'efficacité d'une thérapie nouvelle sur la mortalité de ces sujets. Comme pour l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, c'est le test de marche de 6 minutes qui demeure le moyen actuellement accepté d'évaluer l'efficacité d'une thérapie.

Le bosentan (Tracleer^{MC}) fut approuvé en septembre 2006 par Santé Canada pour le traitement des cardiopathies congénitales. Cette approbation fait suite à la présentation, entre autres, de l'étude Breathe-5 (*Circulation*, 2006;114 : 48-54). Cette étude hasardisée multicentrique à double insu du bosentan, un antagoniste double des récepteurs de l'endothéline, réalisée sur une période de 16 semaines, avait pour but d'en évaluer la sécurité et l'efficacité. Après avoir procédé à une répartition aléatoire (2 :1) de bosentan (n=37) ou d'un placebo (n=16) à des patients atteints du syndrome d'Eisenmenger et faisant partie des classes fonctionnelles III et IV selon la NYHA, on n'a observé chez les sujets traités aucune modification significative de l'oxymétrie témoignant d'une absence d'augmentation du shunt droit-gauche. Le test de marche de 6 minutes fut amélioré de façon significative (53,1 mètres, $p = 0,0079$). La pression pulmonaire moyenne fut réduite (-5,5 mm Hg, $p = 0,036$) de même que la résistance vasculaire pulmonaire indexée (-472 dynes s cm⁻⁵, $p = 0,038$). L'étude STRIDE-II publiée récemment (Barst et Coll, *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47 : 2059-2056) évalua l'effet du sitaxsentan, un antagoniste sélectif ET_A, dans une étude hasardisée multicentrique. La population étudiée était principalement composée de sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou secondaire à une connectivite, mais incluait un sous-groupe avec cardiopathie congénitale corrigée (environ 12 %). Après 18 semaines, le groupe ayant reçu du sitaxsentan à raison de 100 mg par jour démontra une augmentation du test de marche de 6 minutes de 31,4 mètres ($p=0,03$) comparativement au groupe ayant reçu le placebo.

Par ailleurs, des études à plus long terme évaluant l'utilisation ouverte du bosentan ont confirmé l'effet soutenu de cette thérapie sur divers paramètres. Sitbon et coll. (*Eur J Clin Invest*, 2006; 36 (suppl 3) : 25-31) ont évalué de façon rétrospective l'efficacité du bosentan chez 27 sujets atteints de cardiopathies congénitales diverses associées à de l'hypertension artérielle pulmonaire. Sur un suivi moyen de 9 mois, ils ont noté une amélioration soutenue du test de marche de 6 minutes, de la classe fonctionnelle ainsi que des paramètres hémodynamiques. D'Alto et coll. (*Heart*, 2007; 93(5) : 621-625) ont évalué l'effet du bosentan chez 22 patients avec cardiopathie congénitale et physiologie d'Eisenmenger sur une période de 12 mois. Il y eut progrès en ce qui a trait à la classe fonctionnelle et au test de marche sur 6 minutes (74 mètres, $p<0,05$). On nota une amélioration significative des paramètres hémodynamiques incluant la pression pulmonaire, le débit cardiaque ainsi que les résistances pulmonaires. Le traitement fut bien toléré par tous les patients. Kotlyar et coll (*Cardiol Young*, 2006; 16 : 268-274) ont démontré des résultats similaires chez une population de 23 sujets atteints du syndrome d'Eisenmenger et recevant du bosentan à titre compassionnel pour une période moyenne de 15 mois.

Au Québec, plusieurs sujets atteints de cardiopathies congénitales associées ou non au syndrome d'Eisenmenger sont actuellement traités avec des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (voir les données des centres jointes à ce rapport). Il est de l'avis des experts québécois consultés que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline représentent une

thérapie efficace améliorant la capacité fonctionnelle des sujets actuellement suivis et traités au Québec.

Dans sa capsule pharmacothérapeutique de février 2007, le Conseil du médicament du Québec écrivait :

« Le bosentan est un antagoniste non peptidique des récepteurs de l'endothéline approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il réduit les effets vasoconstricteurs, hypertrophiques et profibrotiques de l'endothéline 1. Il est indiqué pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les personnes présentant une HTAP primitive ou une hypertension pulmonaire consécutive à la sclérodermie, au VIH ou à une cardiopathie congénitale et qui ne répondent pas bien au traitement classique.

Ainsi, il est maintenant indiqué pour l'HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale. L'étude BREATHE-5 (Galiè 2006), un essai clinique randomisé et contrôlé avec placebo, porte sur des sujets avec un syndrome d'Eisenmenger, les plus gravement atteints de tous ceux avec cardiopathie congénitale. Les résultats de cette étude rapportent notamment l'efficacité du bosentan sur la distance de marche en six minutes, un paramètre reconnu pour l'évaluation du traitement de l'HTAP. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats à long terme et de confirmer l'effet soutenu du bosentan chez cette population dont la survie est nettement plus longue que celle des autres sujets souffrant d'HTAP. C'est pourquoi le Conseil juge les données actuelles insuffisantes pour lui permettre de statuer sur la valeur thérapeutique du bosentan spécifiquement pour cette condition. Le coût de traitement par le bosentan est très élevé, au-delà de 45 000 \$ par année. Spécifiquement pour l'hypertension pulmonaire consécutive à une cardiopathie congénitale, le bosentan n'a pas de comparateur, sinon le traitement conventionnel qui ne coûte presque rien en comparaison. En conséquence, le Conseil a recommandé de refuser l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation à Tracleer^{MC} pour le traitement de l'HTAP consécutive à une cardiopathie congénitale. »

Des études ont démontré l'utilité de l'éproposténol (Flolan^{MC}) en perfusion chronique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à diverses cardiopathies congénitales corrigées ou non (Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 99 (14) : 1858-65, 1999). On observe chez les sujets traités une amélioration des paramètres hémodynamiques, de la classe fonctionnelle et du test de marche. Ce traitement, habituellement réservé aux sujets n'ayant pas répondu au traitement médical conventionnel, sert aussi généralement de « pont thérapeutique » pour ceux qui sont en attente de transplantation.

Le tréprosténil sous-cutané a aussi été utilisé et évalué dans une large étude ouverte rétrospective de 860 sujets incluant 177 personnes (21 %) avec shunt gauche-droit, de classe fonctionnelle III et IV pour la majorité (Barst RJ et al, *Eur Respir J* 2006; 28 : 1195-1203). Aucune sous-analyse des patients avec shunt n'est présentée, mais les sujets ayant toléré la thérapie (77 %) ont démontré une survie supérieure (88 %-70 %, 1 an et 4 ans) à la survie

historique (69 %-38 %). On constata la nécessité d'ajouter une thérapie additionnelle chez 15 % des sujets (bosentan 12 %, sildénafil 3 %).

Un petit nombre de sujets atteints de cardiopathies congénitales corrigées furent inclus dans l'étude initiale ayant mené à l'approbation du sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (Galie et al, N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20) : 2148-57.). Plusieurs petites études non hasardisées rapportent aussi des résultats bénéfiques du sildénafil, seul ou en combinaison avec d'autres agents tels le bosentan et le tréprostinil.

4.2 HTAP associée au VIH

L'HTAP associée au VIH est une complication très rare (< 0,5 % selon la majorité des estimations) de l'infection au VIH. Par contre, lorsqu'elle survient, la situation est très sérieuse et abrège l'espérance de vie de façon significative, même lorsque le VIH est traité avec une thérapie antirétrovirale appropriée.

Des données rétrospectives sur une population de 20 sujets, établissant une comparaison avec des groupes historiques, démontrent que l'époprosténol intraveineux prolonge la survie des personnes atteintes d'une HTAP associée au VIH en classe fonctionnelle III et IV (la distribution selon la classe III ou IV n'est pas spécifiée dans la publication). Ces mêmes données démontrent que la thérapie à l'époprosténol intraveineux conduit, chez cette population, à une amélioration soutenue sur plusieurs mois de la tolérance à l'effort, de la classe fonctionnelle et des paramètres hémodynamiques (Nunes et al, Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 : 1433-1439).

Une étude prospective avec traitement au bosentan d'une durée de 16 semaines, effectuée auprès de 16 malades (15 en classe fonctionnelle III et 1 en classe fonctionnelle IV) atteints d'une HTAP associée au VIH, a démontré une amélioration de la tolérance à l'effort, de la classe fonctionnelle et des paramètres hémodynamiques. Cette étude ne comprenait pas de groupe comparatif avec un traitement conventionnel (Sitbon et al, Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 : 1212-1217).

Quelques cas rapportés de personnes porteuses d'une HTAP associée au VIH suggèrent que le traitement avec le sildénafil serait efficace dans l'amélioration des paramètres hémodynamiques et de la classe fonctionnelle (Schumacher et al, AIDS 2001; 15 : 1747-1748, Carlsen et al, AIDS 2002; 16 : 1568-1569, Serap et al, AIDS 2003; 17 : 1714-1715).

À long terme (jusqu'à 4 ans), dans l'étude du tréprostinil sous-cutané pour le traitement de l'HTAP, laquelle inclut un petit nombre (13) de patients atteints du VIH, la survie du groupe total de personnes était améliorée en comparaison des contrôles historiques. Cependant, il n'y a pas eu d'analyse du sous-groupe de sujets avec VIH. (Barst et al, Eur Respir J 2006; 28 : 1195-1203).

Dans sa capsule pharmacothérapeutique d'octobre 2006, le Conseil du médicament du Québec écrivait :

« Le bosentan est un antagoniste non peptidique des récepteurs de l'endothéline approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il est indiqué pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les patients présentant une HTAP primitive ou une hypertension pulmonaire consécutive à la sclérodermie ou au VIH qui ne répondent pas bien au traitement classique. Il s'agit du premier médicament à recevoir l'indication pour le traitement de l'hypertension pulmonaire consécutive au VIH. Peu de données soutiennent l'usage du bosentan dans le traitement de l'hypertension pulmonaire consécutive à l'infection au VIH. En effet, la seule étude disponible en est une de phase II qui documente l'efficacité de cette thérapie chez seize personnes seulement, sur des mesures d'efficacité dont certaines sont subjectives et ont pu être influencées par le devis ouvert de l'étude. De plus, il importe de souligner qu'aucune donnée ne permet de statuer sur l'effet du bosentan sur la survie dans cette population. En conséquence, le Conseil juge les données insuffisantes pour lui permettre de statuer sur l'usage du bosentan pour le traitement de l'hypertension pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV, consécutive à l'infection au VIH. C'est pourquoi il recommande le refus d'ajouter une indication de paiement et un critère d'utilisation à cet égard. »

5. LE SUIVI DES PATIENTS

L'HTAP est une maladie grave dont la mortalité associée, dans bien des cas, est tout à fait comparable à celle de plusieurs types de cancer. Tous les patients exigent un suivi étroit, hebdomadaire ou mensuel. Dans les cas de traitement avec une médication spécifique (même pour la médication orale), le suivi demeure étroit et spécialisé, comprenant des évaluations régulières de la capacité à l'effort, de l'échographie cardiaque et possiblement même de mesures hémodynamiques par cathétérisme cardiaque droit. Ces évaluations sont essentielles pour déterminer l'efficacité de la thérapie, décider du moment de modifier le traitement ou juger du moment où le sujet doit être orienté pour une transplantation pulmonaire. Les connaissances étant en effervescence, plusieurs de ces patients participent à des protocoles de recherche clinique visant à évaluer l'efficacité des nouvelles thérapies, ce qui implique dans bien des cas un suivi encore plus étroit et encadré dans un centre spécialisé.

6. CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES POUR LA POPULATION PÉDIATRIQUE

L'évaluation diagnostique des enfants atteints d'hypertension pulmonaire est la même que pour les adultes même si certaines conditions sous-jacentes telles que la maladie thromboembolique sont à peu près inexistantes. Malheureusement, les données cliniques sur l'hypertension pulmonaire dans la population pédiatrique sont limitées; elles ont d'ailleurs souvent été extrapolées à partir des études faites auprès de la population adulte. Chez la majorité des patients pédiatriques, l'hypertension pulmonaire apparaît comme complication d'une malformation cardiaque congénitale avec shunt gauche-droit, mais on constate de plus en plus une pression pulmonaire élevée chez les sujets avec physiologie de cœur univentriculaire. On observe aussi des cas d'HTAP idiopathique dans la population pédiatrique.

Les traitements de l'HTAP sont les mêmes pour les enfants que pour les adultes. La plupart des enfants atteints d'HTAP idiopathique sont réactifs, et plus jeune sera l'enfant plus grandes seront ses chances d'avoir une pression réactive (Barst et coll, *Circulation* 1999; 9 : 1197-1208). L'époprosténol IV s'est montré efficace autant du point de vue clinique qu'hémodynamique, cependant les doses pédiatriques sont habituellement plus élevées et l'administration prolongée par voie intraveineuse s'avère difficile chez les enfants (Widlitz et coll., *Eur Respir J* 2003; 21 : 155-176). Par ailleurs, il a été démontré sur un nombre limité de patients que l'efficacité et la sécurité du bosentan étaient la même chez les enfants que chez les adultes (Barst et coll. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 : 372-382); il en est de même pour le sildénafil (Sastry et coll. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 : 1149-1153). Le petit nombre de patients d'âge pédiatrique et la complexité des pathologies sous-jacentes justifient donc la prise en charge de cette clientèle dans un hôpital pédiatrique de soins tertiaires comme il est proposé.

7. PERSPECTIVES

L'intérêt pour cette pathologie est grandissant dans la communauté scientifique et plusieurs développements sont à prévoir au cours de la prochaine décennie, que ce soit au plan de la compréhension de la physiopathologie de la maladie, des méthodes d'évaluation de la réponse à la thérapie, de la combinaison de certains traitements, de la venue de nouveaux médicaments ou même de l'avènement de nouvelles avenues thérapeutiques comme la thérapie génique.

Voici des exemples plus concrets d'évolution à prévoir dans les traitements au cours des cinq prochaines années :

1. venue de nouveaux antagonistes des récepteurs de l'endothéline;
2. venue de nouveaux inhibiteurs de la phosphodiesterase-5;
3. passage de l'époprosténol intraveineux au tréprostinil intraveineux;
4. venue de nouvelles voies d'administration pour les analogues de la prostacycline (voie inhalée et voie orale);
5. thérapie combinée de deux ou plusieurs médicaments;
6. élargissement des indications de traitement à d'autres formes d'HTAP;
7. élargissement des indications de traitement à l'HTAP des autres groupes de la classification de Venise, notamment l'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique;
8. utilisation de programmes de réadaptation à l'instar de ceux utilisés dans la maladie pulmonaire obstructive chronique ou l'insuffisance cardiaque.

Il importe également de bien comprendre la gravité de cette condition et le besoin, parfois, de tenter chez certains sujets une thérapie de dernier recours qui n'est pas officiellement reconnue mais qui offre un espoir théorique d'améliorer la survie comme on le fait déjà dans le traitement du cancer. Cette pratique est particulièrement justifiée dans le cas d'une personne dont l'état de santé se détériore et qui est en attente d'une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire, ou même pour rendre éligible ou préparer un patient à une autre thérapie comme la transplantation cardiaque ou hépatique, ou encore la thromboendartérectomie pulmonaire.

Il est à noter que le Régime général d'assurance médicaments prévoit la possibilité de payer, de façon exceptionnelle et selon certaines conditions, des médicaments non inscrits sur la Liste de médicaments ainsi que des médicaments d'exception pour une indication thérapeutique ne figurant pas dans les critères habituels de paiement. Il serait donc possible, dans les circonstances citées précédemment, d'obtenir auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec ou de l'assureur privé du patient une autorisation de paiement pour les médicaments requis.

8. LES RECOMMANDATIONS

Le groupe de travail s'est longuement penché sur les aspects soulevés dans le mandat et devant conduire à des recommandations spécifiques. Le préambule de chacune de celles-ci est le reflet des arguments significatifs soulevés lors des discussions ayant permis d'obtenir un consensus pour mener à ces recommandations.

8.1 Pertinence de désigner des centres pour le traitement de l'HTAP

Attendu que l'HTAP est une maladie rare et mortelle;

Attendu que la prise en charge des patients atteints d'HTAP nécessite une expertise spécialisée;

Attendu qu'il existe un danger potentiel pour le sujet d'un choix de traitement inapproprié;

Attendu que moins de 40 patients au Québec bénéficient de certaines thérapies complexes intraveineuses ou sous-cutanées;

Attendu que l'atteinte et le maintien d'une expertise spécialisée pour le plus grand bénéfice des patients nécessitent une exposition optimale des professionnels qui prennent en charge cette clientèle;

Attendu que cet objectif ne peut être atteint que par la concentration de la clientèle;

Attendu que la recherche et l'enseignement sont favorisés par une telle orientation de la clientèle;

Attendu que certains mécanismes sont essentiels pour éviter une dérive de la prescription de thérapies coûteuses;

Attendu que la seule inscription sur la liste des médicaments d'exception n'est pas un mécanisme suffisant pour atteindre les objectifs souhaités;

Attendu que la désignation spécifique de certains médecins serait difficile à gérer et que leur mobilité potentielle empêcherait de garantir l'atteinte de plusieurs objectifs;

Attendu qu'un nombre très restreint de médecins sont habilités à prendre en charge cette clientèle même dans un centre spécialisé désigné et qu'il est évidemment sous-entendu que le milieu désigné va recourir à l'expertise de ces quelques médecins;

Le groupe de travail recommande :

De maintenir le système actuel d'un nombre limité de centres désignés aux fins de remboursement des médicaments spécifiques au traitement de l'HTAP par le Régime général d'assurance médicaments.

8.2 Révision des paramètres utilisés pour désigner les centres autorisés

Attendu que la prise en charge de la clientèle atteinte d'HTAP requiert plusieurs ressources matérielles et humaines spécialisées;

Attendu que l'enseignement est un aspect important à prendre en considération;

Attendu que le comité n'a pas relevé de changements significatifs de ces besoins depuis la rédaction du premier rapport en 2003;

Le groupe de travail recommande :

De conserver les mêmes critères définis dans le premier rapport en 2003, soit :

1. Le centre désigné doit être un centre universitaire tertiaire multispécialisé ayant la possibilité d'offrir les services suivants:

- Examens cardiopulmonaires et fonctions pulmonaires;
- Laboratoire d'hémodynamie et angiographie pulmonaire;
- Tomographie à haute résolution;
- Médecine nucléaire;
- Imagerie par résonance magnétique cardiaque.

2. Le centre doit disposer de ressources humaines exposées régulièrement à l'investigation et au traitement de personnes potentiellement atteintes d'hypertension pulmonaire afin de leur permettre d'acquérir et de conserver l'expertise appropriée. L'évaluation et le suivi reposent sur une équipe multidisciplinaire comportant l'ensemble de ces professionnels :

Cardiologues;
Pneumologues;
Rhumatologues;
Pédiatres;
Généticistes;
Radiologistes;
Nucléistes;
Hématologues;
Gastroentérologues;
Néphrologues;
Psychiatres;

Chirurgiens cardio thoraciques/transplantation;
Microbiologistes-infectiologues
Otorhinolaryngologistes;
Pathologistes;
Spécialistes des accès veineux centraux.

Infirmières spécialisées en hypertension pulmonaire;
Pharmaciens;
Nutritionnistes;
Psychologues;
Travailleurs sociaux;
Physiothérapeutes;
Ergothérapeutes;
Inhalothérapeutes.

Il est important que le nombre de centres soit limité afin que chacun conserve une « masse critique » de sujets.

8.3 Révision de la liste des centres désignés

Attendu que les centres actuellement désignés offrent l'expertise nécessaire à leur désignation;

Attendu que les centres actuellement désignés ont une masse critique de patients jugée suffisante pour conserver leur désignation;

Attendu que les centres actuellement désignés suffisent pour répondre aux besoins de cette clientèle;

Attendu que la très grande majorité des patients dirigés dans ces centres sont évalués en moins d'un mois;

Attendu que l'argument de proximité géographique du centre pour chaque sujet ne limite pas actuellement l'accès aux services et qu'une décentralisation irait à l'encontre des objectifs souhaités;

Attendu qu'il est souhaitable pour les centres désignés de travailler en collaboration avec une équipe n'œuvrant pas dans un de ces centres pour la prise en charge d'une clientèle particulière et afin de favoriser certains accommodements pour le patient;

Attendu qu'un médecin n'œuvrant pas dans un centre désigné peut quand même prescrire la médication spécifique au traitement de l'HTAP en autant que la personne à qui il fait cette prescription a été évaluée et est suivie dans un centre désigné;

Attendu que le rapport de 2003 prévoyait déjà l'ajout de l'Institut de cardiologie de Montréal à la liste des centres désignés dans l'éventualité où le critère de remboursement serait modifié

pour y inclure les personnes souffrant d'une HTAP associée à une cardiopathie congénitale et que ce centre dispose des ressources matérielles et humaines requises;

Attendu que le groupe de travail trouve qu'il est justifié de limiter le nombre de centres désignés pour atteindre les différents objectifs mentionnés dans la section 8.1 du présent rapport;

Attendu que la limitation actuelle du nombre de centres qui prennent en charge cette clientèle pour la taille de la population du Québec est en accord avec ce qui se fait ailleurs au Canada et dans le monde;

Le groupe de travail recommande que les centres suivants soient désignés :

- 1. Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis**
- 2. Hôpital Laval**
- 3. Hôpital Sainte-Justine**
- 4. Institut de cardiologie de Montréal**

8.4 Révision des recommandations du Conseil du médicament du Québec

Attendu la révision de la littérature concernant l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales décrite à la section 4.1 de ce rapport;

Attendu que les experts faisant partie du groupe de travail en sont arrivés à un consensus de soins favorable à l'utilisation du bosentan chez cette clientèle particulière;

Attendu la révision de la littérature concernant l'HTAP associée au VIH décrite à la section 4.2 de ce rapport;

Attendu que les experts faisant partie du groupe de travail n'en sont pas arrivés à un consensus de soins favorable à l'utilisation du bosentan chez cette clientèle particulière;

Le groupe de travail recommande :

Que la liste des médicaments d'exception soit modifiée et qu'on y ajoute un critère de remboursement du bosentan : pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III associée aux cardiopathies congénitales.

Une telle modification n'est pas recommandée pour le traitement de l'HTAP associée au VIH.

Attendu que le Régime général d'assurance médicaments permet à un patient d'obtenir le paiement d'un médicament de dernier recours dans le traitement d'une condition mortelle;
Attendu que la majorité de la clientèle souffrant d'HTAP répond à ce critère et qu'une telle disposition peut être salutaire dans certains cas particuliers;

Attendu que le sujet détenteur d'une assurance privée et atteint d'HTAP se retrouvant dans une telle situation de dernier recours pourrait être discriminé puisque l'assureur n'a pas l'obligation d'appliquer le plafond de contribution du Régime général d'assurance médicaments s'il n'a pas recours à la mesure du patient d'exception;

Attendu qu'il est souhaitable d'éviter une telle discrimination et que seules des idées novatrices peuvent permettre d'y parvenir;

Attendu le coût excessif des médicaments spécifiques dans le traitement de l'HTAP;

Attendu qu'il doit y avoir un mécanisme de surveillance pour ces cas d'exception;

Attendu que la décision d'autorisation ou de refus par la RAMQ repose sur une personne non experte dans la prise en charge de la clientèle souffrant d'HTAP;

Attendu qu'il est souhaitable que les centres désignés partagent leur expérience respective dans ces rares cas d'exception et tentent d'homogénéiser leur pratique.

Le groupe de travail recommande :

Qu'il y ait une modification des critères de remboursement du bosentan, de l'époprostenol, du sildénafil et du tréprostinil sur la liste des médicaments d'exception pour y ajouter :

- 1- Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à toute autre condition que celles mentionnées plus haut, de classe fonctionnelle III ou IV, en autant que le patient soit évalué et suivi dans un centre désigné et que la demande émanant de ce centre soit corroborée par un autre centre désigné après évaluation;**
- 2- Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, associée à la sclérodermie et associée aux cardiopathies congénitales qui ne répond pas aux critères de classe fonctionnelle mentionnés plus haut, en autant que le patient soit évalué et suivi dans un centre désigné et que la demande émanant de ce centre soit corroborée par un autre centre désigné après évaluation, sauf dans le cas de la population pédiatrique.**

8.5 Recommandation générale sur les futures inscriptions de médicaments sur la Liste des médicaments d'exception

Attendu que les experts dans la prise charge de la clientèle souffrant d'HTAP œuvrent principalement dans les centres désignés;

Attendu qu'il est souhaitable que l'opinion scientifique sur le traitement de l'HTAP de ces experts soit sollicitée;

Attendu que le système de centres désignés est une occasion unique de consulter un groupe d'experts;

Attendu qu'une telle consultation favorise les échanges et la collaboration entre les centres désignés;

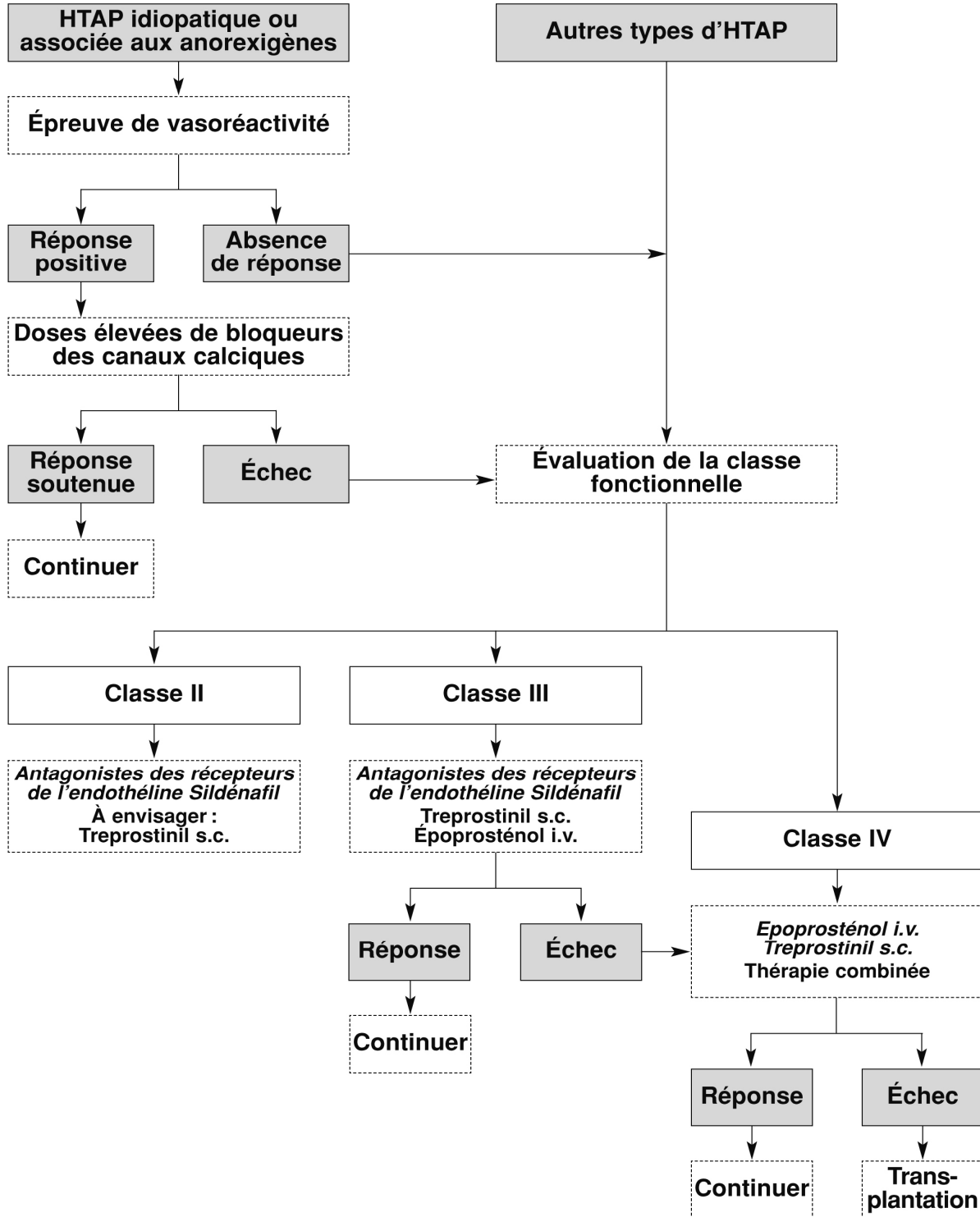
Attendu qu'il peut être important pour le Conseil du médicament du Québec de vérifier s'il existe un consensus de soins parmi les experts;

Le groupe de travail recommande :

Que le Conseil du médicament forme un groupe d'experts dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, composé de un représentant par centre désigné, qui serait responsable de fournir des recommandations scientifiques. Ce groupe d'experts serait consulté lors de la soumission au Conseil d'une demande d'inscription d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Schéma 2
Algorithme de traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) CONFIRMÉE
ANTICOAGULATION ORALE (WARFARINE) EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION
TRAITEMENT DE SOUTIEN PRN Y COMPRIS L'OXYGÈNE, LES DIURÉTIQUES ET LA DIGOXINE



www.msss.gouv.qc.ca