

**Université de Limoges  
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie**

présentée et soutenue publiquement  
le 15 décembre 2017  
par

**Alexandre VIROUX**

né le 7 mai 1992, à Châteauroux

**Hypertension artérielle pulmonaire d'origine médicamenteuse**  
Revue de la littérature et étude cas/non-cas à partir de VigiBase

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M<sup>me</sup> Catherine BOULIN, docteur en pharmacie

M<sup>me</sup> le Docteur Christelle POUGET, maître de conférences

M<sup>me</sup> le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M. le Professeur François VINCENT

Président

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité







**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 15 décembre 2017  
par

**Alexandre VIROUX**

né le 7 mai 1992, à Châteauroux

**Hypertension artérielle pulmonaire d'origine médicamenteuse**  
Revue de la littérature et étude cas/non-cas à partir de Vigibase

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M<sup>me</sup> Catherine BOULIN, docteur en pharmacie

M<sup>me</sup> le Docteur Christelle POUGET, maître de conférences

M<sup>me</sup> le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M. le Professeur François VINCENT

Président

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



## Liste des enseignants

---

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE



<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :**

<b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>CHEMIN</b> Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---



**FABRE** Gabin

01.10.2015 au 31.08.2016)  
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole



*Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver*  
**Pierre Dac**



## Remerciements

---

Tout d'abord, au P<sup>r</sup> Marie-Laure LAROCHE, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Limoges, pour avoir accepté de me diriger dans la réalisation de ma thèse, pour m'avoir suggéré ce sujet et pour son encadrement tout au long de ce travail, merci.

Au P<sup>r</sup> Nicolas PICARD, responsable du département de pharmacologie de la faculté de pharmacie de Limoges, pour avoir accepté de présider le jury lors de la soutenance de cette thèse, merci.

Au P<sup>r</sup> François VINCENT, responsable du service d'exploration fonctionnelle physiologique du CHU de Limoges, au D<sup>r</sup> Christelle POUGET, maître de conférences au sein du département de chimie organique et thérapeutique de la faculté de pharmacie de Limoges, et à M<sup>me</sup> Catherine BOULIN, docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie de Fleurus à Limoges, pour avoir bien voulu faire partie de mon jury, merci.

Au D<sup>r</sup> Marc DAUPHIN, pour sa disponibilité et sa relecture attentive, merci.

À Barbara ROUX, interne en pharmacie au Centre régional de pharmacovigilance de Limoges, pour l'aide qu'elle m'a apportée dans ce travail, en particulier concernant la revue de la littérature qui est autant son œuvre que la mienne, merci.

À Lise MARS, pour toutes les journées que nous avons passées ensemble à la BU à travailler sur nos thèses respectives et à nous relire mutuellement, merci.

Enfin, à Jean-Michel et Muriel, mes parents, pour le soutien qu'ils m'ont toujours apporté, en particulier tout au long de mes études dont cette thèse constitue l'aboutissement, merci.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Introduction .....	13
I. Quelques notions concernant l'hypertension artérielle pulmonaire .....	15
I.1. Définitions et Classifications.....	15
I.2. Épidémiologie .....	18
I.3. Physiopathologie.....	19
I.4. Diagnostic.....	22
I.5. Traitements de l'HTAP .....	24
I.5.1. Médicaments agissant sur la voie de la prostacycline.....	24
I.5.2. Médicaments agissant sur la voie de l'endothéline .....	24
I.5.3. Médicaments agissant sur la voie du monoxyde d'azote .....	25
II. Médicaments suspectés d'induire une hypertension artérielle pulmonaire .....	27
II.1. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est certaine : les Anorexigènes.....	27
II.2. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est probable .....	29
II.2.1. Les Interférons .....	29
II.2.2. Les Inhibiteurs de tyrosine kinase.....	31
II.2.3. Le Thalidomide.....	33
II.3. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est possible .....	35
II.3.1. Les Dérivés amphétaminiques.....	35
II.3.2. Les Dérivés de l'ergot de seigle.....	37
II.3.3. Les Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine .....	39
II.3.4. Le Millepertuis .....	41
II.3.5. La Phénylpropanolamine .....	42
II.4. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est peu probable .....	43
II.4.1. Les Contraceptifs oraux.....	43
II.4.2. Le Diazoxide.....	44
II.4.3. Le Léflunomide .....	45
II.4.4. L'Octréotide .....	46
II.4.5. Le Paclitaxel .....	48
II.4.6. La Phenformine .....	49
II.4.7. Le Rituximab et le Bévacizumab.....	50
II.4.8. Le Tramadol .....	51
III. Étude cas/non-cas à partir des données de Vigibase.....	53
III.1. Généralités .....	53
III.2. Objectif et méthode.....	58
III.3. Résultats.....	60
III.4. Discussion .....	62
Conclusion .....	71
Références bibliographiques .....	72
Annexes .....	80
Serment de Galien .....	88



## Table des illustrations

---

Figure 1 : Lésion plexiforme d'hypertension artérielle pulmonaire (microscopie optique, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, Gx40) .....	19
Figure 2 : Principaux mécanismes de la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire .....	22
Figure 3 : Algorithme décisionnel dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	26



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Classification des hypertensions pulmonaires (Nice 2013) .....	16
Tableau 2 : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association modifiée par l'Organisation mondiale de la Santé .....	17
Tableau 3 : Médicaments suspectés d'induire une HTAP et niveau de risque .....	52
Tableau 4 : Tableau de contingence utilisé dans les analyses de disproportionnalité .....	53
Tableau 5 : Tableau de contingence de notre étude cas/non-cas .....	59
Tableau 6 : Répartition par pays des cas d'HTAP et de l'ensemble des déclarations d'effet indésirable .....	60



## Introduction

---

La pharmacovigilance a pour objectifs la détection, l'étude et la prévention des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché, ainsi que l'information sur ces effets indésirables. On considère généralement que la pharmacovigilance est née au début des années 1960, lorsque les graves effets tératogènes du thalidomide ont conduit à une prise de conscience internationale de l'importance de la surveillance des effets indésirables des médicaments. Néanmoins, on peut en faire remonter l'origine au XIX<sup>e</sup> siècle. Un des exemples les plus anciens concerne les deux anesthésiques que sont l'éther et le chloroforme, utilisés à partir de la seconde moitié des années 1840. Les premières déclarations d'effets indésirables concernant ces médicaments datent de 1853. L'utilisation du chloroforme fut finalement abandonnée au profit de celle de l'éther dans les années 1890 après que plusieurs comparaisons statistiques eurent montré un nombre beaucoup plus important de décès imputables au premier qu'au second [1], [2], [3].

En France, on peut faire remonter la naissance de la pharmacovigilance aux années 1950, pendant lesquelles plusieurs alertes sanitaires liées aux médicaments se sont produites, comme par exemple celle de 1952 due à de nombreux cas d'érythèmes fessiers graves du nourrisson, dont 73 mortels, après administration de poudre Baumol (dont l'un des composants, l'oxyde de zinc, se sera révélé avoir été remplacé par erreur par de l'anhydride arsénieux), ou celle de 1957 due aux effets indésirables neurologiques graves (100 décès avaient été rapportés) de STALINON®, responsable d'une accumulation d'étain dans le système nerveux central. La pharmacovigilance française s'est structurée à partir de 1973 avec la création du Centre national de pharmacovigilance et des six premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance. C'est à ces centres, aujourd'hui au nombre de trente-et-un et appelés Centres régionaux de pharmacovigilance, qu'incombe la tâche de récolter et d'analyser les notifications d'effets indésirables médicamenteux que leur envoient les professionnels de santé et les patients [1], [2].

À partir des années 1990, les méthodes épidémiologiques, telles que les études de cohorte et les études cas/témoins ont été appliquées à la pharmacovigilance dans le but de quantifier le risque lié à l'utilisation des médicaments, donnant naissance à la pharmaco-épidémiologie. Ces méthodes ont également permis de détecter des effets indésirables dont l'incidence est faible plus efficacement qu'avec le simple recours aux notifications spontanées. Dans ces mêmes objectifs de détection précoce et de quantification, d'autres méthodes ont été développées, en particulier des méthodes d'exploration de données, dont l'étude cas/non-cas qui consiste à appliquer les principes de l'étude cas/témoins à une base de données d'effets indésirables [2].

L'hypertension artérielle pulmonaire est une pathologie chronique dans laquelle on observe un remodelage de l'endothélium des artères pulmonaires qui entraîne une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires responsable d'une élévation de la pression artérielle au niveau des poumons. Au fil du temps, la maladie entraîne une insuffisance cardiaque droite en raison de l'effort supplémentaire demandé au cœur droit pour compenser la hausse de la pression dans les artères pulmonaires. Cette insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire [4], [5].

Bien que la cause exacte de la maladie demeure inconnue dans de nombreux cas, on connaît plusieurs facteurs susceptibles d'en être à l'origine. Certains médicaments figurent parmi ces facteurs, les plus connus étant les anorexigènes, dont l'implication a été montrée dans les années 1990. Notre thèse porte sur ces hypertensions artérielles pulmonaires d'origine médicamenteuse. Après une première partie consacrée à la définition de la pathologie, à sa physiopathologie et à ses traitements, nous tenterons dans une deuxième partie en forme de revue de la littérature d'inventorier les médicaments suspectés d'en être à l'origine. Enfin, nous décrirons dans une troisième partie une étude cas/non-cas réalisée sur les données de la base de données internationale d'effets indésirables VigiBase afin de détecter les médicaments les plus fréquemment déclarés dans la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire.



## I. Quelques notions concernant l'hypertension artérielle pulmonaire

---

Dans cette première partie, nous définirons d'abord précisément l'hypertension artérielle pulmonaire, aborderons les différentes classifications qui existent pour cette pathologie et donnerons quelques éléments d'épidémiologie, avant de nous intéresser à la physiopathologie, au diagnostic et aux traitements existants pour cette maladie.

### I.1. Définitions et Classifications

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une affection caractérisée par une élévation de la pression sanguine dans les artères pulmonaires [4]. Elle est définie plus précisément par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos [6].

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme particulière d'hypertension pulmonaire que la Haute Autorité de santé (HAS) décrit comme « une maladie vasculaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite » [5]. Elle est définie par trois caractéristiques :

- Une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg au repos ;
- Une pression capillaire pulmonaire (PCP) inférieure ou égale à 15 mmHg ;
- Des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 3 unités Wood (calculées selon la formule  $RVP = (PAPm - PCP) / DC$  où  $DC$  correspond au débit cardiaque).

Jusqu'en 2008, on incluait également dans cette définition une PAPm à l'effort supérieure à 30 mmHg, mais cette notion a été abandonnée à cause de trop grandes variations interindividuelles et de difficultés à standardiser l'épreuve d'effort [6].

En bref, l'HTAP est donc une maladie primitive de l'artère pulmonaire dont l'histologie est altérée par divers facteurs, alors qu'on désigne par HTP toute situation où la PAPm est supérieure à 25 mmHg.

On peut noter que la confusion entre HTP et HTAP est assez fréquente, et qu'il est parfois difficile de savoir de laquelle des deux on parle. À titre d'exemple, la page du site internet anglophone de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) consacrée à l'HTP est intitulée : « *Pulmonary Hypertension* », alors que sa traduction française porte le titre : « Hypertension artérielle pulmonaire ».

Il existe plusieurs classifications des différentes formes d'HTP. Ici nous en présenterons deux. La première est la classification clinique et étiologique établie à Nice en 2013 qui distingue cinq groupes d'HTP, chacun divisés en sous-groupes [6].



<p><b>Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</b></p> <p>1.1 : idiopathique</p> <p>1.2 : héritable</p> <p>    1.2.1 : BMPR2</p> <p>    1.2.2 : ALK1, ENG, SMAD-9, CAV1, KCNK3<sup>1</sup></p> <p>    1.2.3 : inconnue</p> <p>1.3 : induite par une drogue ou une toxine</p> <p>1.4 : associée à :</p> <p>    1.4.1 : des maladies du tissu conjonctif ;</p> <p>    1.4.2 : une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;</p> <p>    1.4.3 : une hypertension portale ;</p> <p>    1.4.4 : une cardiopathie congénitale ;</p> <p>    1.4.5 : une schistosomiase.</p>
<p><b>Groupe 1' : maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomasose capillaire pulmonaire (HCP)</b></p>
<p><b>Groupe 1'' : hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</b></p>
<p><b>Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche</b></p> <p>2.1 : dysfonction systolique du ventricule gauche</p> <p>2.2 : dysfonction diastolique du ventricule gauche</p> <p>2.3 : maladies valvulaires</p> <p>2.4 : obstructions congénitales ou acquises au niveau du tract d'éjection ou de remplissage du ventricule gauche et cardiomyopathies congénitales</p>
<p><b>Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie</b></p> <p>3.1 : broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)</p> <p>3.2 : maladie pulmonaire interstitielle (MPI)</p> <p>3.3 : autres maladies pulmonaires avec pattern restrictif et obstructif mixte</p> <p>3.4 : troubles respiratoires du sommeil</p> <p>3.5 : hypoventilation alvéolaire</p> <p>3.6 : exposition chronique aux hautes altitudes</p> <p>3.7 : anomalies du développement</p>
<p><b>Groupe 4 : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</b></p>
<p><b>Groupe 5 : hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains</b></p> <p>5.1 : troubles hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie</p> <p>5.2 : troubles systémiques : sarcoïdose, histiocytose à cellules de Langerhans pulmonaire, lymphangioléiomyomatose</p> <p>5.3 : troubles métaboliques : glycogénolyse, maladie de Gaucher, dysthyroïdie</p> <p>5.4 : divers : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire</p>

Tableau 1 : Classification des hypertensions pulmonaires (Nice 2013)

Source : SEFERIAN A., SIMMONEAU G., *Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification*, Presse Médicale, 2014 <<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.005>>

<sup>1</sup> BMPR2 : *bone morphogenetic protein receptor type II* ; ALK1 : *activating-like receptor kinase-1* ; CAV1 : cavéoline 1 ; ENG : endogline.



On classe dans les quatre derniers groupes les HTP associées à d'autres pathologies, respectivement à des maladies du cœur gauche, pulmonaires ou post-emboliques pour les groupes 2, 3 et 4, et enfin les HTP dont les mécanismes sont incertains et multiples pour le groupe 5. On classe pour finir dans le groupe 1 les HTAP, c'est-à-dire les HTP consécutives à une atteinte primitive de l'artère pulmonaire. C'est dans ce groupe qu'on retrouve les HTAP induites par des drogues ou des toxines, parmi lesquelles celles d'origine médicamenteuse qui constituent le propos de cette thèse. Enfin les HTP des groupes 1' et 1'' faisaient auparavant partie du groupe 1 mais en ont été séparés car elles présentent un nombre relativement important de différences avec les HTAP du groupe 1 [6].

La seconde classification que nous abordons est une classification fonctionnelle basée sur la limitation à l'effort. Etablie à l'origine par la *New York Heart Association* (NYHA) pour être appliquée aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque, elle a été modifiée par l'OMS pour s'adapter à l'HTAP. Cette classification répartit les patients en quatre classes allant de I (aucune limitation fonctionnelle) à IV (activité physique impossible et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite). En France, cette classification est utilisée pour évaluer la sévérité de la maladie et pour choisir les protocoles de traitement [5].

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 a 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 être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

Tableau 2 : Classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* modifiée par l'Organisation mondiale de la Santé

Source : HAS, *Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare*, 2007 <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_htap\\_decembre\\_2007\\_vu\\_doc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_htap_decembre_2007_vu_doc.pdf)>



## I.2. Épidémiologie

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence se situe aux alentours de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants. On la retrouve cependant plus fréquemment chez certains groupes à risque, puisqu'elle touche à titre d'exemple 0,5% des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 2% de ceux qui souffrent d'hypertension portale et entre 8 et 16% de ceux qui sont atteints de sclérodémie systémique [7]. Il semble également que les femmes soient davantage touchées puisqu'elles représentent entre 62,5 et 80% des cas selon l'origine des données [8].

Les données suivantes proviennent de registres américains, britannique et irlandais, chinois, et français de patients atteints d'HTAP. Ces registres concernent les années 2000, à l'exception des américains qui couvrent une période allant de 1981 à 2007. Les fourchettes indiquées correspondent au plus petit et au plus grand des pourcentages donnés par les différents registres.

Selon les registres américains (le registre PHC (*Pulmonary Hypertension Connections*) et le REVEAL (*Registry to Evaluate Early And Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Management*)) et le registre français, l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique représente entre 39,2 et 46,2% des cas d'HTAP, et l'hypertension artérielle pulmonaire familiale ou héréditaire entre 2,9 et 4% des HTAP. À titre de comparaison, dans ces mêmes registres les hypertension artérielles pulmonaires associées à des maladies du tissu conjonctif représentent entre 15,3 et 30% des HTAP, celles associées à l'infection par le VIH entre 1 et 6,2%, celles associées à une hypertension portale entre 5,3 et 7%, et celles associées à une cardiopathie congénitale entre 9,9 et 11,3%. Enfin, les hypertension artérielles pulmonaires associées à la prise d'anorexigènes représentent entre 3 et 9,5% des HTAP.

Le registre chinois et celui regroupant les patients du Royaume-Uni et de la république d'Irlande semblent se concentrer sur les HTAP non-associées à une autre pathologie et recensent entre 92,9 et 94,4% d'HTAP idiopathique et entre 5,4 et 5,6% d'HTAP héréditaire, complétés dans le registre irlandais-britannique par 1,7% d'HTAP associées à la prise d'anorexigènes.

Aux États-Unis la mortalité à un an après le diagnostic est passée de 32% dans les années 1980 à entre 9 et 16% dans les années 2000, et celle à cinq ans de 66 à entre 42 et 43% sur la même période. La mortalité est comparable dans les années 2000 en France, en Grande-Bretagne et en Irlande, entre 7 et 17% à un an, et entre 40 et 42% à cinq ans. En revanche, la mortalité reste plus élevée en Chine, puisqu'elle est de 32% à un an et de 79% à cinq ans. Cet écart s'explique probablement par la non-disponibilité des médicaments spécifiques de l'HTAP en Chine.

L'âge moyen des patients semble avoir augmenté au cours du temps, passant aux États-Unis de 36 ans en moyenne dans les années 1980 à 48-53 ans dans les années 2000. Cependant, du fait que les différents registres rendent compte de la prévalence de la pathologie plutôt que de son incidence, cette augmentation de l'âge des patients peut être liée à l'amélioration de la survie des patients qui entraîne mécaniquement une augmentation de leur âge moyen [8].

### I.3. Physiopathologie

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et demeure encore mal connue. Elle se caractérise par des atteintes du système vasculaire pulmonaire qui engendrent un remodelage des artérioles pulmonaires consistant en une hyperplasie de l'intima associée à une hypertrophie, une hyperplasie et une fibrose de la media et de l'adventice [9]. Ce remodelage finit par faire apparaître des lésions plexiformes caractéristiques. De nombreux facteurs plus ou moins bien compris sont mis en cause, parmi lesquels les plus importants à l'heure actuelle sont la dysfonction endothéliale, la prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, des thromboses qui se forment *in situ* et l'inflammation [10].

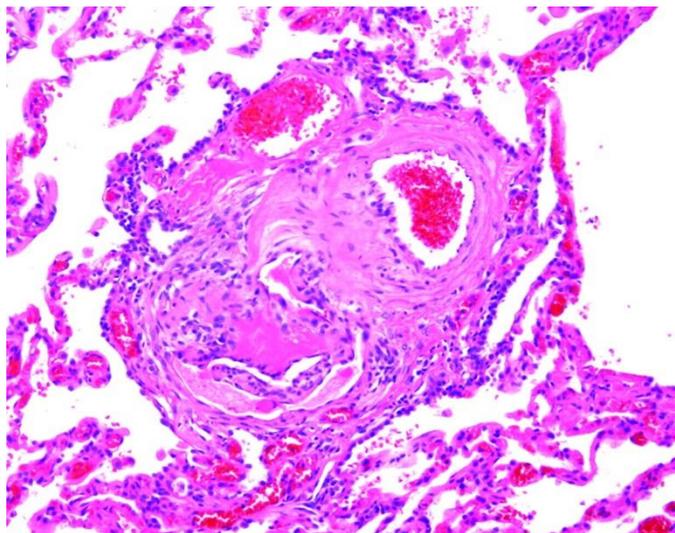


Figure 1 : Lésion plexiforme d'hypertension artérielle pulmonaire (microscopie optique, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, Gx40)

Source : K.O. LESLIE, *My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns*, Journal of Clinical Pathology  
<<http://jcp.bmj.com/content/62/5/38/F30.expansion>>

On observe en effet de nombreuses altérations fonctionnelles de l'endothélium pulmonaire au cours du développement de l'HTAP. Ainsi, il passe d'un état quiescent à un état activé permettant les phénomènes d'adhésion et un remodelage de la matrice extracellulaire se produit. La production de médiateurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote ou la prostacycline diminue alors qu'en parallèle celle de médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline 1 augmente, de même que celle de facteurs de croissance comme le PDGF

(*Platelet Derived Growth Factor*), le FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*) ou la sérotonine. En outre, on remarque un déséquilibre de la balance prolifération/apoptose dans l'endothélium pulmonaire des personnes souffrant d'HTAP qui pourrait jouer un grand rôle dans la formation des lésions plexiformes [10].

Les cellules hématopoïétiques joueraient également un rôle dans le remodelage vasculaire de l'HTAP. On soupçonne plus particulièrement les cellules multipotentes c-kit+ d'intervenir dans la formation des lésions vasculaires pulmonaires en se différenciant en fibroblastes, en myofibroblastes ou en cellules musculaires lisses. D'autre part, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses au niveau pulmonaire seraient également dues aux dysfonctionnements endothéliaux qui entraîneraient une communication aberrante entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses [10].

La sérotonine est suspectée de jouer un rôle majeur dans l'HTAP. Tout d'abord, elle exerce un effet vasoconstricteur *via* ses récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>. Ensuite, une surexpression du transporteur de la sérotonine par les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires a été observée chez des patients atteints d'HTAP. Chez l'être humain, le gène codant pour ce transporteur est principalement exprimé par les cellules pulmonaires (en majorité par les cellules musculaires lisses, mais aussi par les cellules endothéliales) et dans une moindre mesure par les neurones et les plaquettes. Le transporteur de la sérotonine lui permet d'être internalisée par les cellules musculaires lisses sur lesquelles elle exerce alors une activité mitogène qui aurait un rôle dans la prolifération de ces cellules dans l'HTAP. Il existe un polymorphisme du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine pouvant conduire les cellules à exprimer davantage ce transporteur. Cependant l'augmentation constatée reste très inférieure à celle observée chez les patients atteints d'HTAP. Par ailleurs, ce polymorphisme ne semble pas favoriser la survenue d'une HTAP, mais pourrait jouer un rôle dans sa sévérité [11]. Enfin, la sérotonine jouerait également un rôle dans la survenue et le développement d'une HTAP *via* ses récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> localisés sur les cellules de la moelle osseuse. En effet, au niveau du poumon, les cellules c-kit+ et celles exprimant les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> semblent provenir de cellules souches de la moelle osseuse. La sérotonine jouerait un rôle dans la régulation de la différenciation des cellules souches, favorisant la prolifération et la survie des précurseurs des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses [12].

Les progéniteurs endothéliaux joueraient eux aussi un rôle dans l'HTAP, mais celui-ci demeure obscur. *In vitro*, les progéniteurs endothéliaux de patients atteints d'une HTAP auraient à la fois une plus grande capacité proliférative et une moindre capacité à former un réseau vasculaire fonctionnel. Cependant, les données *in vivo* contradictoires (le taux circulant de progéniteurs endothéliaux chez les patients atteints d'HTAP semble tantôt diminué, tantôt augmenté selon les différentes études), ne permet pas d'affirmer leur rôle dans le



développement de la pathologie. Ces contradictions pourraient être dues à un manque d'uniformisation des méthodes d'identification et d'isolement des progéniteurs endothéliaux [10].

L'inflammation aurait également un rôle majeur dans l'HTAP. Elle est notamment suspectée d'aggraver le dysfonctionnement de l'endothélium et des cellules musculaires lisses et de favoriser le recrutement des cellules progénitrices c-kit+ [10]. De plus, plusieurs études ont mis en évidence qu'il était possible d'utiliser le taux circulant de certains médiateurs de l'inflammation, notamment l'interleukine 6, pour prévoir la mortalité due à l'HTAP. Cependant, ces résultats demeurent critiquables, notamment car ils sont basés sur de petits groupes de patients. À l'heure actuelle, on ignore encore si l'inflammation joue réellement un rôle dans le développement et l'aggravation de l'HTAP, ou si ce n'est qu'un phénomène qui apparaît tardivement dans l'évolution de la maladie, ou encore si elle n'est pas due à certains traitements de l'HTAP, notamment la prostacycline et ses dérivés [13].

Des phénomènes auto-immuns seraient également impliqués dans l'HTAP. Ainsi, il a été observé chez des patients atteints d'HTAP ou de sclérodémie des immunoglobulines G capables de se fixer sur les cellules musculaires lisses, ce qui provoque leur contraction. Il se produirait également une réaction auto-immune locale, avec formation de follicules lymphoïdes ectopiques produisant des autoanticorps anti-cellules vasculaires pulmonaires [10]. Enfin, le fonctionnement des lymphocytes T régulateurs, chargés de modérer l'importance de la réaction immunitaire (notamment dans le cadre de l'auto-immunité), semble altéré dans l'HTAP. Bien que le taux de lymphocytes T régulateurs circulants demeure normal chez les patients atteints d'HTAP, l'activité de ceux-ci est réduite. Les lymphocytes T régulateurs des patients semblent exprimer fortement le récepteur ObR de la leptine, une hormone proche des cytokines principalement sécrétée par les adipocytes et connue pour contrôler la sensation de satiété, mais qui serait également capable d'inhiber l'activité des lymphocytes T régulateurs *via* son récepteur ObR (ceux-ci seraient d'ailleurs capables de sécréter de la leptine, formant ainsi une voie autocrine de rétrocontrôle négatif). Or le taux de leptine est augmenté dans le sang des patients atteints d'HTAP, indépendamment de leur indice de masse corporelle ou de l'augmentation du taux sanguin d'autres médiateurs de l'inflammation. De plus, les cellules endothéliales pulmonaires sont elles aussi capables de sécréter de la leptine, et ce dans des quantités très augmentées chez les patients souffrant d'HTAP [9].

La figure 2 suivante reprend de façon schématique les grandes lignes de la physiopathologie de l'HTAP. Par souci de clarté, il n'y est pas fait mention des phénomènes annexes qui aggravent le dysfonctionnement de l'endothélium et des cellules musculaires lisses et dont le rôle exact est encore hypothétique et/ou mal expliqué, tels que l'inflammation ou l'auto-

immunité. Nous avons inclus dans l'Annexe 1 un second schéma qui s'efforce de représenter de manière plus exhaustive l'ensemble des mécanismes évoqués précédemment.

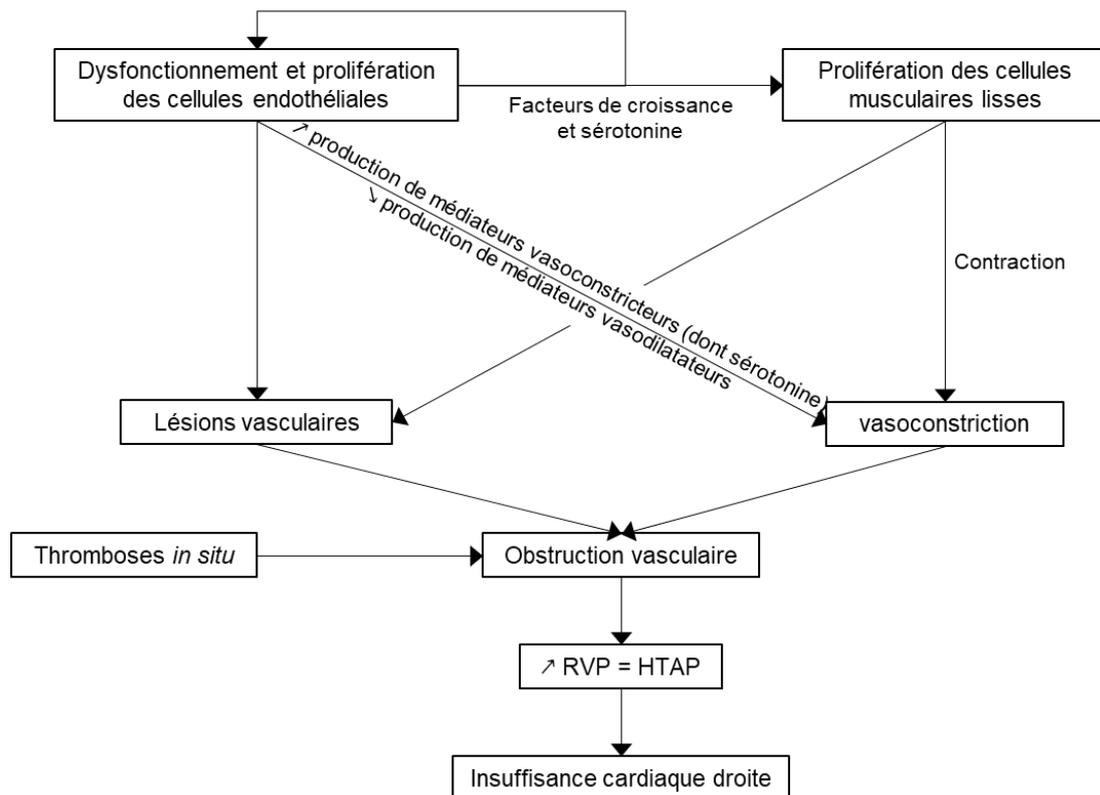


Figure 2 : Principaux mécanismes de la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

#### I.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'HTAP est difficile en raison de la symptomatologie initiale fruste et aspécifique. En effet les patients ne se plaindront dans un premier temps que d'une dyspnée d'effort parfois associée à des lipothymies. Ce n'est que lorsque la maladie évolue que des signes plus évocateurs apparaissent. Il s'agit en l'occurrence des signes de l'insuffisance cardiaque droite tels que des œdèmes des membres inférieurs, une turgescence jugulaire et un reflux hépatojugulaire. Du fait de l'apparition tardive de ces symptômes, le diagnostic est le plus souvent posé chez des patients qui sont déjà en stade III ou IV de la classification de la NYHA. [7].

La détection de l'HTAP repose d'abord sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler. La HAS recommande de procéder à cet examen en cas de suspicion clinique d'HTP ou de manière systématique chez les patients dits « à haut risque », c'est-à-dire ceux qui présentent des antécédents familiaux d'HTAP ou des mutations connues pour être à l'origine d'HTAP, ainsi que ceux qui présentent des pathologies fréquemment associées à une HTAP comme la sclérodémie ou certaines malformations cardiaques. L'échographie cardiaque transthoracique permet de détecter une hausse de la

pression artérielle pulmonaire, mais les valeurs obtenues ne sont que des estimations. Elle permet également de mettre en évidence diverses anomalies cardiaques susceptibles d'être liées à une HTP (signes d'insuffisance cardiaque droite, dysfonction cardiaque gauche ou cardiopathie congénitale) [5].

Le seul examen permettant de confirmer le diagnostic est le cathétérisme cardiaque droit. Ce geste invasif permet de réaliser un bilan hémodynamique du réseau artériel pulmonaire pour mettre en évidence les trois caractéristiques qui définissent l'HTAP (PAPm  $\geq$  25 mmHg au repos, PCP  $\leq$  15 mmHg et RVP  $>$  3 unités Wood). Il permet également de distinguer les HTAP, appartenant au groupe 1 de la classification de Nice, des HTP du groupe 2, associées à une maladie du cœur gauche [5].

Une fois le diagnostic posé, il importe de classer précisément la pathologie et d'évaluer sa gravité, ces deux informations conditionnant le traitement à apporter. Pour ce faire, différents examens peuvent être réalisés pour déterminer l'étiologie de la maladie :

- Recherche d'une pathologie respiratoire sous-jacente : radiographie pulmonaire, explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la diffusion libre du monoxyde de carbone et gazométrie artérielle, angioscanner thoracique (peut également permettre de rechercher des signes de maladie thromboembolique chronique) ;
- Recherche d'une maladie thromboembolique chronique : scintigraphie pulmonaire de ventilation/diffusion complétée si elle est évocatrice par une angiographie pulmonaire ;
- Recherche de maladie veino-occlusive : endoscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire en cas de suspicion clinique et/ou scanographique ;
- Recherche d'une connectivite : recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité (notamment recherche de facteurs antinucléaires) ;
- Recherche d'une infection par le VIH ;
- Recherche d'une hypertension portale : échographie hépatique avec doppler du tronc de la veine porte.

L'évaluation de la sévérité repose quand à elle sur l'interrogatoire du patient, l'évaluation de sa tolérance à l'effort par la classification de la NYHA et un test de marche de six minutes, les données hémodynamiques et le résultat du test de réponse en aigu aux vasodilatateurs obtenus lors du cathétérisme cardiaque droit, les paramètres échocardiographiques permettant d'évaluer la fonction ventriculaire droite, ainsi que le dosage plasmatique du BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) et de la troponine T qui donnent des indications sur l'état de la fonction cardiaque [5].



## **I.5. Traitements de l'HTAP**

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif de l'HTAP, mais uniquement des traitements symptomatiques permettant de soulager les patients et pour certains d'augmenter leur survie [14].

Les médicaments spécifiques de l'HTAP sont classiquement séparés en trois groupes selon leur mode d'action. On distingue les médicaments agissant sur la voie de la prostacycline, ceux de la voie de l'endothéline et ceux de la voie du monoxyde d'azote.

### **I.5.1. Médicaments agissant sur la voie de la prostacycline**

On trouve dans le premier groupe l'époprosténol (FLOLAN®, VELETRI®), l'iloprost (VENTAVIS®) et le tréprostinil (REMODULIN®), le premier étant une prostacycline naturelle, les deux autres des analogues de la prostacycline. Ces molécules sont de puissants antiagrégants plaquettaires qui agissent en stimulant l'adénylate cyclase responsable de la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). L'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc provoque une élimination du calcium par les plaquettes, ce qui inhibe l'agrégation plaquettaire tout en interférant sur leur morphologie et leurs capacités de sécrétion. Sur les cellules endothéliales, l'augmentation des concentrations d'AMPc aboutit à une relaxation et donc à une vasodilatation. Ces médicaments sont indiqués chez les patients en classe fonctionnelles III de la NYHA, ainsi que ceux en classe IV pour l'époprosténol. FLOLAN® et VELETRI® sont administrés par perfusion intraveineuse continue, de même que REMODULIN® qui peut également être administré par perfusion sous-cutanée continue. VENTAVIS® quant à lui, est administré par nébulisation [15].

On peut également classer dans ce groupe le sélexipag (UPTRAVI®), un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline. En se fixant sur ce récepteur, le sélexipag et son métabolite actif (environ trente-sept fois plus puissant) provoquent une vasodilatation et exercent un effet antiprolifératif et antithrombotique, permettant de contribuer à prévenir le remodelage pulmonaire et cardiaque et de diminuer la pression sanguine pulmonaire et périphérique. UPTRAVI® est indiqué chez les patients en classes fonctionnelles II et III de la NYHA, et se présente sous forme de comprimés pelliculés [15].

### **I.5.2. Médicaments agissant sur la voie de l'endothéline**

Les médicaments de la deuxième voie sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Il s'agit de l'ambrisentan (VOLIBRIS®), du bosentan (TRACLEER®), et du macitentan (OPSUMIT®). Une quatrième molécule, le sitaxentan (THELIN®), a été retiré du marché en 2011 car il présentait des risques d'atteintes hépatiques sévères [14]. L'endothéline est un médiateur peptidique vasconstricteur qui joue également un rôle dans les phénomènes de fibrose, l'hypertrophie et le remodelage cardiaque, la prolifération cellulaire et l'inflammation



via ses récepteurs situés sur les cellules musculaires lisses et celles de l'endothélium. Par leur action antagoniste sur ces récepteurs, les quatre médicaments cités précédemment diminuent la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses. Ils sont (ou était dans le cas de THELIN®) indiqués chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA, ainsi que pour ceux en classe II pour l'ambrisentan et le macitentan. VOLIBRIS® et OPSUMIT® se présentent sous forme de comprimés pelliculés. TRACLEER® se présente sous la même forme, mais également sous celle de comprimés dispersibles [15], [16], [17].

### **I.5.3. Médicaments agissant sur la voie du monoxyde d'azote**

Le troisième groupe de médicaments spécifiques de l'HTAP est celui de la voie du monoxyde d'azote. On y trouve deux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, le sildénafil (REVATIO®) et le tadalafil (ADCIRCA®), et un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble, le riociguat (ADEMPAS®). La phosphodiesterase de type 5 est une enzyme responsable de la dégradation de la GMPc (guanosine monophosphate cyclique). Son inhibition entraîne donc une accumulation de GMPc dans les cellules musculaires lisses, provoquant leur relaxation, responsable d'une vasodilatation. La guanylate cyclase elle, est responsable de la synthèse de GMPc. Sa stimulation par le riociguat aboutit donc au même résultat que l'inhibition de la phosphodiesterase 5, la seule différence étant que l'accumulation de GMPc se fait par augmentation de sa synthèse plutôt que par diminution de sa dégradation. On parle de médicaments de la voie du monoxyde d'azote car celui-ci est l'activateur physiologique de la guanylate cyclase. Les médicaments de cette voie sont indiqués chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA. Tous trois se présentent sous forme de comprimés pelliculés. Il existe aussi pour REVATIO® une présentation sous forme de poudre pour suspension buvable à destination pédiatrique (c'est d'ailleurs, avec TRACLEER®, le seul médicament spécifique de l'HTAP à disposer d'une présentation adaptée pour les enfants) [15].

Outre cette dizaine de médicaments spécifiques, il existe d'autres traitements pour les patients atteints d'HTAP. Le traitement habituel, notamment pour les patients des premières classes de la classification fonctionnelle de la NYHA chez lesquels les traitements spécifiques de l'HTAP ne sont pas indiqués, est une association d'anticoagulants pour réduire la formation de thromboses *in situ*, de diurétiques associés à un régime sans sel pour lutter contre les signes de surcharge ventriculaire droite, d'oxygénothérapie au long cours en cas d'hypoxémie importante (pression partielle en dioxygène inférieure à 60 mmHg), et d'inhibiteurs calciques pour diminuer la vasoconstriction. Il est également possible d'utiliser des digitaliques en cas de fibrillation auriculaire. Une contraception doit être mise en place chez les patients de sexe féminin. En effet, la grossesse leur est formellement contre-indiquée car susceptible d'aggraver fortement leur pathologie et de mettre en jeu leur pronostic vital et celui de leur

enfant. L'utilisation de contraceptifs oraux est possible mais nécessite une grande prudence en raison de leur effet prothrombotique et des interactions possibles avec certains médicaments de l'HTAP, notamment le bosentan (TRACLEER®), inducteur enzymatique agissant sur les cytochromes CYP2C9 et CYP3A4. Il semble donc préférable d'utiliser une autre méthode contraceptive, comme par exemple un dispositif intra-utérin. Enfin, il est recommandé aux patients de se faire vacciner contre le virus de la grippe et le pneumocoque [5], [14].

En dernier recours est réalisée une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. Il est également possible d'envisager une atrioseptostomie qui permet de diminuer les pressions dans le cœur droit en pratiquant une ouverture dans le septum interauriculaire. Cette opération rarement réalisée en France pourrait être intéressante notamment pour les patients en attente de transplantation dont l'état continue à se détériorer malgré les différents traitements [5], [14].

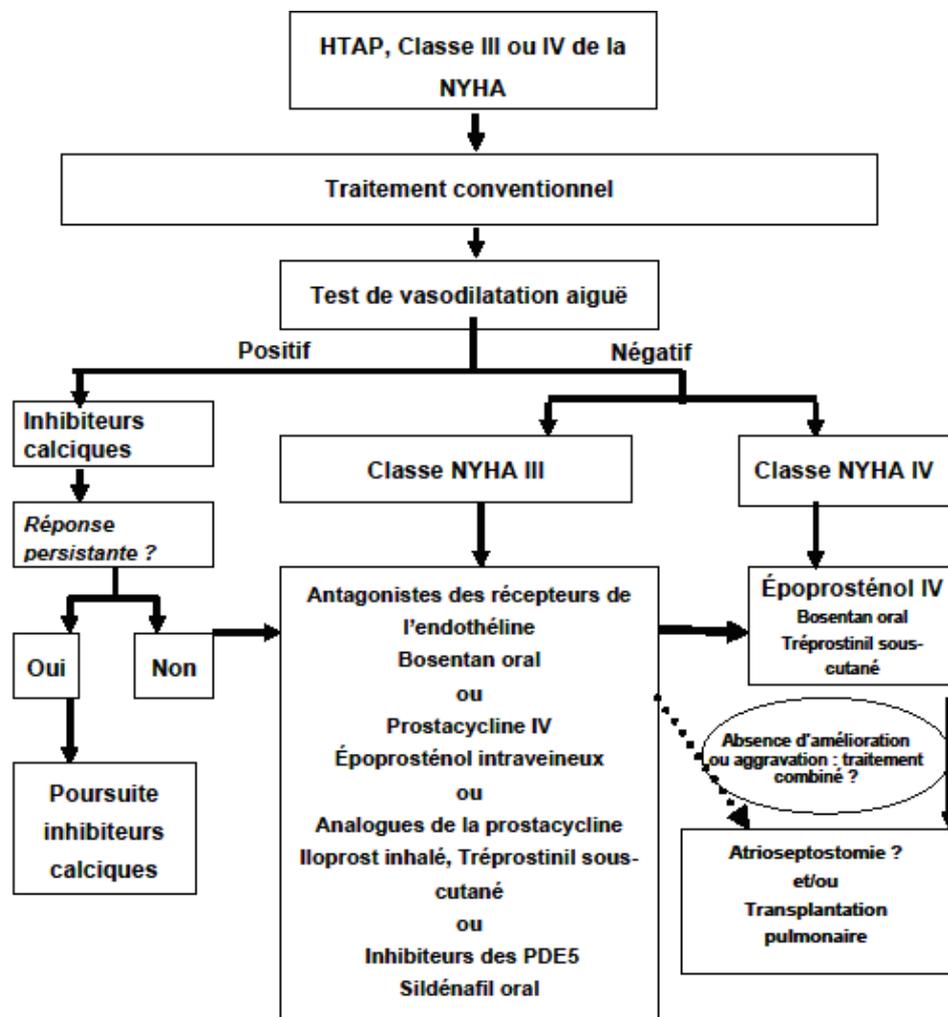


Figure 3 : Algorithme décisionnel dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Source : HAS, *Hypertension artérielle pulmonaire : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare*, 2007 <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_htap\\_decembre\\_2007\\_vu\\_doc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_htap_decembre_2007_vu_doc.pdf)>

## II. Médicaments suspectés d'induire une hypertension artérielle pulmonaire

---

Dans cette deuxième partie, nous parlerons des médicaments d'ores et déjà signalés dans la littérature comme potentiellement responsables de cas d'HTAP. Afin de classer ces médicaments selon le degré de certitude quant à leur implication dans cette pathologie, nous reprendrons le principe utilisé par SEFERIAN et SIMONNEAU dans leur article *Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification*. Ils distinguent quatre niveaux de risque d'induction d'une HTAP :

- Certain : association basée sur l'apparition d'une épidémie ou sur les résultats d'une vaste étude épidémiologique multicentrique ;
- Probable : association basée sur les résultats d'une étude monocentrique cas/témoins ou sur plusieurs séries de cas ;
- Possible : médicaments aux mécanismes d'action similaires à ceux des catégories « certain » ou « probable » mais non encore étudiés ;
- Peu probable : association non confirmée par une étude épidémiologique [6].

### II.1. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est certaine : les Anorexigènes

Il s'agit des médicaments les plus connus pour induire des HTAP. Ils furent en effet les premiers à être mis en cause dans le développement de cette pathologie, à l'occasion d'une épidémie d'HTAP survenue en 1967 en Allemagne de l'Ouest, en Autriche et en Suisse, deux ans après la mise sur le marché de l'aminorex dans ces pays [18].

Les médicaments anorexigènes se divisent en deux familles proches, les amphétamines et les fenfluramines. Les dérivés amphétaminiques (amphépramone, amphétamine, benzphétamine, chlorphentermine, phendimétrazine, phenmétrazine et phentermine) furent les premiers dont on découvrit les propriétés anorexigènes dans les années 1930. Ces molécules exercent un effet stimulant sur le système nerveux central *via* une augmentation de la libération de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine par les terminaisons monoaminergiques centrales. Outre leur effet anorexigène impliquant plus particulièrement une dépression par la dopamine du centre de l'appétit au niveau de l'hypothalamus, l'amphétamine et ses dérivés stimulent l'éveil, l'humeur, la concentration, la confiance en soi et réduisent la sensation de fatigue. Ils exercent également un effet sympathomimétique indirect entraînant une tachycardie et une hypertension artérielle, ainsi que des effets complexes sur le métabolisme glucidique et lipidique [19].

A partir des années 1960 furent développés des dérivés des amphétamines avec un effet anorexigène plus sélectif, donnant naissance à la famille des fenfluramines (benfluorex, clobenzorex, dexfenfluramine, fenfluramine, fenproporex, méfénorex et norfenfluramine).

Celles-ci agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau du système nerveux central entraînant une augmentation de la stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux. Leur action sur la dopamine et la noradrénaline est très faible [19].

Lorsqu'en 1967, une épidémie d'HTAP se déclara en Allemagne de l'Ouest, en Autriche et en Suisse, il apparut qu'environ 60% des patients présentaient des antécédents de prise d'aminorex. De plus, l'incidence de la pathologie diminua fortement deux ans après le retrait de ce médicament du marché. Cette chronologie rend les cas d'HTAP observés fortement imputables à l'aminorex [18].

Dans les années 1980 et 1990 plusieurs études ont montré l'implication des fenfluramines dans la survenue d'HTAP, particulièrement en cas d'utilisation pendant plus de trois mois, aboutissant à leur retrait du marché en 1997 [18], [20]. Au niveau des artères pulmonaires, les fenfluramines inhibent le transport transmembranaire de la sérotonine par compétition au niveau du transporteur. Cela entraîne une augmentation de la concentration de sérotonine qui stimule alors davantage les cellules musculaires lisses *via* ses récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, provoquant une vasoconstriction ainsi qu'une prolifération de ces cellules aboutissant à terme à l'apparition d'une HTAP. Les fenfluramines et leurs métabolite seraient en outre capables de stimuler directement les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> [19].

Seul le benfluorex (MEDIATOR®) resta sur le marché après 1997. Le benfluorex est très proche des autres fenfluramines et possède notamment le même métabolite actif, la norfenfluramine. Cependant, il ne fut jamais présenté comme un anorexigène mais fut classé parmi les médicaments du diabète, avec pour indication thérapeutique « adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale », l'accent étant mis sur ses effets sur le métabolisme glucidique et lipidique. Le peu de mentions faites de ses propriétés anorexigènes a sans doute permis le maintien de sa commercialisation jusqu'en 2009 [19].

Son autorisation de mise sur le marché lui fut alors retirée suite à la mise en évidence de son implication dans la survenue d'atteintes cardiaques à type de valvulopathies. Par la suite, une étude du Réseau Français de l'HTAP a rapporté 85 cas d'HTP, dont 70 cas d'HTAP, associés à une exposition au benfluorex et diagnostiqués entre 1998 et 2011. En mai 2016, le bilan du suivi de pharmacovigilance réalisé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a confirmé les liens précédemment établis entre le benfluorex et la survenue de valvulopathies et d'HTAP et l'a par ailleurs identifié comme une cause possible mais rare de fibroses pleurales [18], [21].

On peut noter l'existence, aussi bien pour les fenfluramines anorexigènes classiques que pour le benfluorex, d'un délai souvent long entre l'exposition au médicament et l'apparition des symptômes et le diagnostic d'HTAP. Ainsi, avec les fenfluramines, les premiers signes d'HTAP

sont apparus entre deux et cinq ans après la dernière prise d'anorexigène. De même, avec le benfluorex, le délai médian de diagnostic après le début de l'exposition au médicament est de neuf ans (avec une durée d'exposition médiane de deux ans et demi) [18], [20].

## **II.2. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est probable**

Il s'agit des médicaments dont l'association avec l'HTAP est basée sur les résultats d'une étude monocentrique cas-témoins ou sur plusieurs séries de cas.

### **II.2.1. Les Interférons**

Les interférons forment une classe de médicaments immunostimulants dérivés de glycoprotéines endogènes dotées de propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives. Les interférons alfa (interféron alfa-2a (ROFÉRON-A®), interféron alfa-2b (INTRONA®) et perginterféron alfa-2a (PEGASYS®)) sont indiqués dans le traitement des hépatites B et C chroniques. ROFÉRON-A® et INTRONA® sont également indiqués dans le traitement de divers cancers, notamment certaines leucémies et certains lymphomes. Les interférons bêta (interféron bêta-1a (AVONEX®, REBIF®), interféron bêta-1b (BETAFERON®, EXTAVIA®) et peginterféron bêta-1a (PLEGRIDY®)) sont utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques. Enfin, l'interféron gamma (interféron gamma-1b humain recombinant (IMUKIN®)) est indiqué dans la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose septique chronique ou d'ostéoporose maligne sévère [15].

La littérature fait état de plusieurs cas d'HTAP survenus lors de traitements par interférons. Par exemple, en 2011, DHILLON *et al.* ont rapporté quatre cas d'HTAP lors de traitements d'hépatites C par interférons alfa. Les symptômes sont apparus entre huit et trente-deux mois après l'initiation du traitement par interféron alfa. L'un des patients est mort des suites de ses pathologies (aucune autopsie n'ayant été pratiquée, la cause précise du décès reste inconnue). Pour les trois autres, l'HTAP a pu être stabilisée mais est demeurée irréversible malgré l'arrêt de l'administration d'interféron alfa et la mise en place d'un traitement par diurétique et inhibiteur calcique. Les auteurs insistent sur l'absence d'hypertension portale chez trois des patients, permettant d'exclure une HTP liée à cette pathologie. Les interférons bêta sont aussi cités, comme dans le cas décrit par GIBBONS *et al.* en 2015. Il s'agit d'une HTAP survenue lors d'un traitement par interféron bêta dans le cadre d'une sclérose en plaques chez une femme de 45 ans. L'HTAP s'est ici avérée réversible après arrêt du traitement par interféron bêta et instauration d'un traitement spécifique de l'HTAP par ambrisentan et tadalafil associé à la warfarine [22], [23].

En 2014, SAVALE *et al.* ont étudié tous les cas de patients atteints d'HTAP et présentant des antécédents d'exposition aux interférons décrits dans les données du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère entre 1998 et 2012. Parmi les cinquante-trois cas



répertoriés, quarante-huit patients ont été traités par interférons alfa, avec une durée médiane de traitement de 7,7 mois. Tous présentaient d'autres facteurs de risque d'HTAP. Chez 73% d'entre eux, le diagnostic d'HTAP a été posé dans les trois ans suivant l'exposition. Les cinq patients restants ont été exposés aux interférons bêtas et ont été diagnostiqués comme souffrant d'HTAP entre cinquante-neuf et cent-dix-sept mois après le début de cette exposition. un seul d'entre eux présentait un autre facteur de risque (une malformation cardiaque : une communication interauriculaire). En outre, seize patients ont été traités par interféron alfa alors que le diagnostic d'HTAP était déjà connu (il s'agit d'ailleurs du premier traitement par interféron pour cinq d'entre eux), permettant ainsi d'explorer l'influence des interférons sur le développement de l'HTAP, et non pas seulement leur implication dans son déclenchement. Treize de ces patients ont été réévalués au cours de leur traitement par interféron puis après l'arrêt de ce traitement. Chez onze d'entre eux, les résistances vasculaires pulmonaires avaient augmenté de plus de 20%, en lien avec une détérioration fonctionnelle. Quatre de ces patients ont eu besoin de traitements spécifiques de l'HTAP supplémentaires lors de la période d'exposition aux interférons ; pour cinq autres, l'arrêt du traitement par interféron a été suivi d'une amélioration clinique et fonctionnelle ; aucune amélioration n'a été observée chez les deux derniers. Les auteurs pointent des ressemblances entre ces différents cas qui sont en faveur d'une implication des interférons, et ce malgré la présence d'autres facteurs de risque chez la plupart des patients. Ils citent notamment le délai d'apparition similaire dans deux tiers des cas et l'aggravation des symptômes et des paramètres hémodynamiques ainsi que la détérioration des capacités physiques observées chez la majorité des patients atteints d'HTAP lors de l'exposition à un interféron [24].

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer l'implication suspectée des interférons dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'HTAP. Ainsi, il a été montré chez le mouton que les interférons alfa sont capables d'induire une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires, probablement *via* la cascade du thromboxane. Ce mécanisme pourrait à long terme favoriser une hypertrophie des cellules musculaires lisses aboutissant à une HTAP. D'autres études décrivent l'aptitude des interférons alfa et bêta à provoquer la libération d'endothéline par les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, plus particulièrement après que celles-ci ont été sensibilisées par une exposition au TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*). Cette implication d'un médiateur de l'inflammation pourrait expliquer pourquoi les interférons semblent avoir des effets plus graves sur la circulation pulmonaire des patients atteints de pathologies inflammatoires (notamment l'hypertension portale et l'infection par le VIH). Il est également possible que les interférons favorisent chez certains patients l'expression d'une protéine anormale résultant d'une mutation les prédisposant à l'HTAP (comme la mutation de BMPR2). Il est enfin possible que l'HTAP



résulte en fait de la pathologie contre laquelle les interférons sont utilisés, notamment dans le cas de l'hépatite C. Le virus de l'hépatite C pourrait en effet agir directement sur l'endothélium pulmonaire *via* des amines vasoactives, provoquant une adhérence des leucocytes, une libération de cytokines pro-inflammatoires et une prolifération des cellules endothéliales [22], [23], [24].

### II.2.2. Les Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) constituent un groupe de médicaments appartenant à la catégorie des thérapies ciblées anticancéreuses. Les tyrosine kinases sont des enzymes impliquées dans les cascades de signalisation cellulaire des facteurs de croissance. Certaines d'entre elles sont des récepteurs tyrosine kinase localisés sur la membrane cellulaire et permettant la transmission du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Les autres sont localisées à l'intérieur des cellules et jouent un rôle dans la signalisation intracellulaire [25].

Les tyrosine kinases ont pour fonction de transférer un groupement phosphate de l'ATP (adénosine triphosphate) à une protéine effectrice. Les ITK se fixent sur le site de liaison de l'ATP de façon compétitive, bloquant ainsi la transmission de signaux dans les cellules. Parmi les voies de signalisation ciblées par les ITK, on peut citer la voie de Bcr-Abl (une tyrosine kinase codée par un oncogène du même nom et impliquée dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques), la voie de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*), la voie du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), ou celle du PDGF. Vingt-et-un ITK sont actuellement présents sur le marché français : l'axitinib (INLYTA®), le bosutinib (BOSULIF®), le cabozantinib (CABOMETYX®), le crizotinib (XALKORI®), le céritinib (ZYKADIA®), le dasatinib (SPRYCEL®), l'erlotinib (TARCEVA®), le géfitinib (IRESSA®), l'ibrutinib (IMBRUVICA®), l'imatinib (GLIVEC®), le lapatinib (TYVERB®), le lenvatinib (LENVIMA®), le nilotinib (TASIGNA®), l'osimertinib (TAGRISSO®), le pazopanib (VOTRIENT®), le ponatinib (ICLUSIG®), le ruxotinib (JAKAVI®), le régorafénib (STIVARGA®), le sorafénib (NEXAVAR®), la sunitinib (SUTENT®), et le vandétanib (CAPRELSA®). Chacun d'eux est indiqué dans une ou plusieurs pathologies cancéreuses telles que le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer colorectal, le cancer du rein, le cancer du sein, le carcinome thyroïdien différencié ou la leucémie myéloïde chronique [15], [25].

L'utilisation des ITK dans le traitement de l'HTAP est actuellement envisagée. En effet, en bloquant les voies de signalisation des facteurs de croissance, ils pourraient lutter contre le remodelage vasculaire pulmonaire. Ils pourraient également avoir une action vasodilatatrice puisque les kinases impliquées dans la croissance de la cellule sont également souvent

impliquées dans sa contraction (à l'image des récepteurs de l'EGF et du PDGF qui sont connus pour jouer un rôle dans la contraction des cellules musculaires lisses). Une étude menée sur des rats et dont les résultats ont été publiés en 2011 a ainsi montré que l'imatinib, dont la principale cible est le récepteur du PDGF, provoque de manière dose-dépendante une relaxation des artères pulmonaires. Des doses élevées (supérieures aux doses utilisées dans les indications actuelles de l'imatinib) semblent également capables de diminuer la pression systolique ventriculaire droite. La baisse de la pression sanguine engendrée par l'imatinib semble relativement sélective au système pulmonaire. Cette même étude a montré que le nilotinib (inhibiteur du récepteur du PDGF et d'Abl) et le sorafénib (inhibiteur des récepteurs du PDGF et du VEGF et des sérine/thréonine kinases Raf-1 et b-Raf) ont également une action vasodilatatrice sur les artères pulmonaires, plus puissante que celle de l'imatinib et seraient donc plus efficaces dans le traitement de l'HTAP [26].

Néanmoins, plusieurs études font état de cas d'HTAP vraisemblablement induits par des inhibiteurs de tyrosine kinase. Par exemple, DIMITRESCU *et al.* rapportent en 2011 le cas d'un homme de 47 ans présentant depuis trois mois une dyspnée d'effort d'installation progressive, située en classe fonctionnelle III de la NYHA lors de l'examen clinique. Cet homme est traité par dasatinib depuis trente-neuf mois pour une leucémie myéloïde chronique. L'examen révèle une insuffisance cardiaque droite et un épanchement pleural bilatéral. Après des explorations plus poussées, un diagnostic d'HTAP est posé. Un traitement par sildénafil est alors mis en place et l'administration de dasatinib est interrompue en raison de suspicions d'implication de ce médicament dans l'induction d'HTAP. Après deux mois, l'état général du patient s'est fortement amélioré avec un retour en classe fonctionnelle II de la NYHA. Le nilotinib est alors introduit pour remplacer le dasatinib dans le traitement de la leucémie. L'amélioration se poursuit à tel point que le traitement par sildénafil est arrêté au bout de six mois, la pression artérielle pulmonaire étant alors redescendue en-dessous des seuils de l'HTAP. Trois mois plus tard, aucun signe d'HTAP ou d'épanchement pleural n'est réapparu. D'autres cas mettent en cause le dasatinib dans la survenue d'HTAP associées à des épanchements pleuraux au cours de traitements à long terme (après dix-huit à soixante mois). Tous ces cas présentent la particularité d'être totalement réversibles sous traitement, un résultat rarement obtenu dans l'HTAP. Cet effet du dasatinib qui semble en contradiction avec les résultats encourageants obtenus avec l'imatinib et d'autres ITK pour le traitement de l'HTAP pourrait s'expliquer par son spectre d'action beaucoup plus large ciblant à la fois Bcr-Abl, le récepteur du PDGF, Src et c-kit. Il est également possible que les divers ITK agissent aussi sur d'autres cibles encore non-identifiées [27].

Dans un article publié en 2013, GODINAS *et al.* tentent de faire un bilan de ces données contradictoires concernant les ITK et l'HTAP. Si l'imatinib, le nilotinib et le sorafénib



mentionnés précédemment ont donné des résultats encourageants sur des modèles animaux en luttant contre le remodelage vasculaire et en exerçant une action vasodilatatrice, les essais cliniques menés avec l'imatinib et le sorafénib n'ont pas permis de prouver leur efficacité dans le traitement de l'HTAP chez l'être humain et ont au contraire fait ressortir de nouveaux effets indésirables, à type d'hématomes sous-duraux pour le premier et de diminution du débit cardiaque pour le second. Les auteurs attirent par ailleurs l'attention sur la toxicité cardiaque des ITK, arguant qu'il serait peu avisé de traiter l'HTAP avec des médicaments cardiotoxiques alors que le décès des patients souffrant de cette maladie est souvent dû à une insuffisance cardiaque. Dans le cas de l'imatinib, cette toxicité se manifesterait surtout chez les patients âgés et ceux souffrant d'ores et déjà d'une pathologie cardiovasculaire et résulterait en partie d'une toxicité mitochondriale aboutissant à une apoptose des cardiomyocytes. Le sunitinib présenterait une toxicité similaire. Le nilotinib, quant à lui, pourrait provoquer des allongements de l'intervalle QT. Enfin, nous avons déjà mentionné plus haut l'action du sorafénib sur le débit cardiaque. En outre, les auteurs insistent sur la propension de plus en plus documentée du dasatinib à induire des HTAP, tout en remarquant que dans la plupart des cas rapportés, les patients ont reçu un traitement par imatinib ou nilotinib avant ou après le traitement par dasatinib sans (ré)apparition d'HTAP, ce qui suggère un effet spécifique à cette molécule (malgré l'existence d'un cas d'élévation de la pression artérielle pulmonaire dose-dépendante sous nilotinib) [28].

En tout état de cause, le rôle des ITK dans l'HTAP, que ce soit en tant que futurs traitements ou en tant qu'inducteurs potentiels, doit encore être clarifié. Il semble d'ailleurs qu'il faille, pour répondre à cette question, considérer chaque molécule de manière individuelle plutôt qu'adopter une approche traitant l'ensemble de cette classe thérapeutique comme un tout homogène.

### **II.2.3. Le Thalidomide**

Le thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE®) est un médicament de la classe des immunosuppresseurs indiqué dans le traitement du myélome multiple et doté de propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antitumorales. Ces propriétés seraient liées à divers mécanismes : une inhibition de la production de TNF- $\alpha$ , une action sur la migration des leucocytes et une activité antiangiogénique. En outre, le thalidomide exerce une action hypnotique et sédative d'origine centrale [15].

La littérature mentionne plusieurs cas d'HTAP survenus sous thalidomide. Ainsi, YOUNIS rapporte en 2003 celui d'un homme de 51 ans. En juillet 2001, le patient est hospitalisé pour subir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement d'un myélome multiple récidivant. Il est traité depuis août 2000 par thalidomide et a subi deux cycles



de chimiothérapie associant vincristine (un antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes), doxorubicine (un antinéoplasique de la famille des anthracyclines) et dexaméthasone (un glucocorticoïde). Le traitement par thalidomide reprend un mois après la greffe. En novembre 2001, une échocardiographie réalisée en raison de la survenue d'un accident ischémique transitoire met en évidence une HTAP sévère. Le traitement par thalidomide est alors interrompu. Deux mois plus tard, une tentative de réintroduction du thalidomide entraîne une nouvelle augmentation de la pression artérielle pulmonaire qui avait diminué entretemps [29].

En 2005, ANTONIOLI *et al.* rapportent un autre cas. La patiente âgée de 63 ans est hospitalisée en mai 2004 pour des vertiges, une asthénie et une dyspnée. Elle souffre depuis 1998 d'un myélome multiple, d'abord traité par différents protocoles de chimiothérapie successifs puis, à partir d'octobre 2003, par thalidomide et dexaméthasone. Les examens menés lors de son hospitalisation mettent en évidence une HTAP sévère et l'administration de thalidomide est alors suspendue car une origine médicamenteuse est suspectée. La pression artérielle pulmonaire s'améliore lentement au cours des mois suivants mais l'aggravation du myélome entraîne le décès de la patiente en octobre 2004 [30].

Un troisième cas est décrit par HURTADO-GARCÍA et GARCÍA-RODRÍGUEZ en 2013. La patiente, âgée de 61 ans et présentant des antécédents de valvulopathie mitrale traitée par la pose d'une prothèse valvulaire et la prise d'acénocoumarol, est hospitalisée à plusieurs reprises sur un intervalle de quelques mois à partir d'avril 2011 en raison d'hémorragies digestives dues à des angiodysplasies intestinales. Un traitement par thalidomide est alors initié, plusieurs articles ayant fait état de son efficacité dans la prévention des récurrences d'hémorragies digestives liées à des angiodysplasies (elle s'expliquerait par une inhibition du VEGF entraînant un effet antiangiogénique). Trois mois plus tard, la patiente est à nouveau hospitalisée en raison d'une dégradation importante de son état général se traduisant par une dyspnée d'effort, une orthopnée et des œdèmes malléolaires. Une forte augmentation de la pression artérielle pulmonaire est alors mise en évidence. Aucune autre cause potentielle n'ayant été découverte pour cette augmentation, le traitement par thalidomide est interrompu [31].

Enfin, en 2008, LAFARAS *et al.* ont publié les résultats d'une étude portant sur la surveillance de l'apparition de cas d'HTAP sur un groupe de quatre-vingt-deux patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et traités par thalidomide. Quatre cas d'HTAP ont été détectés dans ce groupe. Le premier patient, un homme de 59 ans, présente des signes d'insuffisance cardiaque droite après trois mois de traitement et le diagnostic d'HTAP est posé au bout de six mois. Chez la deuxième patiente, âgée de 68 ans, une légère HTAP asymptomatique est découverte après six mois de traitement. Le même diagnostic est posé au bout d'un mois chez le troisième patient, âgé de 72 ans, et au bout de trois mois chez le

quatrième, âgé de 76 ans. Pour ces trois derniers cas, un traitement symptomatique (diltiazem (un antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs) pour un patient, amlodipine (un inhibiteur calcique à effet principalement vasculaire) pour deux d'entre eux et furosémide (un diurétique de l'anse) pour les trois) est mis en place et il n'est pas nécessaire d'interrompre l'administration de thalidomide. En revanche, pour le premier patient, l'administration de thalidomide doit être arrêtée et un traitement associant bosentan, diltiazem, inhibiteur de l'enzyme de conversion et furosémide mis en place. Ce traitement permet d'améliorer la pression artérielle pulmonaire mais pas de la ramener à une valeur physiologique.

Cet ensemble de cas semble indiquer une responsabilité du thalidomide dans la survenue de cas d'HTAP, mais le mécanisme par lequel la maladie se développerait est encore inconnu. Ainsi, si LAFARAS *et al.* évoquent la capacité éventuelle du thalidomide à induire un déséquilibre entre les phénomènes de vasoconstriction et de vasodilatation, ils n'excluent pas que l'apparition d'une HTAP soit plutôt une conséquence de l'augmentation du flux sanguin pulmonaire lié au myélome multiple dans le traitement duquel le thalidomide est utilisé [32].

### **II.3. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est possible**

Il s'agit de médicaments aux mécanismes d'action similaires à ceux des catégories « certain » ou « probable », mais encore peu voire pas étudiés à l'heure actuelle.

#### **II.3.1. Les Dérivés amphétaminiques**

Du fait de leur parenté avec les anorexigènes, les différents médicaments dérivés des amphétamines sont suspectés de pouvoir induire des HTAP (et des valvulopathies cardiaques) et des cas ont été rapportés pour plusieurs d'entre eux.

La phentermine est autorisée aux États-Unis dans le traitement de courte durée de l'obésité en raison de l'effet anorexigène qu'elle exerce par stimulation de la sécrétion de noradrénaline. Jusqu'à leur retrait du marché en 1997, elle était très fréquemment utilisée en association avec les fenfluramines (qui elles agissent plutôt par stimulation des récepteurs sérotoninergiques). De nombreux cas d'HTAP ont été rapportés sous cette association médicamenteuse, mais ils ont pour la plupart été imputés aux fenfluramines, puisque cet effet indésirable est aussi retrouvé lorsqu'elles sont utilisées seules. Cependant, en 2010, BANG *et al.* ont rapporté le cas d'une femme de 29 ans hospitalisée pour une dyspnée associée à une tachycardie. Elle a débuté trois mois plus tôt un traitement par phentermine d'une durée de trente-cinq jours et la tachycardie a commencé à se manifester deux mois après l'initiation de ce traitement. Un cathétérisme cardiaque met en évidence une HTAP. Les examens complémentaires menés ensuite permettent d'éliminer diverses causes connues pour cette maladie, faisant *a priori* de ce cas le premier cas d'HTAP due uniquement à la phentermine. La mise en place d'un

traitement associant bosentan, diurétiques et anticoagulants permet d'améliorer les symptômes de la patiente [18], [33].

Le mazindol est une molécule dont la structure est proche de celle des amphétamines dont il possède les propriétés stimulantes et anorexigènes. En France la spécialité DIMINEX® bénéficiait d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans le traitement de la narcolepsie. Cependant, depuis juillet 2014 l'ANSM a cessé de délivrer de nouvelles ATU et s'est contentée de renouveler celles des patients déjà sous traitement, et le dispositif a pris fin en avril 2016. Un cas d'HTAP associé à la prise de mazindol a été décrit par HAGIWARA *et al.* en 2000. La patiente, âgée de 29 ans, est hospitalisée en mars 1999 pour une tachypnée. Elle a pris du mazindol pour lutter contre son obésité pendant dix semaines à partir de juillet 1996. Une dyspnée d'effort est apparue au cours du traitement mais s'est améliorée à l'arrêt de celui-ci. Cependant, une dyspnée a recommencé à se manifester un an plus tard et une cardiomégalie est détectée en août 1998. Au moment de son hospitalisation, les symptômes de la patiente correspondent à la classe fonctionnelle III de la NYHA. Une oxygénothérapie est alors mise en place, ainsi qu'un traitement combinant beraprost (un analogue de la prostacycline utilisé en Asie), nifédipine (un inhibiteur calcique sélectif à effets vasculaires), mononitrate (un vasodilatateur de la famille des dérivés nitrés) et warfarine (un anticoagulant de la famille des anti-vitamine K), le tout permettant d'améliorer légèrement l'état de la patiente. En avril, un cathétérisme cardiaque droit confirme le diagnostic d'HTAP sévère. Même si le long délai entre l'arrêt de la prise de mazindol et l'apparition des symptômes ne permet pas d'exclure qu'il s'agisse plutôt d'un cas d'HTAP idiopathique, les auteurs indiquent que des délais similaires ont déjà été observés dans des cas d'HTAP induits par des anorexigènes. Néanmoins, une étude datant de 2013 et portant sur 139 patients exposés au mazindol n'a mis en évidence aucun cas d'HTAP [18], [34], [35].

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central qui agit par inhibition de la recapture de la dopamine au niveau du striatum. Il est indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans et est commercialisé sous les noms de spécialité CONCERTA®, MEDIKINET®, QUAZYM® et RITALINE®, cette dernière possédant une indication supplémentaire dans la narcolepsie. En 1972, LEWMAN a rapporté un premier cas d'HTAP lié à l'utilisation de méthylphénidate chez un patient âgé de 30 ans et ayant souffert d'addictions aux barbituriques, aux amphétamines, au LSD et au cannabis pendant sept ans. Mis sous traitement de substitution aux opiacés par méthadone, il cesse les injections d'héroïne qu'il pratiquait régulièrement depuis quatre ans mais commence à la même période à s'administrer des comprimés de RITALINE® en intraveineuse. Au bout de deux mois, le patient commence à se plaindre de dyspnée d'effort. Il développe petit à petit une HTAP et une insuffisance cardiaque qui lui seront fatales après

huit mois d'injections de RITALINE®. Ce cas d'HTAP semble imputable au méthylphénidate mais l'autopsie du patient a révélé la présence dans les poumons (principalement aux niveaux intravasculaire et périvasculaire) de nombreux granulomes renfermant des cristaux de talc, utilisé comme excipient dans les comprimés de RITALINE®, et on ne peut exclure que ce talc ait joué un rôle dans le développement de l'HTAP du patient. Néanmoins, deux autres cas d'HTAP imputables au méthylphénidate ont été décrits. Le premier est survenu en 2010 chez un adolescent de 15 ans. Quatre jours après l'initiation d'un traitement par méthylphénidate, le patient commence à manifester une dyspnée, avec environ un épisode d'essoufflement par semaine pendant plusieurs mois. Il est hospitalisé après s'être évanoui à l'école dix-huit mois après le début du traitement. Une échographie transthoracique montre alors une pression artérielle pulmonaire très augmentée. L'administration de méthylphénidate est interrompue et l'état du patient s'améliore au cours des quatre mois suivants. Le second est celui d'un homme de 58 ans présentant des antécédents d'insuffisance ventriculaire gauche, d'angor, d'ischémie myocardique et d'hypertension artérielle, et chez qui une grave HTAP est diagnostiquée après huit ans d'utilisation de méthylphénidate pour traiter une somnolence. Là aussi, les symptômes ont régressé à l'arrêt du traitement. En outre, on peut mentionner les dix observations d'HTAP dénombrées dans le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance de RITALINE® en 2011 [15], [36], [37], [38].

Ces différents cas d'HTAP viennent renforcer les soupçons qui pesaient déjà sur la phentermine, le mazindol et le méthylphénydate en raison de leur structure proche de celle des anorexigènes, et appellent à des études supplémentaires afin de confirmer ces soupçons.

### **II.3.2. Les Dérivés de l'ergot de seigle**

Les dérivés de l'ergot de seigle constituent une famille de médicaments ainsi nommée car issue des molécules produites par l'ergot du seigle (*Claviceps purpurea*), un champignon parasite de diverses céréales. Il y a encore quelques années, une dizaine de molécules étaient disponibles sur le marché français : la bromocriptine, la cabergoline, la dihydroergocristine, la dihydroergocryptine, la dihydroergotamine, la dihydroergotoxine, l'ergotamine, le lisuride, la nicergoline, la méthylergométrine et le méthysergide. Ces principes actifs avaient des indications diverses parmi lesquelles la maladie de Parkinson, les hyperprolactinémies, les migraines (traitement de crise ou de fond), et le déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé. Ces différentes indications s'expliquent par des effets agonistes et/ou antagonistes dopaminergiques, sérotoninergiques et/ou adrénérgiques qui varient d'une molécule à l'autre. Cependant, bon nombre de ces médicaments ont été retirés du marché entre 2013 et 2015 et aujourd'hui seuls restent commercialisés la bromocriptine (PARLODEL®) dans la maladie de Parkinson et l'inhibition de la lactation pour raison médicale, la cabergoline (DOSTINEX®) dans les hyperprolactinémies, le lisuride (AROLAC®) dans l'inhibition de la lactation et les



hyperprolactinémies, l'ergotamine (associée à la caféine dans GYNERGENE CAFEINE®) et la dihydroergotamine (DIERGOSPRAY®) dans les crises de migraine et la méthylergométrine (METHERGIN®) dans la prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale (hémorragie de la délivrance et du post-partum, subinvolution ou atonie de l'utérus) [15].

En 2011, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a mis en place une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux risques de fibrose et de valvulopathies cardiaques liés aux dérivés de l'ergot de seigle dont les résultats ont été rendus lors de la réunion du 22 novembre 2011 de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV). Cette enquête portait sur l'ensemble des dérivés de l'ergot de seigle commercialisés en France à cette période à l'exception de la méthylergométrine. Les résultats font mention de :

- 3 cas d'HTAP sous bromocriptine ;
- 1 cas d'HTAP sous dihydroergocristine ;
- 5 cas d'HTAP sous dihydroergotamine (dont 4 avec association à un anorexigène) ;
- 1 cas d'HTP non précisé sous ergotamine ;
- 1 cas d'HTAP sous nicergoline [39].

En outre, en 2008, HARO-ESTARRIOL *et al.* ont rapporté le cas d'un homme de 79 ans hospitalisé pour une toux associée à des expectorations muqueuses et à une dyspnée d'aggravation progressive au cours des trente jours précédents. Le patient est atteint de la maladie de Parkinson et traité par lévodopa (un antiparkinsonien dopaminergique), méthylphénydate, rasagiline (un antiparkinsonien de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase B) et, depuis douze mois, par cabergoline. Les examens révèlent un épanchement pleural gauche et une HTAP associée à des signes d'insuffisance cardiaque droite. Il est décidé d'interrompre la prise du dernier médicament introduit, la cabergoline, et de mettre en place une physiothérapie respiratoire et un traitement diurétique. Après deux mois la régression de l'épanchement pleural permet d'arrêter le traitement diurétique et après dix mois le patient est asymptomatique. Bien que ne proposant pas d'hypothèse précise pour expliquer cette HTAP, les auteurs suspectent l'implication de la sérotonine [40].

On peut enfin citer un cas d'HTAP survenu sous pergolide rapporté par EVRARD *et al.* en 2007. Il s'agit du cas d'un homme de 63 ans hospitalisé en 2003 pour une dyspnée d'effort. Le patient souffre depuis 1999 d'une maladie de Parkinson traitée par lévodopa-bensérazide et pergolide. Les examens ne mettent pas en évidence de valvulopathie (un effet indésirable connu du pergolide) mais permettent de diagnostiquer une HTAP. L'administration de pergolide est interrompue et du ropinirole (un agoniste dopaminergique) est utilisé en

remplacement, et un traitement par diurétique de l'anse est mis en place. Ce dernier peut être interrompu progressivement au bout de trois mois devant l'amélioration des symptômes. Aucune récurrence d'HTAP n'est observée par la suite chez ce patient [41].

Ces différents cas font suspecter une possible capacité des dérivés de l'ergot de seigle à induire des HTAP, même si cet effet indésirable potentiel doit encore être étudié, notamment pour déterminer son mécanisme qui demeure inconnu. En effet, si EVRARD *et al.* établissent un parallèle avec les anorexigènes, d'une part en raison de leur action proche au niveau des voies de signalisation sérotoninergiques, et d'autre part à cause des effets indésirables à type de valvulopathies également communs aux deux familles de médicaments, HARO-ESTARRIOL *et al.* se contentent d'évoquer le rôle possible de la sérotonine [40], [41].

### II.3.3. Les Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

Les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont fortement suspectés d'induire des HTAP, puisque du fait de leur mode d'action ils augmentent les concentrations circulantes de sérotonine dont le rôle dans la physiopathologie de l'HTAP est indéniable bien qu'encore en partie incompris.

Les ISRS constituent une classe d'antidépresseurs dont six représentants sont disponibles sur le marché à l'heure actuelle : le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®), la fluoxétine (PROZAC®), la fluvoxamine (FLOXYFRAL®), la paroxétine (DEROXAT®, DIVARIUS®) et la sertraline (ZOLOFT®) [15].

Depuis une étude rétrospective menée en 2006 par CHAMBERS *et al.*, les ISRS sont fortement suspectés d'induire des hypertensions pulmonaires persistantes du nouveau-né (HTPPNN) (une forme d'HTP différente de l'HTAP, mais qui n'en est distinguée dans la classification clinique et étiologique que depuis 2013), lorsqu'ils sont pris par la mère pendant les derniers mois de la grossesse. Cette pathologie est caractérisée par une persistance de résistances vasculaires pulmonaires élevées à la naissance aboutissant à un shunt droite-gauche au niveau du cœur *via* le canal artériel et le foramen ovale qui restent ouverts. Les résultats de cette étude, qui démontraient un risque six fois plus élevé d'HTPPNN en cas de prise d'ISRS par la mère après la vingtième semaine de grossesse, ont amené la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine à émettre un avis public sur ce risque. Cependant, après que d'autres études eurent donné des résultats contradictoires, elle est revenue sur son avis en 2011 en affirmant que toute conclusion sur la question est prématurée [42], [43].

Une récente étude menée à partir des données du programme Medicaid (un programme américain permettant aux personnes ayant de faibles revenus d'accéder à une assurance maladie) sur quarante-six des cinquante États-Unis aboutit à la conclusion que même si l'augmentation du risque d'apparition d'une HTPPNN chez un enfant dont la mère a suivi un

traitement par ISRS à la fin de sa grossesse existe bel et bien, cette augmentation demeure faible, nécessitant d'évaluer au cas par cas la balance bénéfique/risque d'un tel traitement pour la mère comme pour son enfant. Un point qui était déjà souligné par CHAMBERS *et al.* qui faisaient remarquer que près de 99% des femmes exposées à ce risque donneront naissance à un enfant ne présentant pas d'HTPPNN [42], [43].

Cette association à une autre forme d'HTP ne peut que renforcer les soupçons d'induction d'HTAP qui pèsent déjà sur les ISRS en raison de leur mode d'action. Cependant leur culpabilité ne paraît plus si certaine au vu des résultats incohérents obtenus par les différentes équipes qui se sont penchées sur la question. En effet, certaines études concluent à un rôle protecteur des ISRS dans l'HTAP, en observant un allongement de la durée de survie des patients. En 2013, intrigués par ces résultats contradictoires, SADOUGHI *et al.* ont étudié les données du registre d'HTAP américain REVEAL et ont conclu que l'initiation d'un traitement par ISRS chez les patients atteints d'HTAP aggrave leurs symptômes et augmente leur mortalité, alors que les patients qui développent une HTAP alors qu'ils sont déjà sous traitement par ISRS présentent la même évolution clinique que ceux qui ne sont pas sous traitement. Les auteurs attirent l'attention sur le fait que les patients sous traitement par ISRS obtiennent de moins bons résultats au test de marche de six minutes et à la classification fonctionnelle de la NYHA, tout en présentant de manière plus fréquente une dépression qui pourrait s'avérer constituer (de même que l'obésité ou d'autres facteurs) une variable parasite faussant les résultats, puisqu'elle est un facteur de risque cardiovasculaire connu [44].

Les résultats d'une autre étude, conduite par FOX *et al.*, ont été publiés en 2014. Cette étude présente l'intérêt de ne pas se concentrer uniquement sur les ISRS mais d'élargir son champ à tous les antidépresseurs. Il en ressort qu'ils sont tous associés à une augmentation du risque de développer une HTAP. Cependant, cette augmentation ne semble pas fonction de la classe d'antidépresseurs ou de la durée de traitement, ce qui fait douter de l'existence d'un vrai lien de causalité. De tels résultats pourraient en effet d'avantage faire penser que la dépression constitue par elle-même un facteur de risque d'HTAP. Mais il est également possible que l'on soit en présence d'un biais protopathique, c'est-à-dire que ce que l'on prend pour la cause de la pathologie n'en est qu'un marqueur précoce. En l'occurrence, les patients présenteraient une dépression due à un début d'HTAP non diagnostiqué, amenant à leur prescrire des antidépresseurs qui sont ensuite pointés du doigt lorsque le diagnostic d'HTAP est finalement posé [45].

Pour conclure, le rôle exact des ISRS ainsi que celui des autres antidépresseurs dans l'HTAP reste encore mal connu et nécessite d'être clarifié par de nouvelles études en tentant de limiter l'impact des biais potentiels.



### II.3.4. Le Millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé en phytothérapie dans le traitement de la dépression. Plusieurs spécialités à base d'extrait sec de sommité fleurie (par exemple MILDAC®, PROSOFT® ou ARKOGÉLULES MILLEPERTUIS®) sont disponibles sur le marché, avec l'indication « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ». Le mode d'action du millepertuis est mal connu, mais des études *in vitro* ont montré la capacité de l'hyperforine, un dérivé du phloroglucinol présent dans la plante, à augmenter les concentrations intracellulaires de sodium et de calcium en activant des canaux cationiques transmembranaires TRPC6 (*Transient Receptor Potential C6*). L'augmentation de la concentration intracellulaire de sodium empêcherait les transporteurs de la sérotonine, de la dopamine, de la noradrénaline et du glutamate de fonctionner et inhiberait ainsi leur recapture. D'autre part, l'hypericine, une naphodianthrone, pourrait posséder une activité inhibitrice des monoamines oxydases, enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline [15], [46].

Le groupe de travail SOPHIA (*Surveillance of Pulmonary Hypertension in America*) a mené entre 1998 et 2001 une étude s'intéressant à l'évolution dans le temps de la notification de cas d'HTAP, ainsi qu'à d'éventuelles différences dans l'utilisation de médicaments (notamment les fenfluramines récemment retirées du marché) chez les patients atteints d'HTAP et ceux atteints d'autres formes d'HTP. Les résultats de cette étude montrent une utilisation de fenfluramines augmentée chez les patients atteints d'HTAP, ce qui va dans le même sens que plusieurs autres études de l'époque ayant conclu à la responsabilité de ces molécules dans la survenue de cas d'HTAP. L'étude a également fait ressortir une corrélation entre l'utilisation de millepertuis et l'HTAP, dans des proportions similaires à celles observées pour les fenfluramines (en prenant comme groupe-contrôle les patients atteints d'HTP thromboembolique). De tels résultats ont également été obtenus avec des pilules amaigrissantes présumées à base de phénylpropanolamine. Cependant, les auteurs insistent sur le fait que leurs données sont incomplètes (ils n'ont par exemple pas collecté d'informations sur la durée d'utilisation de tel ou tel médicament ou sur le délai entre sa prise et le diagnostic d'HTAP). Ils soulignent le caractère inédit de ce résultat qui devrait selon eux amener à de plus amples recherches sur le sujet [47].

Cette implication du millepertuis dans la survenue d'HTAP semble cohérente avec son mode d'action supposé qui rappelle celui des ISRS, eux aussi suspectés de pouvoir provoquer cette maladie. Cependant, à l'heure actuelle la littérature ne mentionne aucun cas prouvé d'HTAP liée à l'utilisation de millepertuis et on ne peut exclure la présence de biais dans l'étude de SOPHIA, notamment en raison du caractère lacunaire des données recueillies sur les médicaments utilisés par les patients.

### II.3.5. La Phénylpropanolamine

La phénylpropanolamine est un vasoconstricteur sympathomimétique qui était utilisé comme décongestionnant nasal et comme coupe-faim. En 2000, la FDA américaine demande le retrait du marché des spécialités contenant de la phénylpropanolamine suite à la publication d'une étude mettant en évidence une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les femmes. L'année suivante, l'Afssaps interdit les préparations magistrales, officinales et hospitalières à base de phénylpropanolamine utilisées comme coupe-faim et place les spécialités contenant ce principe actif, jusque là disponibles sans ordonnance, en liste I, rendant leur prescription obligatoire et non-renouvelable. Aujourd'hui, il n'y a plus sur le marché français de spécialités contenant de la phénylpropanolamine [48], [49].

Lors de son étude menée entre 1998 et 2001 et portant sur l'évolution dans le temps de la notification de cas d'HTAP et les éventuelles différences d'utilisation de médicaments entre les patients atteints d'HTAP et ceux atteints d'autres formes d'HTP, le groupe de travail SOPHIA a observé, comme pour le millepertuis, une corrélation entre l'utilisation de pilules amaigrissantes disponibles sans ordonnance et l'HTAP similaire à celle obtenue avec les fenfluramines, par rapport aux patients atteints d'HTP thromboembolique. Les auteurs pensent que les pilules amaigrissantes mentionnées par les patients étaient à base de phénylpropanolamine [47].

Par ailleurs, BARST et ABENHAIM rapportent en 2004 un cas d'HTAP fatal associé à la prise de phénylpropanolamine survenu en mai 1999. Il s'agit du cas d'un garçon de 7 ans et demi hospitalisé pour une pneumonie. Au moment de son admission il présente également des douleurs abdominales et une thrombocytopénie et a subi deux syncopes à l'effort la semaine précédente. Après plusieurs examens ayant notamment dévoilé des signes d'insuffisance cardiaque droite, un cathétérisme cardiaque droit permet de poser un diagnostic d'HTAP sévère. Des examens supplémentaires et l'absence d'antécédents familiaux conduisent à exclure diverses étiologies connues. L'enfant meurt sept jours après son admission, lors d'un cathétérisme cardiaque. L'autopsie révèle un remodelage vasculaire pulmonaire et une endartérite compatibles avec une HTAP. L'étude des antécédents du garçon met en évidence au moins une quarantaine de consultations en ambulatoire entre décembre 1992 et décembre 1998 pour des infections des voies aériennes supérieures, des otites et des sinusites. En plus de nombreux traitements antibiotiques, l'enfant a reçu trente-cinq traitements par DIMETAPP® (un médicament associant la phénylpropanolamine et un antihistaminique, la bromphéniramine), chacun d'une durée d'au moins quatre jours. Cet historique semble conforter l'hypothèse d'une implication de la phénylpropanolamine dans la survenue de cas d'HTAP soulevée par l'étude de SOPHIA [50].



La phénylpropanolamine étant moins utilisée de nos jours, essentiellement en raison du risque d'hémorragie cérébrale auquel elle expose, il sera peut-être difficile de trancher sur son implication réelle dans l'HTAP. Cependant, des molécules proches comme la pseudoéphédrine restent d'un usage courant et assez peu réglementé et il pourrait être judicieux de s'intéresser à l'éventualité qu'elles aussi puissent induire des HTAP.

## **II.4. Médicaments dont l'implication dans la survenue d'HTAP est peu probable**

### **II.4.1. Les Contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux forment un groupe de médicaments se présentant sous forme de comprimés, souvent surnommés pilules, dont les principes actifs sont des analogues des hormones sexuelles féminines. Certains associent un estrogène et un progestatif alors que d'autres ne contiennent qu'un progestatif. Ils sont prescrits aux femmes pour prévenir une grossesse ou en cas de dysovulation cliniquement gênante ou d'hyperandrogénie. Ils ont commencé à être utilisés dans les années 1960 et leur usage s'est progressivement répandu.

En 1976, KLEIGER *et al.* publient un article décrivant six cas d'HTP observés chez des femmes sous contraception orale estroprogestative survenus dans un intervalle de huit mois. Plusieurs associations progestatif-estrogène ont été utilisées par les patientes : chlormadinone-mestranol, diméthistrérone-éthinyloestradiol, noréthistérone-éthinyloestradiol, noréthistérone-mestranol, noréthynodrel-mestranol et norgestrel-éthinyloestradiol.

Les trois premières patientes présentent des facteurs de risque connus de développer une HTP. La première, âgée de 26 ans, est hospitalisée en raison d'une dyspnée associée à des syncopes apparue deux mois plus tôt. Elle est sous contraception orale depuis deux ans. Par ailleurs son frère est mort à l'âge de 14 ans d'une HTP. Après confirmation du diagnostic d'HTP par cathétérisme cardiaque, il est conseillé à la patiente d'arrêter de prendre sa pilule et d'éviter de tomber enceinte. Trois ans plus tard, son état reste stable mais sans amélioration des symptômes. La deuxième patiente, âgée de 25 ans et atteinte d'un lupus érythémateux disséminé diagnostiqué treize ans plus tôt et traité par une dose quotidienne de 15 mg de prednisolone (un glucocorticoïde), est hospitalisée à la suite de plusieurs syncopes survenues dans les mois précédents. Elle prend une pilule depuis cinq ans de façon intermittente. Elle décède d'un arrêt respiratoire au cours d'une angiographie pulmonaire. L'autopsie met en évidence des signes d'HTP et d'insuffisance cardiaque droite. La troisième patiente, âgée de 23 ans, est hospitalisée à cause d'une aggravation progressive d'une HTP légère apparue lorsqu'elle avait 16 ans et considérée comme liée à une persistance du canal artériel traitée par ligature lorsqu'elle avait 9 ans. Ses symptômes se sont aggravés au cours des neuf mois précédant l'hospitalisation, peu après qu'elle a commencé à utiliser une contraception orale.

Celle-ci est interrompue et un traitement par digitaliques et anticoagulants est débuté mais la patiente décède trois mois plus tard d'un arrêt cardiorespiratoire.

Dans les trois derniers cas, néanmoins, aucun facteur de risque connu n'a pu être mis en évidence pour expliquer l'HTP. Dans le premier cas, la patiente de 26 ans est hospitalisée pour une dyspnée d'effort apparue deux ou trois mois plus tôt. Elle prend une pilule depuis cinq ans. La deuxième patiente, âgée de 30 ans, est hospitalisée suite à une syncope survenue trois mois plus tôt. Un épisode semblable s'est déjà produit trois ans plus tôt et elle souffre depuis la même époque d'une dyspnée et d'une tachycardie légères. Elle est sous contraception orale depuis quatre ans et a depuis utilisé successivement plusieurs pilules. Pour ces deux patientes, le diagnostic d'HTP est posé par cathétérisme cardiaque et il leur est alors conseillé d'interrompre leur contraception orale et d'éviter de tomber enceintes. Le dernier cas est celui d'une femme de 29 ans qui se présente à l'hôpital pour des douleurs précordiales apparues trois semaines plus tôt. Il y a quatre ans s'est produite sa première syncope, suivie de multiples autres, et depuis trois ans elle présente une dyspnée d'effort associée à des vertiges, ainsi que des œdèmes des chevilles et une toux non-productive chronique. Cela fait cinq ans qu'elle prend une pilule contraceptive. Sept mois avant son hospitalisation, un cathétérisme cardiaque a révélé une HTP. la patiente décède à l'hôpital d'un arrêt cardiorespiratoire [51].

Pour expliquer ces cas, les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle les contraceptifs oraux seraient capables de déclencher une prolifération intimale dans les artères pulmonaires pouvant entraîner une HTP. Cependant, à part cet article de 1976, on trouve peu ou pas d'autres mentions d'HTAP liée à l'utilisation de pilules contraceptives, alors que l'emploi de ces médicaments s'est fortement développé. Il est donc possible que les cas décrits par KLEIGER *et al.* soient dus à un autre facteur, hypothèse d'autant plus probable que la connaissance et la compréhension de l'HTAP restent encore lacunaires de nos jours. Il est également possible que ces cas relèvent d'une autre forme d'HTP, notamment l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

#### **II.4.2. Le Diazoxide**

Le diazoxide est un sulfamide non diurétique qui exerce une action hyperglycémiant par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et par stimulation de celle des catécholamines d'origine médullosurrénalienne. Commercialisé sous le nom de PROGLICEM®, il est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans les hypoglycémies liées à un hyperinsulinisme. Chez les enfants, il est également indiqué dans les hypoglycémies sensibles à la leucine et celles survenant au cours des glycoséses [15].

Six cas d'HTAP sous diazoxide ont été rapportés, tous chez des nourrissons. Le cas le plus récent est décrit par ALBAHRI *et al.* en 2015. Le patient est un nourrisson de sexe masculin chez qui une hypoglycémie asymptomatique est détectée dès la naissance par un examen de routine. Après plusieurs épisodes d'hypoglycémie, un diagnostic d'hyperinsulinisme congénital transitoire est posé et un traitement par diazoxide est initié alors que l'enfant est âgé de six jours. Au bout de trois semaines, les doses sont diminuées progressivement mais une hypoglycémie asymptomatique réapparaît. Le diazoxide est alors réintroduit à plus forte dose chez l'enfant âgé de trente jours. Quatre jours plus tard, le bébé présente une tachycardie et une saturation en oxygène faible, et manifeste une dyspnée associée à une rétention hydrique et un œdème du visage. Une échocardiographie transthoracique révèle une HTAP et une insuffisance cardiaque gauche (atypique dans l'HTAP où l'insuffisance cardiaque droite est beaucoup plus classique). Un traitement par furosémide associé à une oxygénothérapie et à une restriction hydrique est alors initié. Après huit jours, de l'hydrochlorothiazide (un diurétique du segment cortical de dilution de la famille des thiazidiques) est ajouté au traitement et les doses de diazoxide, suspecté d'être à l'origine des symptômes observés, commencent à être réduites progressivement jusqu'à arrêt total de son administration au bout de vingt-cinq jours. À partir de là, l'état du patient s'améliore de façon spectaculaire et finit par revenir à la normale. Cependant, l'enfant développe par la suite un hirsutisme, effet indésirable connu du diazoxide.

Dans les cinq autres cas rapportés, les symptômes d'HTAP sont apparus entre trois et trente-et-un jours après la première administration de diazoxide et ont disparu après interruption du traitement. ALBAHRI *et al.* ne formulent pas d'hypothèses précises concernant le mécanisme d'induction d'HTAP par le diazoxide, évoquant seulement un possible effet toxique direct au niveau vasculaire. En revanche, ils attirent l'attention sur le fait que leur patient présentait une hypertrophie cardiaque gauche, plutôt qu'une hypertrophie cardiaque droite plus fréquemment associée à l'HTAP. Selon eux, elle pourrait être due à une cardiomyopathie hypertrophique, une pathologie connue pour être observée chez les nouveau-nés de mères diabétiques (qui serait due à une augmentation compensatoire de la sécrétion d'insuline par le fœtus) et dont quelques cas ont été observés chez des nourrissons souffrant d'hyperinsulinisme congénital. Ainsi, des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'implication du diazoxide dans ces cas d'HTAP et s'assurer qu'ils ne soient pas plutôt dus à des cardiomyopathies hypertrophiques liées à un hyperinsulinisme congénital [52].

### **II.4.3. Le Léflunomide**

Le léflunomide est un immunosuppresseur doté de propriétés antiprolifératives. Des études chez l'animal ont également mis en évidence un effet anti-inflammatoire. Il agit par son métabolite actif (A771726) qui inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), une enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines. Du fait de ces propriétés le léflunomide



est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il est commercialisé sous le nom d'ARAVA® [15].

En 2004, MARTINEZ-TABAOUDA *et al.* ont décrit un cas d'HTP survenu chez une femme de 70 ans traitée par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée treize ans plus tôt. En novembre 2000 elle a présenté une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, suivie d'une seconde embolie pulmonaire le mois suivant. Un filtre cave a alors été posé et un traitement par dicoumarol (un anticoagulant anti-vitamine K) mis en place. Le traitement par léflunomide est débuté à la même période, en novembre 2000, et une nette amélioration des symptômes articulaires s'ensuit. En mai 2002, la patiente est hospitalisée pour une dyspnée de repos persistante et sévère se manifestant depuis quatre mois. Les examens mettent en évidence une HTP et une insuffisance cardiaque droite. Le traitement par léflunomide est alors interrompu. Un mois plus tard, les symptômes ont disparu et les résistances vasculaires pulmonaires sont revenues à une valeur normale. L'état de la patiente est depuis demeuré stable. Les auteurs attirent l'attention sur le délai d'apparition des symptômes après l'introduction du léflunomide comparable à celui observé avec d'autres médicaments connus pour induire des HTAP (notamment les anorexigènes), sur l'absence d'autre étiologie possible pour cette pathologie chez la patiente et sur la rapide amélioration de son état après arrêt de l'administration de léflunomide [53].

En 2012, ALVAREZ *et al.* rapportent un autre cas, celui d'une femme de 28 ans hospitalisée pour une HTP sévère deux ans après avoir débuté un traitement par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde. Le traitement est alors interrompu et l'état de la patiente se normalise jusqu'à qu'elle soit asymptomatique un an plus tard [54].

Ces deux cas sont à notre connaissance les seuls décrits à ce jour. L'amélioration des symptômes à l'arrêt du léflunomide semble effectivement pointer la responsabilité du médicament, mais aucune tentative de réintroduction du traitement n'ayant eu lieu (en raison des risques auxquels cela aurait exposé les patientes), cette hypothèse n'a pas pu être confortée par l'observation d'une réapparition des symptômes à la reprise du médicament.

#### **II.4.4. L'Octréotide**

L'octréotide (SANDOSTATINE®) est un analogue de la somatostatine qui exerce une action inhibitrice sur la sécrétion d'hormone de croissance provoquée par l'arginine, l'exercice physique ou l'hypoglycémie induite par l'insuline, sur la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine et d'autres peptides par le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique, et sur la libération de TSH (thyrostimuline) stimulée par la TRH (hormone thyrotrope). Présenté sous forme de solution injectable, il est indiqué dans le contrôle des symptômes de l'acromégalie et des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques

fonctionnelles, dans le traitement des adénomes thyroïdiens, dans la prévention des complications de la chirurgie pancréatique et enfin dans le traitement en urgence et la prévention des récurrences de l'hémorragie des varices gastro-œsophagiennes chez les patients cirrhotiques [15].

Deux cas d'HTAP sous octréotide ont été rapportés par AREVALO *et al.* en 2003. Les deux cas concernent des nouveau-nés prématurés de sexe masculin. Le premier, né à 24 semaines de grossesse, présente à la naissance une détresse respiratoire hypoxémique traitée par administration de beractant (du surfactant bovin modifié) et assistance respiratoire et développe par la suite une dysplasie bronchopulmonaire. À l'âge de deux mois, il subit une résection de l'iléon avec iléostomie et fistule muqueuse pour une entérocolite nécrosante. Quatre jours après l'opération une fuite de bile est observée au niveau de l'incision. Un traitement par octréotide est alors mis en place et aboutit après sept jours à la fermeture de la fistule entérocutanée. Les doses sont alors progressivement réduites jusqu'à arrêt de l'administration d'octréotide. Plusieurs épisodes de désaturation en oxygène ont été observés au cours du traitement et une échocardiographie révèle une HTAP sévère. Le patient quitte l'hôpital sous oxygénothérapie et traitement par digoxine (un glucoside cardiotonique de la famille des digitaliques) et furosémide.

Dans le second cas, l'enfant, né à 29 semaines de grossesse, est également traité à la naissance par beractant auquel est cette fois-ci associé de l'indométacine (un anti-inflammatoire non stéroïdien) à titre prophylactique. À trois semaines il développe une entérocolite nécrosante et subit une résection du jéjunum avec jéjunostomie et fistule muqueuse. Trois jours plus tard une déhiscence de la plaie chirurgicale et une fistule entérocutanée sont remarquées, nécessitant un premier traitement par octréotide, d'une durée de deux semaines. Un second traitement doit être entrepris quatre jours après la fin du premier en raison d'une réouverture de la fistule. Des épisodes de désaturation en oxygène se produisent alors et une échocardiographie met en évidence une légère HTAP, entraînant l'arrêt de l'administration d'octréotide. L'état du patient s'améliore sous traitement par furosémide et oxygénothérapie mais il meurt à l'âge de six mois d'une insuffisance rénale et hépatique liée à sa pathologie intra-abdominale et à un syndrome du grêle court.

Les auteurs soulignent le fait qu'il s'agit des seuls cas connus d'HTAP induits par l'octréotide et émettent l'hypothèse que cet effet indésirable pourrait être propre aux prématurés, puisqu'une étude de 1993 portant sur huit enfants dont deux nourrissons traités par octréotide n'a mis en évidence aucun effet indésirable pulmonaire. Pour expliquer cette particularité, ils rappellent qu'il a été montré que l'octréotide exerce une action en deux phases sur la pression artérielle, induisant d'abord une vasoconstriction transitoire compensée par une baisse secondaire de la pression artérielle de base, et avancent que cette seconde étape pourrait ne

pas se produire chez les prématurés souffrant d'une dysplasie bronchopulmonaire, chez qui les résistances vasculaires sont augmentées. Il s'ensuivrait une augmentation progressive de la pression artérielle, laquelle entraînerait une aggravation de la dysplasie bronchopulmonaire, aboutissant finalement au développement d'une HTAP [55].

#### **II.4.5. Le Paclitaxel**

Le paclitaxel (ABRAXANE®) est un agent antimicrotubule. Il agit au niveau intracellulaire en stimulant l'assemblage des microtubules et en empêchant leur dépolymérisation. En le stabilisant, il empêche la réorganisation du réseau de microtubules, vitale pour la cellule tant au cours de l'interphase que de la mitose. Cette propriété lui permet d'être utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique, de l'adénocarcinome du pancréas métastatique et dans le cancer bronchique non à petites cellules [15].

En 2001, CHERIFI *et al.* rapportent un cas d'HTAP sous paclitaxel survenu chez un homme de 33 ans. Le patient présente depuis huit mois un sarcome de Kaposi et a été diagnostiqué porteur du VIH quatre ans plus tôt. Il a été traité par doxorubicine, bléomycine (un antibiotique cytotoxique) et vincristine pendant trois mois puis par bléomycine seule pendant quatre mois. D'autre part, une trithérapie antirétrovirale associant stavudine (un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse), lamivudine (un autre inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) et indinavir (un inhibiteur de protéase) a été mise en place en mai 1998. Pour lutter contre la progression des lésions de Kaposi et une rechute d'épanchement pleural, un traitement par paclitaxel est initié le 20 janvier 1999. Quatre jours plus tard, le patient est hospitalisé pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à un choc hémodynamique. Les examens aboutissent à un diagnostic de lymphome à épanchement primaire. Une péricardiocentèse est réalisée et une semaine plus tard la péricardite est résolue. Le 2 février 1999, le traitement par paclitaxel est repris à plus forte dose. De nouveau, quatre jours après l'administration du paclitaxel, la dyspnée s'aggrave et une échographie cardiaque détecte une insuffisance cardiaque droite et une HTAP dont aucune étiologie connue n'est identifiée. Onze jours plus tard, après administration d'oxygène et de diurétiques, l'HTAP a disparu et aucun signe d'épanchement pleural ou péricardique n'est observé. Le patient développe peu de temps après une thrombocytopénie qui reporte l'administration de traitements myélosuppresseurs et il meurt finalement d'une insuffisance respiratoire secondaire à son lymphome à épanchement primaire un mois après le diagnostic de ce dernier [56].

À l'heure actuelle, il s'agit du seul cas décrit d'HTAP sous paclitaxel. Bien que la chronologie soit en faveur de l'implication du médicament, puisque à deux reprises les symptômes se sont manifestés dans le même délai après son administration, le profil pathologique du patient ne

permet pas de conclure définitivement à la culpabilité du paclitaxel. En effet, d'une part le patient présentait une forme mal connue de lymphome dont les symptômes pourraient être liés à l'apparition de l'HTAP, et d'autre part il était porteur du VIH, une situation reconnue comme potentiellement associée au développement d'une HTAP.

#### II.4.6. La Phenformine

La phenformine est une molécule de la famille des biguanides, dont le principal représentant est la metformine. Comme cette dernière, la phenformine était utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Elle agit en diminuant l'absorption intestinale du glucose et sa production par le foie et en augmentant la capacité de l'organisme à utiliser efficacement l'insuline. Néanmoins, en raison d'un risque très élevé de survenue d'acidoses lactiques potentiellement mortelles, la phenformine a été retirée du marché dans de nombreux pays dont la France à la fin des années 1970 [57].

En 1973, FAHLÉN *et al.* décrivent deux cas d'HTAP survenus chez des patients traités par phenformine. Le premier est celui d'un homme de 60 ans dont le diabète, diagnostiqué en 1966, est traité depuis lors par phenformine. À partir de mars 1969, le patient manifeste une dyspnée d'effort progressive et de la fatigue, auxquelles s'ajoutent après un certain temps des œdèmes des chevilles intermittents. Il est hospitalisé au mois de mai 1969 et un traitement de l'insuffisance cardiaque est mis en place mais son état continue à se dégrader. En novembre 1969, un cathétérisme cardiaque permet de poser un diagnostic d'HTAP. En février 1970, le traitement par phenformine est arrêté et remplacé par un sulfamide hypoglycémiant. Des diurétiques sont également administrés par intermittence. L'état du patient s'améliore alors progressivement et en novembre 1970 un nouveau cathétérisme cardiaque montre une pression artérielle pulmonaire normalisée. Cependant, en décembre 1971, une dyspnée et une orthopnée progressives se manifestent de nouveau. Le patient est hospitalisé avec une forte hypertension systémique mais décède soudainement. L'autopsie met en évidence une HTAP associée à une insuffisance cardiaque droite, ainsi qu'une sarcoïdose.

Le deuxième cas est celui d'une femme de 47 ans chez laquelle un diabète est apparu en janvier 1969, au lendemain d'une cholécystectomie. D'abord traitée par insuline, la patiente passe à un traitement par phenformine en mai 1969. À partir de novembre 1970 elle manifeste une dyspnée et des œdèmes des chevilles et son état se dégrade petit à petit jusqu'à ce qu'elle soit hospitalisée en septembre 1972. La phenformine est alors remplacée par un sulfamide hypoglycémiant et un traitement par digitalique et diurétique est mis en place pour lutter contre les symptômes d'insuffisance cardiaque droite sévère qui sont alors observés. Une HTAP sévère est diagnostiquée deux mois plus tard. L'état de la patiente s'améliore ensuite lentement.

Les auteurs évoquent deux hypothèses pour expliquer comment la phenformine pourrait être à l'origine de ces cas d'HTAP. D'une part, une partie de la molécule de phenformine ressemble à celle d'aminorex et pourrait comme cette dernière stimuler les récepteurs alpha-adrénergiques et provoquer ainsi une vasoconstriction. D'autre part, la phenformine augmente le taux de lactates et a également montré *in vitro* une capacité à augmenter le métabolisme anaérobie. Ces deux phénomènes pourraient favoriser la contraction des artères pulmonaires et l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire [58].

#### **II.4.7. Le Rituximab et le Bévacicumab**

Le rituximab et le bévacizumab sont deux anticorps monoclonaux, respectivement un anticorps chimérique murin/humain et un anticorps humanisé recombinant. Le rituximab est commercialisé sous le nom de MABTHERA® et indiqué dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens et de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que dans celui de la polyarthrite rhumatoïde et de certaines granulomatoses. Il agit en se liant à l'antigène transmembranaire CD20 des cellules B. Le bévacizumab, quant à lui, se lie au VEGF et l'empêche ainsi de se lier à ses récepteurs endothéliaux. Sous le nom d'AVASTIN®, il est indiqué dans le traitement de divers cancers, comme celui du sein ou celui du rein [15].

Des cas d'HTAP ont été décrits avec ces deux médicaments. Ainsi, dans un article rédigé en 2012 et publié en 2015, MONTRONE *et al.* rapportent celui d'un patient âgé de 49 ans et traité par rituximab, à raison d'une administration tous les vingt-et-un jours, pour une leucémie lymphoïde chronique. Lorsqu'il est hospitalisé pour une dyspnée d'effort correspondant à la classe fonctionnelle III de la NYHA, les examens révèlent des signes d'insuffisance cardiaque et une HTAP. Ayant exclu la présence d'une autre pathologie pouvant induire une HTAP ainsi que la prise passée de médicaments connus pour pouvoir induire cette pathologie, les auteurs concluent à la responsabilité du rituximab. Son administration est alors interrompue et un traitement par bosentan est mis en place. L'état du patient s'améliore alors petit à petit, puisqu'il passe en classe II de la NYHA au bout de trois mois puis entre les classes I et II au bout de six mois [59].

Concernant le bévacizumab, LIOTTA *et al.* rapportent en 2009 deux cas d'HTAP. Le premier est celui d'une femme atteinte d'un cancer des ovaires diagnostiqué en mai 2000. Elle a alors 64 ans. En mai 2005, après plusieurs autres traitements, est débutée l'administration de bévacizumab toutes les trois semaines. En juillet 2005, alors que la patiente développe une dyspnée, une échocardiographie met en évidence des signes d'insuffisance cardiaque droite et un cathétérisme cardiaque droit confirme le diagnostic d'HTAP. La patiente décède en juin 2007 de cette HTAP associée à une aggravation de son cancer. La deuxième patiente est atteinte d'un carcinome péritonéal diagnostiqué en décembre 2002, alors qu'elle est âgée de



64 ans. Après diverses chimiothérapies, un traitement par bévacicumab et cyclophosphamide (un agent alkylant de la famille des moutardes azotées) est débuté en juin 2006. En janvier 2008 la patiente est hospitalisée pour une dyspnée et comme dans le premier cas les examens diagnostiquent une HTAP et une insuffisance cardiaque droite. Un traitement par sildénafil est alors mis en place mais l'HTAP continue à s'aggraver et la patiente décède en avril 2008 [60].

Ces cas semblent pointer la responsabilité du rituximab et du bévacicumab dans la survenue de cas d'HTAP mais les données sont à l'heure actuelle trop limitées pour pouvoir confirmer formellement cette responsabilité et déterminer les mécanismes de cet effet indésirable éventuel. Ainsi, LIOTTA *et al.* évoquent un potentiel rôle protecteur du VEGF (cible du bévacicumab) dans l'HTAP et mentionnent l'existence d'études dans lesquelles l'inhibition de ses récepteurs chez l'animal entraîne l'apparition et le développement de la maladie, mais MONTRONE *et al.* ne formulent aucune hypothèse concernant le rituximab, se contentant de mentionner que leur cas est pour l'instant le seul connu [59], [60].

#### **II.4.8. Le Tramadol**

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale, agoniste des récepteurs morphiniques  $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\mu$ . En outre, il inhibe la recapture de la noradrénaline et augmente la libération de la sérotonine. Le tramadol se présente sous forme de comprimé ou de gélule à libération conventionnelle ou à libération prolongée ainsi que sous forme de solution buvable ou de solution injectable. Il est commercialisé sous différents noms de spécialités, par exemple CONTRAMAL®, TOPALGIC® ou ZAMUDOL® [15].

En 2004, GARRET mentionne des signes d'HTAP associée à une insuffisance cardiaque droite aiguë dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique dû à une intoxication au tramadol chez une femme de 37 ans [61]. En 2009, LARDEUR *et al.* rapportent le cas d'une jeune fille de 17 ans admise aux urgences après avoir ingéré 2 g de tramadol. La patiente est inconsciente et l'électrocardiogramme révèle une tachycardie sinusale. Les signes neurologiques et électrocardiographiques s'améliorent après deux jours mais au troisième jour une échographie transthoracique met en évidence des signes d'HTAP. Deux mois et demi plus tard, une nouvelle échographie montre une normalisation de la pression artérielle pulmonaire [62].

L'apparition d'une HTAP lors d'une intoxication au tramadol pourrait s'expliquer par son action sur la sérotonine suspectée de jouer un rôle majeur dans cette pathologie. Cependant, le fait que dans les deux cas cités l'HTAP ait été associée à d'autres symptômes empêche d'avoir la moindre certitude sur un rôle quelconque du tramadol dans l'apparition de la maladie.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des médicaments que nous avons évoqués dans notre revue de la littérature et leur classement par niveau de risque. Il distingue également les

médicaments suspectés d'induire une HTAP chez l'adulte et ceux suspectés d'en induire une chez l'enfant.

Niveau de risque	Définition	Médicaments en cause	
		chez l'adulte	chez l'enfant
Certain	Association basée sur l'apparition d'une épidémie ou sur les résultats d'une vaste étude épidémiologique multicentrique	anorexigènes	
Probable	Association basée sur les résultats d'une étude monocentrique cas/témoins ou sur plusieurs séries de cas	interférons ITK thalidomide	
Possible	Médicaments aux mécanismes d'action similaire à ceux des catégories « certain » ou « probable » mais non encore étudiés	phentermine mazindol méthylphénidate dérivés de l'ergot de seigle ISRS millepertuis phénylpropanolamine	méthylphénidate ISRS (HTPPNN) phénylpropanolamine
Peu probable	Association non confirmée par une étude épidémiologique	contraceptifs oraux léflunomide paclitaxel phenformine rituximab bévacizumab tramadol	diazoxide octréotide tramadol

Tableau 3 : Médicaments suspectés d'induire une HTAP et niveau de risque

Source : repris et modifié d'après SEFERIAN A., SIMMONEAU G., *Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification*, Presse Médicale, 2014  
<<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.005>>

À la suite de cette deuxième partie consacrée à un survol du panorama de l'HTAP d'origine médicamenteuse telle que la littérature actuelle nous la présente, la troisième et dernière partie de cette thèse consistera en une étude cas/non-cas portant sur le même sujet, mais se concentrant sur l'adulte.



### III. Étude cas/non-cas à partir des données de VigiBase

Dans cette troisième partie, nous présenterons et analyserons les résultats d'une étude cas/non-cas réalisée à partir des données de VigiBase, la base internationale de l'OMS sur les données de déclarations d'effets indésirables. Cette analyse permet d'identifier si un effet indésirable particulier associé à un médicament d'intérêt est plus notifié par rapport aux autres effets notifiés avec ce médicament d'intérêt dans une base de données de pharmacovigilance. Cette méthode permet de générer des signaux en pharmacovigilance.

#### III.1. Généralités

L'exploration de données (souvent désignée par son appellation anglaise *data mining*) vise à extraire des informations à partir de grandes bases de données en traitant informatiquement ces données avec différents algorithmes statistiques. En pharmacovigilance, l'exploration de données est utilisée pour détecter et interpréter des signaux dans des bases de données d'effets indésirables, un signal étant défini par l'OMS comme « une information rapportée sur une possible relation de cause à effet entre un événement indésirable et un médicament, cette relation étant inconnue ou insuffisamment documentée précédemment ». Les méthodes utilisées pour détecter ces signaux sont qualifiées d'analyses de disproportionnalité. Elles permettent de quantifier le caractère inattendu d'un signal, c'est-à-dire le fait que l'on observe davantage de cas pour un couple effet indésirable/médicament donné que ce qui était attendu par rapport aux autres cas rapportés dans la base de données. La plupart reposent sur l'utilisation d'un tableau de contingence de deux cases sur deux tel que ci-dessous qui permet de comparer le ou les médicaments suspects à un ou des médicaments témoins [63], [64].

	<b>Effet indésirable étudié</b>	<b>Autres effets indésirables</b>	<b>Total</b>
<b>Médicament étudié</b>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A+B</i>
<b>Autres médicaments</b>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>C+D</i>
<b>Total</b>	<i>A+C</i>	<i>B+D</i>	<i>A+B+C+D</i>

Tableau 4 : Tableau de contingence utilisé dans les analyses de disproportionnalité

Source : HAUBEN M., BATE A., *Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data*, *Drug Discov. Today*, 2009 < <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.12.012> >

Plusieurs auteurs ont cherché à comparer les différents outils de mesure de disproportionnalité. Ces outils se divisent en deux groupes principaux : ceux qui reposent sur une approche fréquentiste, et ceux qui reposent sur une approche bayésienne. Les

statistiques fréquentistes, ou classiques, utilisent uniquement les informations fournies par le tableau de deux cases sur deux construit à partir des données recueillies. Les deux principaux outils utilisés dans l'approche fréquentiste sont le ROR (*Reporting Odds Ratio*) et le PRR (*Proportional Reporting Ratio*). L'utilisation du ROR ou du PRR est souvent complétée par une évaluation de la précision des résultats obtenus au moyen d'un calcul d'intervalle de confiance ou d'un test du  $\chi^2$ . À titre d'exemple, le ROR est utilisé par le Centre Lareb aux Pays-Bas et le PRR par la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* au Royaume-Uni [63], [64], [65].

La méthode bayésienne, quant à elle, repose sur l'hypothèse qu'étant donné le caractère clairsemé des données, les artefacts de déclaration et les variables parasites, et à condition de prendre en compte les fluctuations aléatoires, la plupart des effets indésirables ne sont pas déclarés à une fréquence plus élevée qu'attendue. La mise en œuvre de l'approche bayésienne repose sur deux étapes primordiales. La première est la détermination d'un tableau de deux cases sur deux et d'un rapport observé/attendu qualifié de nul et qui correspondent aux attentes *a priori* déterminées à partir des caractéristiques observées sur l'ensemble des déclarations. La seconde étape consiste à créer un tableau composite pondéré à partir du tableau nul et des tableaux observés, l'incorporation du tableau nul permettant de réduire l'impact des rapports observé/attendu issu de tableaux qui se basent sur de faibles quantités de données et qui pourraient fausser l'analyse. Cette diminution de l'importance de certains résultats est appelée rétrécissement bayésien. Les principaux outils utilisés dans l'approche bayésienne sont l'IC (*Information Component*), l'EBGM (*Empirical Bayesian Geometrical Mean*), et le BCPNN (*Bayesian Confidence Propagation Neural Network*). L'IC est par exemple utilisé par l'OMS et l'EBGM par la FDA. De la même manière que dans l'approche fréquentiste, un calcul d'intervalle de confiance ou un test du  $\chi^2$  est généralement utilisé pour évaluer la précision des résultats fournis par le ou les outils statistiques utilisés [63], [64], [65].

Bien que l'approche fréquentiste et l'approche bayésienne présentent des différences, elles fournissent des résultats similaires selon un article de BATE et EVANS publié en 2009, en particulier s'il existe au moins trois déclarations concernant un couple effet indésirable/médicament. Pour eux, le rétrécissement bayésien permet d'obtenir des résultats plus précis et d'éviter des associations erronées lorsqu'il y a peu de données disponibles, mais les méthodes fréquentistes possèdent le double avantage d'être plus simples à mettre en œuvre et plus faciles à comprendre [64]. En 2013, SAKAEDA *et al.* ont comparé les résultats donnés par quatre algorithmes d'exploration de données, à savoir ROR, PRR, IC et EBGM (soit deux fréquentistes et deux bayésiens), concernant les associations entre l'aspirine, le clopidogrel et la warfarine et des effets indésirables à type d'hématémèse, d'hématochésie,

d'hématome, d'hémorragie, et de mélena. C'est avec le ROR qu'il y a eu le plus grand nombre de signaux détectés, et avec l'EBGM qu'il y a eu le moins. Cette différence du nombre de signaux détectés pourrait s'expliquer par un plus grand nombre de faux positifs avec le ROR, ou au contraire par une plus faible capacité de détection de signaux avec l'EBGM. Une étude similaire réalisée par CHEN *et al.* en 2008 et comparant le ROR, le PRR, l'IC et le GPS (*Gamma-Poisson Shrinker*, un autre algorithme bayésien) en utilisant les données du *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) conclut à une supériorité du ROR en termes de sensibilité et de capacité à détecter précocement un signal [64], [65], [66].

Un autre facteur susceptible d'influencer les résultats d'une analyse de disproportionnalité est la façon dont sont désignés les effets indésirables. Le système MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) est une terminologie médicale internationale souvent utilisée à cette fin. Ce système est divisé en cinq niveaux, du plus général au plus précis : *System Organ Class* (SOC), *High Level Group Term* (HLGT), *Higher Level Term* (HLT), *Preferred Term* (PT) et *Lowest Level Term* (LLT). Le système est complété par les *Standardized MedDRA Queries* (SMQ), des ensembles prédéterminés de PT regroupés pour correspondre chacun à un thème important de pharmacovigilance. Elles ont été développées pour faciliter la récupération de données codées selon le système MedDRA dans le cadre de l'étude des problèmes de sécurité du médicament, tant en pharmacovigilance qu'en recherche clinique. Les SMQ renferment des termes étroits et/ou des termes larges. Les termes étroits sont ceux qui ont une forte probabilité de correspondre à la pathologie d'intérêt. Les termes larges sont ceux qui correspondent à la pathologie d'intérêt mais sans en être spécifiques. Par exemple, dans la SMQ *Lactic acidosis*, le terme *Blood lactic acid increased* est considéré comme étroit alors que le terme *Acidosis* est considéré comme large puisqu'il existe d'autres formes d'acidose. Il est possible d'effectuer une recherche en utilisant l'ensemble des termes d'une SMQ ou en se limitant aux termes étroits (on peut alors parler de SMQ étroite). En 2009 PEARSON *et al.* ont tenté de déterminer l'influence du choix d'un niveau donné de la hiérarchie MedDRA sur les résultats obtenus en exploration de données en pharmacovigilance et ont pour ce faire comparé les résultats obtenus dans le FAERS avec le niveau HLT, le niveau PT et les SMQ dites étroites. Il ressort de cette étude que le niveau HLT et les SMQ étroites permettent de détecter davantage d'effets indésirables qui n'ont pas encore été associés aux médicaments étudiés que le niveau PT. Cependant les auteurs insistent sur le fait qu'en raison du caractère moins précis des HLT et des SMQ, il est ensuite nécessaire d'examiner les différents PT qui les composent afin de s'assurer de la pertinence des résultats [67], [68].

L'étude cas/non-cas est une des méthodes d'exploration de données les plus fréquentes en pharmacovigilance, utilisant comme outil statistique le ROR et constituant une variante des études cas/témoins réalisées en épidémiologie. Le calcul de ROR permet de déterminer si un

effet indésirable auquel on s'intéresse peut être imputé à un médicament donné (ou à une famille de médicaments). Il utilise le tableau de contingence évoqué précédemment, dans lequel les notifications où l'effet indésirable étudié est mentionné, tant pour le médicament suspect que pour les médicaments témoins (soit les cases *A* et *C* du Tableau 4), constituent les cas, toutes les autres notifications pour ces médicaments mentionnant d'autres effets indésirables (les cases *B* et *D*) constituant les non-cas (ce terme est préféré à celui de témoin puisque toutes les données concernent des patients ayant été exposés à au moins un médicament et ayant subi au moins un effet indésirable). Le ROR et son intervalle de confiance à 95% (IC95%) se calculent selon les formules suivantes (où *A*, *B*, *C* et *D* sont tirés du Tableau 4) :

$$ROR=(A/C)/(B/D)=AD/BC$$

$$IC95\%=ROR \times e^{\pm 1,96 \sqrt{[(1/A)+(1/B)+(1/C)+(1/D)]}}$$

Un ROR strictement supérieur à 1 traduit une disproportionnalité, c'est-à-dire le fait que la proportion de cas est plus élevée avec le médicament suspect qu'avec les médicaments témoins. Cette disproportionnalité correspond à un signal de pharmacovigilance, une relation de causalité possible entre le médicament suspect et l'effet indésirable qui nécessite d'être étudiée et confirmée [69], [70].

Les résultats de la première étude cas/non-cas réalisée (bien qu'elle ne soit pas désignée ainsi) furent publiés par ROBERT et ROZA en 1983. Il s'agissait d'une étude portant sur l'implication de l'acide valproïque (un antiépileptique) dans la survenue d'anomalies congénitales à partir des données du Registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA). Les auteurs avaient comparé l'exposition à l'acide valproïque chez les mères de nouveaux-nés atteints de *spina bifida*, de cardiopathies congénitales et de fentes labiopalatines et chez celles d'enfants atteints d'autres anomalies congénitales. Il en était ressorti une plus forte exposition à l'acide valproïque dans le premier groupe, un résultat en faveur d'une tératogénicité de ce principe actif qui fut confirmée par des études ultérieures [69], [71].

La deuxième étude cas/non-cas menée (et qualifiée par ses auteurs d'étude cas/témoins emboîtés) fut décrite en 1992 par STRICKER et TIJSSEN. Elle consistait à explorer les liens potentiels entre céfaclor (un antibiotique de la famille des bêtalactamines, plus précisément du groupe des céphalosporines de première génération) et maladie sérique à partir des données de Vigibase. Dans cette étude, les auteurs avaient choisi comme médicaments témoins l'amoxicilline et la céfalexine en raison de leur appartenance à la même famille des bêtalactamines, de leurs modes d'administration identiques et de leurs indications thérapeutiques comparables à ceux du céfaclor, l'idée étant que le médicament étudié et les médicaments témoins aient un profil d'effets indésirables présumé similaire, à l'exception de

l'effet indésirable étudié. Les cas correspondaient aux effets indésirables déclarés pour chacun des trois médicaments et répertoriés par le mot-clé « maladie sérique » ainsi que ceux citant les mots-clés « arthropathie », « arthrite », « arthrose » ou « arthrite sévère » (des symptômes de la maladie sérique). Les non-cas correspondaient eux à tous les autres effets indésirables déclarés pour le céfador, l'amoxicilline ou la céfalexine. L'analyse portait sur une période de vingt ans allant de 1968 à 1987 et fut limitée aux données provenant des cinq pays ayant rapporté le plus d'effets indésirables pour le céfador (les États-Unis, le Royaume-Uni, la Suède, le Canada et l'Allemagne). Celles provenant des autres pays furent jugées trop peu nombreuses pour que leur étude fût pertinente. Pour estimer le risque de maladie sérique en cas d'administration de céfador, les auteurs avaient utilisé ce qu'ils appelaient un « *odds ratio* des déclarations d'événements indésirables ». Les résultats obtenus, présentés avec un intervalle de confiance à 95%, suggéraient fortement une fréquence plus élevée de maladies sériques en cas d'administration de céfador qu'en cas d'administration d'amoxicilline ou de céfalexine [72].

STRICKER et TIJSSEN expliquaient que l'utilisation d'une base de données de pharmacovigilance comme source des cas et des témoins ou non-cas repose sur la théorie selon laquelle l'ensemble des déclarations d'effets indésirables sur une période donnée correspond à un échantillon des différents effets indésirables auxquels les patients ont été confrontés au cours de cette période, échantillon dans lequel les effets indésirables liés à chaque médicament sont rapportés dans des proportions similaires à ceux rapportés pour les autres médicaments [72].

Nous terminerons ces généralités par quelques mots sur les avantages et les inconvénients des études cas/non-cas et des analyses de disproportionnalité en général. Elles ont en leur faveur leur facilité de mise en œuvre et leur faible coût ainsi que leur efficacité dans la détection précoce de signaux à investiguer. En outre, elles permettent d'étudier des effets indésirables rares voire très rares et s'appliquent à une population théoriquement représentative des utilisateurs de médicaments. Enfin, l'existence de standards internationaux permet de réaliser des études à une échelle également internationale. Leur principale limite réside dans la sous-notification des effets indésirables, puisqu'on estime en effet que seuls 5 à 10% d'entre eux sont déclarés. Elles ne permettent de plus pas de mesurer l'incidence réelle des effets indésirables, ni le niveau du risque par rapport aux non-exposés. Pour finir, elles rencontrent comme toutes les méthodes statistiques des problèmes de sensibilité et de spécificité générant des faux positifs et des faux négatifs [70].



### III.2. Objectif et méthode

L'objectif de l'étude était d'identifier les médicaments les plus fréquemment déclarés dans la survenue d'une HTAP chez des patients adultes et d'évaluer si les médicaments identifiés étaient déjà connus dans la littérature.

Les données que nous avons utilisées proviennent de VigiBase, la base de données internationale d'effets indésirables des médicaments de l'OMS. Créée en 1968 et gérée depuis 1978 par l'*Uppsala Monitoring Centre* (UMC) en Suède, elle regroupe plus de quinze millions de notifications d'effets indésirables envoyés par cent-vingt-sept pays membres du *World Health Organization Programme for International Drug Monitoring* (données d'avril 2017). Dans VigiBase, les effets indésirables suspectés sont codés en utilisant le système MedDRA et le système WHO-ART (*World Health Organization Adverse Reaction Terminology*, le seul système utilisé par VigiBase jusqu'à l'ajout de MedDRA en 2008), et les médicaments en utilisant le WHODrug Global (le dictionnaire de médicaments standardisé de l'UMC) qui permet de classer et de rechercher les médicaments en fonction de la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) [73].

Afin d'évaluer les médicaments suspectés d'être associés à la survenue d'une HTAP chez l'adulte, nous nous sommes intéressés aux déclarations d'effets indésirables survenus chez des patients âgés de 18 ans ou plus et enregistrées dans VigiBase au cours de la période allant de janvier 1967 à juin 2016. Nous avons exclu toutes les déclarations qui mentionnaient comme suspect un médicament utilisé dans le traitement de l'HTAP (époprosténol, iloprost, tréprostiniil, sélexipag, ambrisentan, bosentan, macitentan, sitaxentan, sildénafil, tadalafil, riociguat, anticoagulants anti-vitamine K, diurétiques (furosémide, spironolactone), inhibiteurs calciques (diltiazem, amlodipine, nifédipine), digitaliques, antiarythmiques) afin d'éviter un biais de compétition (ces médicaments étant souvent mentionnés dans les cas d'HTAP puisqu'ils sont utilisés dans son traitement, leur poids statistique risque de rendre indétectable d'autres signaux). Ont été également exclues les déclarations ne mentionnant pas l'âge du patient.

Pour la détection des signaux, chaque enregistrement a été considéré comme une unité d'analyse, selon la manière de faire habituelle de l'UMC. On appelle enregistrement l'association d'un médicament donné avec un effet indésirable donné. À titre d'exemple, une déclaration d'effet indésirable qui mentionne deux médicaments suspects pour un effet indésirable équivaut à deux enregistrements, et une autre qui mentionne deux médicaments pour deux effets équivaut à quatre enregistrements.

Dans notre étude, les cas correspondent aux enregistrements mentionnant au moins un des PT contenus dans la SMQ étroite « *Pulmonary hypertension* », et les non-cas correspondant

à tous les enregistrements ne mentionnant pas au moins un de ces PT. L'association de chaque médicament suspect à l'HTAP est évaluée en calculant le ROR et son intervalle de confiance à 95% (IC95%), selon les formules déjà mentionnées précédemment (où A, B, C et D sont tirés du Tableau 5 suivant) :

	Cas : HTAP	Non-Cas : Autres effets indésirables	Total
Médicament étudié	A	B	A+B
Autres médicaments	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

Tableau 5 : Tableau de contingence de notre étude cas/non-cas

$$ROR=(A/C)/(B/D)=AD/BC$$

$$IC95\%=ROR \times e^{\pm 1,96 \sqrt{[(1/A)+(1/B)+(1/C)+(1/D)]}}$$

La fenfluramine est utilisée comme témoin positif et le paracétamol est utilisé comme témoin négatif, défini *a priori* comme non-associé à l'HTAP. L'utilisation de témoins positifs et négatifs peut permettre de détecter la présence de biais dans une étude. Les témoins positifs sont des médicaments connus pour causer l'effet indésirable étudié alors que les témoins négatifs sont connus pour n'avoir aucune association avec cet effet indésirable. Un témoin positif associé à un résultat significatif et un témoin négatif associé à un résultat non-significatif permettent d'envisager que les résultats de l'étude sont peu susceptibles d'être biaisés, à condition toutefois d'être certain que les témoins sont eux-mêmes vierges de l'influence de tout biais [70].

Nous avons interprété les résultats en considérant comme significatifs les ROR strictement supérieurs à 1, calculés à partir d'au moins trois cas d'HTAP pour le médicament suspect, et dont l'intervalle de confiance est lui aussi strictement supérieur à 1. Plus la valeur du ROR est élevée, plus le signal détecté est important. Grossièrement on peut considérer que le risque de développer une HTAP est ROR fois plus élevé avec le médicament suspect qu'avec les autres médicaments.

Lorsque le calcul de ROR a fourni un résultat significatif pour un médicament, nous avons étendu le calcul à l'ensemble de sa classe pharmacologique. Nous avons également calculé le ROR des médicaments cités dans la revue de la littérature précédemment présentée afin de voir si les quelques cas rapportés sont confirmés par des signaux.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Excel.

Nous avons utilisé PubMed, le moteur de recherche de données bibliographiques relatives à la médecine et à la biologie développé par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) américain, comme source d'information pour vérifier si le couple HTAP-médicament d'intérêt détecté significativement est mentionné dans la littérature.

### III.3. Résultats

Sur la période de notre étude, parmi 8 428 862 déclarations d'effet indésirable enregistrées dans VigiBase, 12 824 concernent une HTAP, soit 0,15% des déclarations. 80,5% de ces déclarations proviennent du continent américain, en particulier des États-Unis qui sont à eux seuls à l'origine de 10 146 déclarations d'HTAP. Le reste des cas provient par ordre décroissant d'Europe (15,8% des déclarations d'HTAP), d'Asie (2,4%), d'Océanie (1,2%) et d'Afrique (0,1%). Les patients sont en majorité des femmes (63,80%) et sont âgés en moyenne de 59±16 ans, le plus jeune ayant 18 ans et le plus âgé 99 ans. Le tableau suivant indique la répartition des cas d'HTAP par continent et par pays (pour chaque continent, seuls sont indiqués les pays ayant déclarés le plus de cas d'HTAP) ainsi que la part que représentent les cas d'HTAP parmi l'ensemble des effets indésirables déclarés dans chaque continent. L'Annexe 2.1. reprend les autres informations concernant les données de l'étude, notamment celles concernant l'âge et le sexe des patients, mais aussi l'issue déclarée pour les cas d'HTAP.

Pays	Total des déclarations	Déclarations d'HTAP HTAP reports (% du total des déclarations par pays)	% des déclarations d'HTAP
<b>Total</b>	<b>8 428 862</b>	<b>12 824 (0,15%)</b>	<b>100%</b>
<b>Afrique</b>	<b>75 595</b>	<b>15 (0,02%)</b>	<b>0,1%</b>
Afrique du Sud	21 359	12	
<b>Amérique</b>	<b>3 704 058</b>	<b>10 320 (0,28%)</b>	<b>80,5%</b>
États-Unis	3 294 479	10 146	
Canada	228 725	156	
<b>Asie</b>	<b>1 805 793</b>	<b>314 (0,02%)</b>	<b>2,4%</b>
Japon	185 093	255	
Corée du Sud	488 656	30	
Turquie	16 012	16	
<b>Europe</b>	<b>2 537 557</b>	<b>2 022 (0,08%)</b>	<b>15,8%</b>
Allemagne	383 359	876	
France	475 273	351	
Royaume-Uni	531 041	247	
Espagne	220 081	80	
<b>Océanie</b>	<b>305 859</b>	<b>153 (0,05 %)</b>	<b>1,2%</b>
Australie	237 885	137	
Nouvelle-Zélande	67 926	16	

Tableau 6 : Répartition par pays des cas d'HTAP et de l'ensemble des déclarations d'effet indésirable

Treize classes médicamenteuses figurent parmi les résultats de notre étude. Il s'agit des médicaments contre l'obésité à action centrale (anorexigènes et assimilés), des coxibs, des glitazones (seules ou en association), des ITK, des bisphosphonates, des estrogènes (et des associations à base d'éthinylestradiol), des interférons, des anthracyclines, des ISRS, des analogues de la pyrimidine, des anticorps monoclonaux, des dérivés de l'ergot de seigle (répartis en fonction de leurs indications dans différents groupes de la classification ATC qui se recoupent en partie : les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la prolactine, les antimigraineux, les vasodilatateurs périphériques) et des agonistes dopaminergiques (représentés en partie par des dérivés de l'ergot de seigle).

Les dix médicaments dont le ROR est le plus élevé sont tous des médicaments anorexigènes, à savoir l'aminorex (16 535,75 [IC95% : 6 085,84 – 44 929,01]), le cloforex (281,33 [IC95% : 72,74 – 1 088,06]), le benfluorex (204,99 [IC95% : 187,68 – 223,89]), le clobenzorex (192,11 [IC95% : 124,06 – 297,48]), le méfénorex (164,11 [IC95% : 46,30 – 581,61]), l'association fenfluramine-phentermine (131,31 [IC95% : 50,26 – 343,05]), la chlorphentermine (125,04 [IC95% : 42,92 – 364,33]), la fenfluramine (90,02 [IC95% : 83,76 – 96,75]), la phentermine (76,68 [IC95% : 71,39 – 82,36]) et la dexfenfluramine (68,55 [IC95% : 63,00 – 74,59]).

Si on exclut les anorexigènes et assimilés, les dix médicaments au ROR le plus élevé sont le pergolide (27,30 [IC95% : 20,99 – 35,53]), le dasatinib (19,80 [IC95% : 17,34 – 22,60]), l'acide pamidronique (18,26 [IC95% : 15,18 – 21,98]), la cabergoline (16,73 [IC95% : 12,27 – 22,82]), du rofécoxib (11,73 [IC95% : 10,89 – 12,63]), l'association diénogestrel-éthinylestradiol (9,68 [IC95% : 5,47 – 17,13]), le méthysergide (8,73 [IC95% : 4,34 – 17,53]), la dihydroergotamine (8,24 [IC95% : 4,66 – 14,57]), l'association éthinylestradiol-étonogestrel (7,84 [IC95% : 6,39 – 9,63]) et le ponatinib (7,61 [IC95% : 4,72 – 12,29]), soit quatre dérivés de l'ergot de seigle, deux ITK, deux associations éthinylestradiol-progestatif, un bisphosphonate et un coxib.

Un classement des familles de médicaments dans l'ordre décroissant du ROR qui leur est associé donne en premier les anti-obésité à action centrale hors benfluorex (42,05 [IC95% : 39,86 – 44,37]), suivis avec des valeurs bien moindres par les coxibs (5,89 [IC95% : 5,49 – 6,32]), les glitazones (4,99 [IC95% : 4,57 – 5,45]), les dérivés de l'ergot de seigle (5,28 [IC95% : 3,97 – 7,02] pour les inhibiteurs de la prolactine, 4,18 [IC95% : 2,88 – 6,07] pour les antimigraineux et 3,95 [IC95% : 2,41 – 6,45] pour les vasodilatateurs périphériques), les agonistes dopaminergiques (3,58 [IC95% : 2,97 – 4,31]), les bisphosphonates (2,81 [IC95% : 2,50 – 3,14]), les anthracyclines (2,56 [IC95% : 2,24 – 2,94]), les ITK (2,29 [IC95% : 2,09 – 2,51]), les estrogènes et les associations éthinylestradiol-progestatif (2,05 [IC95% : 1,83 – 2,29]), les interférons (1,28 [IC95% : 1,14 – 1,44]), les anticorps monoclonaux (1,27 [IC95% : 1,10 – 1,48]), et enfin par les analogues de la pyrimidine (1,17 [IC95% : 1,01 – 1,35]).

Il n'y a aucune classe dont l'ensemble des médicaments soient associés à un ROR significatif. Concernant les ISRS, aucun d'entre eux n'a un ROR significatif, pas plus que la famille considérée de manière globale. Le mazindol, le méthylphénidate, le millepertuis, la phenformine, la phénylpropanolamine, le diazoxide, l'octréotide, le placlitaxel et le tramadol, intégrés dans l'étude cas/non-cas à l'issue de notre revue de la littérature sont également tous associés à un ROR non-significatif. En revanche, le léflunomide (2,00 [IC95% : 1,39 – 2,88]) et le thalidomide (2,09 [IC95% : 1,67 – 2,62]), intégrés dans l'étude pour la même raison, sont eux associés à un ROR significatif. Enfin, 17 cas d'HTAP ont été déclarés avec le paracétamol, notre témoin négatif, et le calcul du ROR a fourni un résultat non-significatif.

L'ensemble des résultats évoqués précédemment figure de manière plus exhaustive dans l'Annexe 2.2.

### III.4. Discussion

Nous commencerons par dire un mot des quelques médicaments isolés abordés dans notre revue de la littérature et qui sont associés à un résultat non-significatif dans notre étude cas/non-cas, à savoir le mazindol, le méthylphénidate, le millepertuis, la phenformine, la phénylpropanolamine, le diazoxide, l'octréotide, le placlitaxel et le tramadol. Il est possible que les cas décrits dans la littérature soient erronés, soit parce que le médicament incriminé n'est pas le vrai responsable de l'HTAP décrite, soit parce que la pathologie observée a été confondue avec l'HTAP [18], [35], [36], [37], [38], [47], [50], [52], [55], [56], [58], [62]. En effet, tous ces cas ont en commun leur caractère incertain, dû à un manque de données, à la présence d'autres facteurs de risques connus de développer une HTAP ou encore à l'éventualité d'une comorbidité de symptomatologie plus ou moins similaire. Toutefois, notre étude à elle seule ne saurait suffire à balayer entièrement les soupçons que les cas décrits dans la littérature font peser sur ces médicaments.

Au cours des paragraphes qui suivent, nous commenterons les résultats significatifs obtenus en les comparant à la littérature existante et en considérant chaque famille médicamenteuse de façon globale. Parmi ces résultats, certains confirment des notions déjà connues. C'est ainsi sans surprise qu'on observe que les anorexigènes sont les médicaments les plus associés à l'HTAP, tant en termes de nombre de cas qu'en termes de valeur de ROR. On retrouve de même un ROR significatif associé à la plupart des dérivés de l'ergot de seigle. Parfois, les résultats statistiques obtenus apportent cependant quelques nuances aux informations retrouvées dans la littérature. C'est le cas pour les interférons puisque dans notre étude, si les interférons alfa sont associés à un ROR significatif, ce n'est pas le cas des interférons bêta, pourtant également mentionnés dans la littérature. À l'inverse, un ROR

significatif est obtenu pour les interférons gamma beaucoup moins associés à l'HTAP dans la littérature [22], [23], [24].

Certains résultats de notre étude sont plus surprenants et vont à l'opposé des notions retrouvées dans la littérature. Nos calculs désignent en effet comme suspects des médicaments et des familles médicamenteuses qui ne sont pas mentionnés dans la littérature comme étant à l'origine de cas d'HTAP mais sont au contraire envisagés dans le traitement de cette pathologie. C'est le cas des glitazones ou thiazolidinediones, des médicaments employés dans le traitement du diabète de type 2 qui agissent en stimulant les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes de type gamma (PPAR $\gamma$  pour *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*). Ces récepteurs, qui ont pour ligands endogènes divers lipides dont l'acide linoléique, sont des facteurs de transcription de gènes et sont impliqués dans la différenciation et la croissance cellulaire, l'inflammation, l'apoptose et l'angiogénèse. En France, seules deux glitazones étaient commercialisées : la rosiglitazone et la pioglitazone. La première a été retirée du marché en 2010 car elle exposait les patients à des risques d'insuffisance cardiaque et de complications cardiaques ischémiques, et la seconde l'a été l'année suivante en raison d'une faible augmentation du risque de cancer de la vessie [74], [75], [76], [77]. Des études ayant d'une part fait état d'une diminution de l'expression des PPAR $\gamma$  dans les poumons des patients souffrant d'HTAP, et d'autre part d'une augmentation de la sécrétion endothéliale de monoxyde d'azote liée à la stimulation de ces récepteurs, NISBET *et al.* se sont intéressés en 2010 à l'impact de l'administration de rosiglitazone à des souris atteintes d'HTAP provoquée par hypoxie chronique. Leurs résultats montrent une prévention de l'apparition d'HTAP ou une amélioration de celle-ci chez les souris traitées. Selon les auteurs, la rosiglitazone diminuerait la formation de dérivés réactifs de l'oxygène dans les poumons des souris (cette formation résultant de l'activation de la NADPH oxydase (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase) déclenchée par l'état d'hypoxie chronique). La rosiglitazone réduirait également l'activation des récepteurs bêta du PDGF dont l'expression est augmentée dans les poumons des patients atteints d'HTAP [74]. Également en 2010, SUTLIFF *et al.* ont dressé un bilan des arguments en faveur de l'utilisation des médicaments ciblant les PPAR $\gamma$  dans le traitement de l'HTAP. Selon eux, ces récepteurs pourraient réguler de nombreux facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'HTAP. En plus de leur implication dans la sécrétion de monoxyde d'azote et la régulation du fonctionnement de la NADPH oxydase et des récepteurs du PDGF mentionnés par NISBET *et al.*, les PPAR $\gamma$  pourraient moduler la production de prostanoïdes, diminuer l'expression des récepteurs de l'endothéline et atténuer les effets de leur activation, inhiber l'expression de gènes pro-inflammatoires, favoriser la multiplication, la migration et la survie des cellules progénitrices endothéliales qui pourraient rectifier les dysfonctions de l'endothélium vasculaire

pulmonaire observées dans l'HTAP, et enfin limiter le remodelage vasculaire pulmonaire en agissant sur les métalloprotéinases matricielles [75]. Il faut néanmoins noter qu'à l'heure actuelle aucune étude clinique sur l'être humain n'est venue confirmer ces hypothèses qui reposent pour l'instant uniquement sur des données obtenues sur des modèles animaux.

Les anthracyclines et leurs dérivés, des médicaments utilisés dans les chimiothérapies anticancéreuses, sont également désignées comme facteur de risque d'HTAP par notre étude alors qu'elles sont envisagées comme traitement de cette maladie dans la littérature. SUZUKI *et al.* ont ainsi publié en 2016 un article concernant leurs recherches de molécules capables de provoquer la mort des cellules vasculaires pulmonaires et pouvant être utilisées pour détruire les lésions qui se forment dans les artères pulmonaires au cours du développement de l'HTAP. Ils se sont intéressés à la daunorubicine, la plus ancienne des anthracyclines, après qu'ils ont montré *in vitro* sa capacité à induire l'apoptose des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires humaines. Les auteurs ont observé une diminution de l'épaisseur des parois artérielles pulmonaires associée à une augmentation de l'apoptose des cellules musculaires lisses chez des rats atteints d'HTAP provoquée par hypoxie chronique. Ces effets n'ont pas été observés chez les rats témoins, suggérant que seules les artères remodelées sont sensibles à la daunorubicine. Leurs études sur des cultures de cellules leur ont par ailleurs permis de montrer que si la daunorubicine induit également la mort des cardiomyocytes, cette toxicité s'exerce par une voie différente de celle sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, impliquant la protéine p53. De plus, la pifithrine- $\alpha$ , un inhibiteur de p53, empêche la daunorubicine d'exercer sa toxicité cardiaque sans limiter son action sur les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires. L'administration de daunorubicine associée à une molécule cardioprotectrice paraît donc pour SUZUKI *et al.* une piste de recherche intéressante pour de futurs traitements de l'HTAP qui permettrait de lutter contre le remodelage vasculaire pulmonaire sans effet toxique sur le cœur souvent d'ores et déjà affaibli des patients [78]. Toutefois, comme dans le cas des glitazones, la recherche sur ce sujet semble être actuellement limitée aux expérimentations animales et aux tests *in vitro*.

Pour en terminer avec ceux des résultats de notre étude cas/non-cas qui semblent inédits ou en opposition avec l'opinion répandue dans la littérature, il nous faut dire un mot des bisphosphonates. Si la famille dans son ensemble et trois de ses représentants (les acides alendronique, pamidronique et zoledronique) sont d'après nos résultats susceptibles d'induire une HTAP, puisque associés à un ROR significatif, la littérature nous est apparue muette quant à leur association éventuelle avec cette pathologie, que ce soit en tant que possible inducteur ou en tant que traitement potentiel. Il s'agit peut-être d'un nouveau signal de pharmacovigilance, qui nécessiterait que chaque cas soit étudié de manière plus approfondie.

Parmi les médicaments et les familles médicamenteuses mis en cause par notre étude, il en est d'autres au sujet desquels les informations retrouvées dans la littérature sont plus ou moins contradictoires. C'est le cas des coxibs, un sous-groupe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui inhibent spécifiquement la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), une enzyme responsable de la synthèse de plusieurs prostanoides. En 2002, une étude réalisée par RAKOTONIAINA *et al.* a montré la capacité du célécoxib à lutter contre le développement de l'HTAP et de l'hypertrophie ventriculaire droite induites par la monocrotaline chez le rat. Cependant, en 2010, une autre étude menée par FREDENBURGH *et al.* a montré que l'inhibition de la COX-2 chez des souris atteintes d'HTAP induite par hypoxie chronique augmentait le remodelage vasculaire, probablement en raison d'une diminution de la synthèse de prostacycline et de prostaglandine E<sub>2</sub>, ainsi que le dépôt de plaquettes et la formation de thromboses dans les artères pulmonaires. Ces deux mécanismes contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et donc au développement de l'HTAP. Selon les auteurs de cette seconde étude, les résultats contradictoires obtenus par RAKOTONIAINA *et al.* s'expliqueraient d'une part par le choix d'un modèle différent d'HTAP, et d'autre part par une action antinéoplasique du célécoxib non-liée à son action sur la COX-2, mais plutôt à l'inhibition d'autres cibles telles que l'anhydrase carbonique, la PDPK1 (*3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase 1*) ou la SERCA (*Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase*). FREDENBURGH *et al.* concluent que malgré l'intérêt de l'approche antiproliférative dans le développement de nouveaux traitements de l'HTAP, l'utilisation des coxibs est à éviter en raison des effets néfastes découlant de l'inhibition de la COX-2 [79], [80].

Un autre cas qui divise les opinions est celui des estrogènes. Dans notre étude, plusieurs associations à base d'éthynilestradiol obtiennent un ROR significatif, mais dans la littérature plusieurs auteurs font état de ce qu'ils appellent le paradoxe des estrogènes dans l'HTAP : bien que la maladie touche davantage les femmes, de nombreuses études sur l'animal et quelques données cliniques chez l'être humain suggèrent un pouvoir protecteur des estrogènes face à l'HTAP. Ainsi, en 2010, TOFOVIC souligne que l'estradiol possède un effet vasodilatateur connu au niveau pulmonaire, dans un premier temps en augmentant la libération de prostacycline et la production de monoxyde d'azote par des mécanismes non-génomiques, et dans un second temps en augmentant l'activité de l'oxyde nitrique synthase (une enzyme responsable de la synthèse du monoxyde d'azote) *via* ses récepteurs nucléaires ER $\alpha$  et ER $\beta$  (*Estrogen Receptors  $\alpha$  et  $\beta$* ) qui agissent comme facteurs de transcription. Il rappelle également que les estrogènes ont montré un rôle protecteur dans le développement de l'HTAP chez l'animal en cas d'induction de la pathologie par hypoxie chronique aussi bien que par monocrotaline qui sont les deux modèles d'HTAP les plus employés. Cependant, il remarque que dans d'autres modèles expérimentaux, où les atteintes vasculaires sont plus

proches de celles retrouvée dans l'HTAP chez l'être humain (caractérisée par des altérations importantes de l'endothélium alors que dans les modèles de l'hypoxie chronique et de la monocrotaline on observe plutôt une augmentation de l'épaisseur de la media des artères pulmonaires), les rats femelles développent une HTAP plus sévère que les mâles et que l'administration d'estradiol n'a d'effet ni préventif ni thérapeutique, alors que l'ovariectomie retarde l'apparition de la maladie. Il en conclut que les modèles classiques d'étude de l'HTAP ne sont peut-être pas adaptés à celle des estrogènes dans cette pathologie. TOFOVIC souligne que les données chez l'être humain sont également contradictoires puisque des observations semblent indiquer un rôle protecteur des estrogènes chez les populations vivant en haute altitude et chez les patients atteints de sclérodémie systémique, alors que les formes familiales d'HTAP chez les femmes impliquent souvent une perturbation du métabolisme des estrogènes comme par exemple en cas de mutation de *BMPR2*. Après avoir détaillé ce métabolisme, il émet l'hypothèse que le paradoxe des estrogènes dans l'HTAP pourrait s'expliquer par l'influence de l'équilibre entre l'estradiol et ses métabolites sur l'homéostasie vasculaire pulmonaire. Selon lui, le 2-méthoxyestradiol antagoniserait les effets mitogéniques, angiogéniques et antiapoptotiques de l'estradiol. Ces effets sont positifs lorsque l'endothélium est dans son état normal quiescent, mais s'ils ne sont pas contrebalancés par le 2-méthoxyestradiol, ils favorisent l'apparition et le développement de l'HTAP. C'est ce qui se produirait lorsque la production de l'estradiol en 2-méthoxyestradiol est réduite par l'hypoxie, l'inflammation, des facteurs environnementaux ou génétiques, ou encore des médicaments [81]. En 2012, UMAR *et al.* dressent un bilan similaire des données contradictoires concernant les liens entre les estrogènes et l'HTAP mais remettent en cause l'hypothèse de TOFOVIC sur l'importance du rôle du 2-méthoxyestradiol. Ils font en effet remarquer qu'il a été observé que l'estradiol conserve sa capacité à lutter contre l'aggravation de l'HTAP en présence d'un inhibiteur de COMT (catéchol-O-méthyltransférase), l'enzyme responsable de la conversion de l'estradiol en 2-méthoxyestradiol. Selon eux, l'explication du paradoxe des estrogènes résiderait plutôt dans les propriétés différentes des récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ . C'est par les seconds que s'exprimeraient les propriétés antifibrotiques, antihypertrophiques et vasodilatatrices des estrogènes au niveau cardiopulmonaire. Ils possèdent également des propriétés antiprolifératives alors que les ER $\alpha$  exercent une activité proliférative sur certains tissus et dans certains cancers. Pour UMAR *et al.*, il serait nécessaire de poursuivre les recherches sur les rôles différents des deux groupes de récepteurs des estrogènes et l'utilisation d'agonistes spécifiques des ER $\beta$  pourrait être envisagée dans le traitement de l'HTAP [82].

Parmi les familles de médicaments associées à un ROR significatif dans notre étude cas/non-cas et dont la littérature nuance l'implication dans l'HTAP, ces réserves concernent parfois des

variations intermoléculaires. C'est le cas des ITK, que nous avons déjà abordé dans notre revue de la littérature [26], [27], [28]. C'est aussi celui des anticorps monoclonaux, ce qui n'est guère étonnant étant donné que chacun d'entre eux possède une cible thérapeutique précise, qui lui est propre ou parfois commune avec quelques autres membres de la classe. Les différences parfois importantes entre leurs cibles expliquent les différences qui peuvent être tout aussi importantes entre leurs effets. Nous avons déjà mentionné dans notre revue de la littérature le bévacizumab suspecté d'être à l'origine de cas d'HTAP. Nous y faisons aussi état d'un unique cas d'HTAP sous rituximab, mais notre étude semble remettre en cause son lien avec la maladie, puisqu'il y est associé à un ROR non-significatif [59], [60]. HENNIGAN *et al.* ont même rapporté en 2008 le cas d'un patient ayant présenté un début d'HTAP associé à un lupus érythémateux disséminé et dont l'état s'est amélioré de manière importante après un traitement par rituximab [83].

Pour terminer la comparaison de nos résultats à la littérature, nous parlerons des médicaments pour lesquels notre étude cas/non-cas a mis en évidence des cas d'HTAP qui sont connus dans la littérature pour être associés à des formes proches d'HTP, mais dont le lien avec l'HTAP est soit inconnu à l'heure actuelle, soit encore mal compris et sujet à débat. Nous avons déjà parlé dans notre revue de la littérature des ISRS associés à des cas d'HTPPNN mais dont la responsabilité dans la survenue de cas d'HTAP est remise en cause par des études contradictoires [42], [43], [44], [45]. Le fait que dans notre propre étude aucun d'entre eux ne soit associé à un ROR significatif malgré 203 cas déclarés contribue à contester leur lien avec l'HTAP. Il nous faut ici parler également de la cytarabine et de la gemcitabine, deux analogues de la pyrimidine utilisés dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses. Si, contrairement aux ISRS, elles sont toutes deux associées à un ROR significatif qui les désigne comme une cause potentielle d'HTAP, la littérature ne se fait guère l'écho de ce lien. Ainsi, un unique cas d'HTP associé à l'utilisation de la gemcitabine a été décrit en 2013 par CASADEI GARDINI *et al.*, associé à une hyperperméabilité capillaire. Les symptômes à type de dyspnée, d'orthopnée et de toux se manifestent une première fois sept jours après la fin d'une série de cycles de chimiothérapie à base de gemcitabine chez une patiente âgée de 65 ans et traitée pour un cancer du pancréas, puis une seconde fois après réintroduction de la gemcitabine. L'examen clinique met en évidence une anasarque et une échographie transthoracique couplée au doppler révèle une HTP. Un traitement associant méthylprednisolone (un glucocorticoïde) et furosémide permet de ramener l'état de la patiente à la normale [84]. La gemcitabine et la cytarabine sont en revanche toutes les deux associées dans la littérature à la maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), une forme d'HTP proche de l'HTAP (dont elle n'est formellement distinguée dans la classification des HTP que depuis 2013, de la même façon que l'HTPPNN) caractérisée comme son nom l'indique par des atteintes veineuses

plutôt qu'artérielles qui lui valent d'être qualifiée d'HTP postcapillaire par opposition à l'HTAP dite précapillaire. Ainsi, en 2015, RANCHOUX *et al.* ont évalué les relations entre les agents de chimiothérapie et la MVOP et bien que les résultats de leur étude accusent principalement les agents alkylants, la cytarabine fait partie des médicaments suspects dans 9 des 37 cas de MVOP recensés à partir des données du Réseau Français de l'HTAP (soit 24,3% des cas) [85]. En outre, TURCO *et al.* rapportent la même année un cas de MVOP sous gemcitabine. Sept mois après l'instauration d'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie pour le traitement d'un cancer du pancréas avec métastases hépatiques, le patient commence à manifester une dyspnée d'effort accompagnée d'une hémoptysie. Les résultats des examens menés, incluant un cathétérisme cardiaque droit, indiquent une très probable MVOP (confirmer le diagnostic aurait requis une biopsie que l'état du patient ne permettait pas). Le traitement par gemcitabine est interrompu et un traitement par diurétique et héparine est mis en place, permettant de stabiliser l'état du patient mais une réelle amélioration n'est obtenue que dix-huit mois après l'arrêt de la chimiothérapie [86].

Après avoir discuté de toutes les familles médicamenteuses que les résultats de notre étude désignent comme facteurs de risque d'HTAP, il nous faut maintenant traiter des disparités constatées au sein de ces classes. Nous avons en effet fait remarquer précédemment que nous n'avons trouvé aucune famille dont l'ensemble des représentants soit associé à un ROR significatif. Dans certains cas, étendre notre suspicion à l'ensemble de la classe semble pertinent puisque seule une ou deux molécules sont associées à un résultat non-significatif et que la famille semble assez homogène dans sa composition (comme par exemple les anorexigènes ou les dérivés de l'ergot de seigle). En revanche, il paraît parfois plus prudent de considérer chaque médicament individuellement ou au moins de considérer des sous-catégories au sein des classes thérapeutiques. Nous avons déjà mentionné précédemment la grande variété de cibles et d'actions qui existe entre les différents anticorps monoclonaux. Cette remarque peut aussi s'appliquer dans une moindre mesure aux ITK dont le mode d'action général est similaire mais dont les cibles diffèrent. Le cas le plus frappant est toutefois celui des agonistes dopaminergiques. En effet, si cette classe thérapeutique prise dans son ensemble est associée à un ROR significatif, on constate que les seuls dont on peut en dire autant parmi ses représentants sont des dérivés de l'ergot de seigle. Au contraire, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine, non-dérivés de l'ergot de seigle, sont associés à un ROR non-significatif, et sont donc moins suspects d'induire des HTAP.

Nous achèverons cette discussion en abordant le sujet des biais susceptibles de fausser les études cas/non-cas en général et la nôtre en particulier. Dès 1992, STRICKER et TIJSSEN mentionnaient le risque d'un biais de déclaration, qui correspond à des déclarations d'effets indésirables plus fréquentes pour un médicament donné (une grande attention est par

exemple souvent portée aux médicaments récemment mis sur le marché avant que ne diminue l'intérêt pour la notification d'effets indésirables qui deviennent connus. Ce phénomène est appelé effet Weber), voire pour un couple effet indésirable-médicament (on parle ainsi de biais de notoriété lorsque cette augmentation du nombre de déclarations fait suite à un intérêt récent de la littérature pour ce couple ou qu'une alerte de sécurité le concernant est lancée). Pour eux, l'impact de ce biais peut être limité en travaillant à partir de données récoltées sur une longue période de temps. Ils avaient envisagé un autre biais, qu'ils qualifiaient de biais de classification et dû au caractère international de VigiBase. En effet, les déclarations d'effets indésirables des différents pays ne proviennent pas des mêmes sources (professionnels de santé, laboratoires pharmaceutiques...) et ne sont pas réalisées selon les mêmes modalités (déclaration spontanée, déclaration obligatoire...). Cependant, dans leur étude portant sur le couple maladie sérique/céfaclor, refaire les calculs pays par pays ne modifiait que légèrement les résultats finaux [72].

Les études cas/non-cas sont également sujettes à d'autres biais, dont le biais d'information et le biais de sélection. Le biais d'information peut impliquer des erreurs présentes dans les notifications, comme par exemple des erreurs de diagnostic ou l'utilisation de termes cliniques imprécis. Le sujet de notre étude, l'HTAP, est susceptible de causer ce genre de biais, en raison d'une part de son diagnostic compliqué, mais aussi d'autre part en raison de sa classification et de sa nomenclature encore flottantes à l'heure actuelle. Ainsi, des cas d'HTPPNN ou de MVOP déclarés avant 2013 ont probablement été assimilés à des cas d'HTAP puisqu'elles étaient jusqu'alors considérées comme de simples variations de cette pathologie. Une autre forme de biais d'information peut survenir en cas de mauvais codage des associations de médicaments suspects au moyen du système ATC. Il est parfaitement envisageable qu'un certain nombre des cas imputés dans notre étude à la fenfluramine d'une part et à la phentermine d'autre part, soient en fait survenus sous l'association fréquemment utilisée fenfluramine-phentermine, ce qui rend plus ou moins fiable une évaluation du degré de risque de l'une des deux molécules par rapport à l'autre en se basant sur les valeurs des ROR. Le biais de sélection, quant à lui, intervient dans les situations où le médicament suspect est administré à des personnes plus à risque d'être touchées par l'effet indésirable d'intérêt. Ce biais peut se manifester entre autres par ce que l'on désigne par l'expression anglaise *channeling bias*, qu'on pourrait traduire par biais de canalisation, et qui correspond à une situation de prescription différentielle (par exemple on prescrit aux personnes à risque d'insuffisance rénale du paracétamol de préférence aux AINS connus pour leur néphrotoxicité). Dans le cadre de notre étude, un *channeling bias* pourrait constituer une hypothèse d'explication de la présence des bisphosphonates parmi les médicaments à risque d'induire une HTAP. La principale indication de ces médicaments étant la prévention de

l'ostéoporose post-ménopausique, on trouve très probablement une majorité de femmes parmi les personnes qui y sont exposées. Or, l'épidémiologie de l'HTAP montre que les femmes sont davantage touchées que les hommes par cette maladie. Il pourrait donc y avoir davantage de personnes souffrant d'HTAP parmi les personnes traitées par bisphosphonates que dans la population générale simplement parce que ces personnes sont majoritairement des femmes. Néanmoins, cette simple supposition non-vérfiée (ce qui pourrait nécessiter par exemple de refaire les calculs de ROR avec uniquement les femmes d'une part et uniquement les hommes d'autre part) ne permet pas en l'état de rayer les bisphosphonates de la liste des médicaments suspects. La même hypothèse pourrait être formulée pour les contraceptifs à base d'estrogènes puisque l'utilisation d'une méthode de contraception est très fortement recommandée aux femmes atteintes d'HTAP, mais comme nous l'avons déjà mentionné dans notre première partie, cette méthode est déconseillée en raison de risques de thromboses et d'interactions médicamenteuses [70].

Nous concluons cette étude cas/non-cas en disant qu'elle nous dépeint un portrait de l'HTAP d'origine médicamenteuse parfois en contradiction avec la littérature lorsque des médicaments fortement suspectés de pouvoir induire une HTAP sont associés à un ROR non-significatif, et parfois inattendu lorsqu'elle pointe des médicaments jusqu'alors jamais suspectés, voire dont l'utilisation est envisagée dans le traitement de l'HTAP. Ces derniers résultats sont sans doute les plus importants, puisqu'ils peuvent constituer de nouveaux signaux de pharmacovigilance qui appellent à des investigations plus poussées.



## Conclusion

---

Nous avons pu voir que l'HTAP est une pathologie rare et grave pour laquelle il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif, dont la définition même est encore parfois floue, sur laquelle nos connaissances en termes de physiopathologie demeurent hypothétiques et lacunaires, et dont le diagnostic est compliqué et requiert l'utilisation de techniques invasives. Pour toutes ces raisons, réduire l'incidence de l'HTAP en luttant contre son étiologie médicamenteuse paraît d'autant plus important. Mais nos connaissances dans ce domaine ne sont là encore que parcellaires et trop souvent discutables. S'il est largement admis que les anorexigènes sont susceptibles d'induire des HTAP, c'est à peu près la seule certitude dont on dispose en la matière. Notre revue de la littérature a montré que les soupçons qui pèsent sur un médicament ou une famille médicamenteuse ne reposent fréquemment que sur une poignée de cas cliniques et que lors même que des études de plus grande ampleur existent, leurs résultats sont souvent en demi-teinte et ne permettent pas d'affirmer catégoriquement la responsabilité des médicaments suspects, quand elles ne la remettent pas complètement en cause.

Notre propre étude cas/non-cas semble parfois confirmer les soupçons trouvés dans la littérature, parfois aller à leur rencontre. Ainsi, outre les anorexigènes, nos résultats confirment les soupçons qui pèsent sur les dérivés de l'ergot de seigle et, malgré quelques nuances, sur les interférons. Une surveillance de ceux d'entre ces médicaments qui sont toujours sur le marché à l'heure actuelle paraît donc judicieuse pour lutter contre l'HTAP d'origine médicamenteuse. Des études supplémentaires demeurent nécessaires pour confirmer ou infirmer la responsabilité des coxibs, des estrogènes, des ITK et des anticorps monoclonaux, et, notamment dans le cas des deux dernières de ces familles, pour préciser quels en sont les membres susceptibles d'induire des HTAP, et quels sont ceux qui ne le sont pas. Enfin, si les ISRS, la cytarabine et la gemcitabine semblent être associées à des formes voisines d'HTP plutôt qu'à l'HTAP et que leur cas ne rentre donc pas vraiment dans le cadre de cette thèse, leur implication dans l'HTPPNN pour les premiers et la MVOP pour les seconds mérite d'être confirmée et pourrait également justifier une surveillance plus étroite de ces médicaments.

Notre étude fournit enfin des résultats totalement inattendus, en mettant en cause des médicaments sur l'implication desquels dans l'HTAP la littérature nous a semblé muette, tels les bisphosphonates, voire des médicaments dont on envisage l'utilisation dans le traitement de cette maladie, tels les anthracyclines et les glitazones. Ces résultats sont sans doute les plus intéressants de tous puisqu'ils peuvent correspondre à de nouveaux signaux de pharmacovigilance, susceptibles d'ouvrir de nouvelles pistes d'investigations concernant l'HTAP d'origine médicamenteuse.



## Références bibliographiques

---

- [1] « Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) | Centre régional de pharmacovigilance de Limoges ». Disponible sur : < <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/node/16> > (consulté le 16 octobre 2017)
- [2] *De la pharmacovigilance à la gestion des risques – From pharmacovigilance to risk management plans - 13075.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13075.pdf> > (consulté le 15 mai 2017)
- [3] MICHAEL. *La pharmacovigilance dans le monde* [En ligne]. *Cent. Régional Pharmacovigil. Nord-Pas--Calais*. 1 juillet 2014. Disponible sur : < <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/> > (consulté le 16 octobre 2017)
- [4] « WHO | Pulmonary hypertension ». In : *WHO* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < [http://www.who.int/respiratory/other/Pulmonary\\_hypertension/en/](http://www.who.int/respiratory/other/Pulmonary_hypertension/en/) > (consulté le 4 octobre 2016)
- [5] *PNDS HTAP Decembre 2007 Vu Doc - pnds\_htap\_decembre\_2007\_vu\_doc.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_htap\\_decembre\\_2007\\_vu\\_doc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_htap_decembre_2007_vu_doc.pdf) > (consulté le 5 octobre 2016)
- [6] SEFERIAN A., SIMONNEAU G. « Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification ». *Presse Médicale* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 43, n°9, p. 935-944. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.005> >
- [7] LADOR F., BEGHETTI M., ROCHAT T. « Détection et traitement précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire ». In : *Rev. Médicale Suisse* [En ligne]. 2009. Disponible sur : < <http://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-226/Detection-et-traitement-precoce-de-l-hypertension-arterielle-pulmonaire> > (consulté le 4 octobre 2016)
- [8] THENAPPAN T., RYAN J. J., ARCHER S. L. « Evolving Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [En ligne]. 15 octobre 2012. Vol. 186, n°8, p. 707-709. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1266ED> >
- [9] HUERTAS A., TU L., GAMBARYAN N., GIRERD B., PERROS F., MONTANI D., FABRE D., FADEL E., EDDAHIBI S., COHEN-KAMINSKY S., GUIGNABERT C., HUMBERT M. « Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. 1 octobre 2012. Vol. 40, n°4, p. 895-904. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1183/09031936.00159911> >
- [10] MONTANI D., GUIGNABERT C., PERROS F., HUMBERT M. « Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire : des progrès et des attentes ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 29, n°8, p. 950-952. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.08.006> >
- [11] EDDAHIBI S., ADNOT S. « Sérotonine et hypertension artérielle pulmonaire - EM|consulte ». 2006. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/rmr/article/146284> > (consulté le 4 octobre 2016)
- [12] LAUNAY J.-M., HERVÉ P., CALLEBERT J., MALLAT Z., COLLET C., DOLY S., BELMER A., DIAZ S. L., HATIA S., CÔTÉ F., HUMBERT M., MAROTEAUX L. « Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors are required for bone-marrow contribution to pulmonary arterial hypertension ».

*Blood* [En ligne]. 16 février 2012. Vol. 119, n°7, p. 1772-1780. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358374> >

[13] HASSOUN P. M. « Inflammation in pulmonary arterial hypertension: is it time to quell the fire? ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. 1 mars 2014. Vol. 43, n°3, p. 685-688. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1183/09031936.00006014> >

[14] *Fiche Avis nouveau médicament - synthese\_davis\_reevaluation\_htap.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/synthese\\_davis\\_reevaluation\\_htap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/synthese_davis_reevaluation_htap.pdf) > (consulté le 4 octobre 2016)

[15] « eVIDAL ». Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html;jsessionid=7B84317BC51623792E7F4EB0EF1311CD> > (consulté le 7 novembre 2016)

[16] « Haute Autorité de Santé - OPSUMIT (macitentan), antagonistes des récepteurs de l'endothéline ». 2015. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2583127/fr/opsumit-macitentan-antagonistes-des-recepteurs-de-l-endothelina](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2583127/fr/opsumit-macitentan-antagonistes-des-recepteurs-de-l-endothelina) > (consulté le 7 novembre 2016)

[17] *Opsumit, INN-Macitentan - WC500160899.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf) > (consulté le 7 novembre 2016)

[18] MONTANI D., SEFERIAN A., SAVALE L., SIMONNEAU G., HUMBERT M. « Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak ». *Eur. Respir. Rev.* [En ligne]. 1 septembre 2013. Vol. 22, n°129, p. 244-250. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1183/09059180.00003313> >

[19] *Benfluorex\_Donnees-pharmacologiques.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/content/download/29421/387796/version/4/file/Benfluorex\\_Donnees-pharmacologiques.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/29421/387796/version/4/file/Benfluorex_Donnees-pharmacologiques.pdf) > (consulté le 14 novembre 2016)

[20] « Anorexigènes et risque d'hypertension artérielle pulmonaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2006. Disponible sur : < <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Anorexigenes-et-risque-d-hypertension-arterielle-pulmonaire> > (consulté le 16 novembre 2016)

[21] « Benfluorex (Médiator) : bilan du suivi de pharmacovigilance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2016. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Benfluorex-Mediator-bilan-du-suivi-de-pharmacovigilance-Point-d-Information> > (consulté le 8 novembre 2017)

[22] DHILLON S., KAKER A., DOSANJH A., JAPRA D., VANTHIEL D. H. « Irreversible Pulmonary Hypertension Associated with the use of Interferon Alpha for Chronic Hepatitis C ». *Dig. Dis. Sci.* [En ligne]. juin 2010. Vol. 55, n°6, p. 1785-1790. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1220-7> >

[23] GIBBONS E., PROMISLOW S., DAVIES R., CHANDY G., STEWART D., CONTRERAS-DOMINGUEZ V., PUGLIESE C., DUNNE R., MIELNICZUK L. « Reversible pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis ». *Can. Respir. J. J. Can. Thorac. Soc.* 2015. Vol. 22, n°5, p. 263-265.



- [24]SAVALE L., SATTLER C., GÜNTHER S., MONTANI D., CHAUMAIS M.-C., PERRIN S., JAÏS X., SEFERIAN A., JOVAN R., BULIFON S., PARENT F., SIMONNEAU G., HUMBERT M., SITBON O. « Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. 1 décembre 2014. Vol. 44, n°6, p. 1627-1634. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1183/09031936.00057914> >
- [25] *Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology - 14557.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf> > (consulté le 6 décembre 2016)
- [26]ABE K., TOBA M., ALZOUBI A., KOUBSKY K., ITO M., OTA H., GAIRHE S., GERTHOFFER W. T., FAGAN K. A., MCMURTRY I. F., OKA M. « Tyrosine Kinase Inhibitors Are Potent Acute Pulmonary Vasodilators in Rats ». *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 45, n°4, p. 804-808. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0371OC> >
- [27]DUMITRESCU D., SECK C., FREYHAUS H. TEN, GERHARDT F., ERDMANN E., ROSENKRANZ S. « Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. 1 juillet 2011. Vol. 38, n°1, p. 218-220. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1183/09031936.00154210> >
- [28] *Tyrosine Kinase Inhibitors in Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Edged Sword?* [En ligne]. Disponible sur : < [https://www.researchgate.net/profile/David\\_Montani/publication/256612000\\_Tyrosine\\_Kinase\\_Inhibitors\\_in\\_Pulmonary\\_Arterial\\_Hypertension\\_A\\_Double-Edge\\_Sword/links/00b7d523b1b604f346000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/David_Montani/publication/256612000_Tyrosine_Kinase_Inhibitors_in_Pulmonary_Arterial_Hypertension_A_Double-Edge_Sword/links/00b7d523b1b604f346000000.pdf) > (consulté le 1 décembre 2016)
- [29]YOUNIS T. H. « Reversible pulmonary hypertension and thalidomide therapy for multiple myeloma ». *Br. J. Haematol.* [En ligne]. 1 avril 2003. Vol. 121, n°1, p. 191-192. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04245\\_2.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04245_2.x) >
- [30]ANTONIOLI E., NOZZOLI C., GIANFALDONI G., MANNELLI F., ROSSI S., BETTI S., BERNARDESCHI P., FIORENTINI G., BOSI A. « Pulmonary hypertension related to thalidomide therapy in refractory multiple myeloma ». *Ann. Oncol.* [En ligne]. 11 janvier 2005. Vol. 16, n°11, p. 1849-1850. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi357> >
- [31] *Hipertension pulmonar en paciente con talidomida* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/545.pdf> > (consulté le 15 novembre 2016)
- [32]LAFARAS C., MANDALA E., VERROU E., PLATOGIANNIS D., BARBETAKIS N., BISCHINIOTIS T., ZERVAS K. « Non-thromboembolic pulmonary hypertension in multiple myeloma, after thalidomide treatment: A pilot study ». *Ann. Oncol.* [En ligne]. 1 octobre 2008. Vol. 19, n°10, p. 1765-1769. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn287> >
- [33]BANG W.-D., KIM J.-Y., YU H.-T., CHO S.-S., JANG J.-Y., OH C.-M., JOUNG B., CHANG H.-J. « Pulmonary Hypertension Associated with Use of Phentermine ». *Yonsei Med. J.* [En ligne]. 1 novembre 2010. Vol. 51, n°6, p. 971-973. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.971> >
- [34] *Resumé du rapport de synthèse n° 8 - Diminex (mazindol) 2 mg, comprime secable - 454cc695d186209fed6205db3ef73540.pdf* [En ligne]. Disponible sur : <

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/454cc695d186209fed6205db3ef73540.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/454cc695d186209fed6205db3ef73540.pdf) > (consulté le 10 février 2017)

- [35] HAGIWARA M., TSUCHIDA A., HYAKKOKU M., NISHIZATO K., ASAI T., NOZAWA Y., TSUCHIHASHI K., SHIMAMOTO K. « Delayed Onset of Pulmonary Hypertension Associated With an Appetite Suppressant, Mazindol ». *Jpn. Circ. J.* [En ligne]. 2000. Vol. 64, n°3, p. 218-221. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1253/jcj.64.218> >
- [36] *Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (ritalin) tablets - 1-s2.0-S0046817772800546-main.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/S0046817772800546/1-s2.0-S0046817772800546-main.pdf?\\_tid=5fe1a4a0-0275-11e7-8eb2-00000aacb361&acdnat=1488809060\\_5513513d0a1b4e3edc7de510a36f12c1](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/S0046817772800546/1-s2.0-S0046817772800546-main.pdf?_tid=5fe1a4a0-0275-11e7-8eb2-00000aacb361&acdnat=1488809060_5513513d0a1b4e3edc7de510a36f12c1) > (consulté le 6 mars 2017)
- [37] KARAMAN M. G., ATALAY F., TUFAN A. E., ERDOGAN A. « Pulmonary Arterial Hypertension in an Adolescent Treated with Methylphenidate ». 2010. Disponible sur : < <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/cap.2009.0095> > (consulté le 14 novembre 2016)
- [38] *Méthylphénidate : des cas d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.prescrire.org/Fr/2BC4071406FE75F10366BA0EFD9EEE86/Download.aspx> > (consulté le 8 mars 2017)
- [39] *Commission nationale de pharmacovigilance - 22/11/2011 - 2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf) > (consulté le 14 novembre 2016)
- [40] HARO-ESTARRIOL M., SABATER-TALAVERANO G., RODRÍGUEZ-JEREZ F., OBRADOR-LAGARES A., GENÍS-BATLLE D., SENDRA-SALILLAS S. « Derrame pleural e hipertensión pulmonar en un paciente con enfermedad de Parkinson en tratamiento con cabergolina ». *Arch. Bronconeumol.* [En ligne]. 1 février 2009. Vol. 45, n°2, p. 100-102. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2008.01.003> >
- [41] EVRARD F., DUPUIS M., MULLER T., JACQUERYE P. « Hypertension artérielle pulmonaire isolée et pergolide ». *Rev. Neurol. (Paris)* [En ligne]. mars 2008. Vol. 164, n°3, p. 278-279. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2007.09.005> >
- [42] CHAMBERS C. D., HERNANDEZ-DIAZ S., VAN MARTER L. J., WERLER M. M., LOUIK C., JONES K. L., MITCHELL A. A. « Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 9 février 2006. Vol. 354, n°6, p. 579-587. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052744> >
- [43] HUYBRECHTS K. F., BATEMAN B. T., PALMSTEN K., DESAI R. J., PATORNO E., GOPALAKRISHNAN C., LEVIN R., MOGUN H., HERNANDEZ-DIAZ S. « Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn ». *JAMA* [En ligne]. 2 juin 2015. Vol. 313, n°21, p. 2142-2151. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5605> >
- [44] SADOUGHI A., ROBERTS K. E., PRESTON I. R., LAI G. P., MCCOLLISTER D. H., FARBER H. W., HILL N. S. « Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and

Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension ». *Chest* [En ligne]. août 2013. Vol. 144, n°2, p. 531-541. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1378/chest.12-2081> >

- [45] *The Use of Antidepressants and the Risk of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension - 2014 The Use of Antidepressants and the Risk of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://intranet.santa.lt/thesaurus/no\\_crawl/PLAUTINE%20HYPERTENZIJA/2014%20The%20Use%20of%20Antidepressants%20and%20the%20Risk%20of%20Idiopathic%20Pulmonary%20Arterial%20Hypertension.pdf](http://intranet.santa.lt/thesaurus/no_crawl/PLAUTINE%20HYPERTENZIJA/2014%20The%20Use%20of%20Antidepressants%20and%20the%20Risk%20of%20Idiopathic%20Pulmonary%20Arterial%20Hypertension.pdf) > (consulté le 21 novembre 2016)
- [46] BRUNETON J., POUPON E. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris : Tec & Doc, 2016. ISBN : 978-2-7430-2165-8.
- [47] *Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: An American experience* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.aamr.org.ar/secciones/circulacion\\_pulmonar/biblioteca\\_en\\_hipertension\\_pulmonar\\_en\\_pdf/registros\\_hipertension\\_pulmonar/registro\\_sophia\\_2006.pdf](http://www.aamr.org.ar/secciones/circulacion_pulmonar/biblioteca_en_hipertension_pulmonar_en_pdf/registros_hipertension_pulmonar/registro_sophia_2006.pdf) > (consulté le 14 novembre 2016)
- [48] « Produits contenant de la phénylpropanolamine et risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2000. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Produits-contenant-de-la-phenylpropanolamine-et-risque-d-accident-vasculaire-cerebral-hemorragique> > (consulté le 14 novembre 2016)
- [49] « Spécialités à base de phénylpropanolamine : prescription obligatoire et non renouvelable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». 2001. Disponible sur : < <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Specialites-a-base-de-phenylpropanolamine-prescription-obligatoire-et-non-renouvelable> > (consulté le 14 novembre 2016)
- [50] BARST R. J., ABENHAIM L. « Fatal pulmonary arterial hypertension associated with phenylpropanolamine exposure ». *Heart* [En ligne]. juillet 2004. Vol. 90, n°7, p. e42. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.036491> >
- [51] *Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. A report of six cases. - pdfaccess.ashx* [En ligne]. Disponible sur : < <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2034443&PDFSource=13> > (consulté le 15 novembre 2016)
- [52] *Development of Pulmonary Hypertension in an Infant Treated With Diazoxide for Hyperinsulinism, a Case Report and literature Review* [En ligne]. Disponible sur : < <http://article.sciencepublishinggroup.com/pdf/10.11648.j.ajp.20150101.11.pdf> > (consulté le 6 mars 2017)
- [53] MARTINEZ-TABOADA V. M., RODRIGUEZ-VALVERDE V., GONZALEZ-VILCHEZ F., ARMIJO J. A. « Pulmonary hypertension in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide ». 2004. Disponible sur : < <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/43/11/1451.long> > (consulté le 15 novembre 2016)
- [54] ALVAREZ P. A., SAAD A. K., FLAGEL S., MAZZOCCHI O., BLANCO M. V. « Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: a case

report ». *Cardiovasc. Toxicol.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 12, n°2, p. 180-183. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12012-012-9153-3> >

- [55]AREVALO R. P., BULLABH P., KRAUSS A. N., AULD P. A. M., SPIGLAND N. « Octreotide-induced hypoxemia and pulmonary hypertension in premature neonates ». *J. Pediatr. Surg.* [En ligne]. février 2003. Vol. 38, n°2, p. 251-253. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1053/jpsu.2003.50056> >
- [56]CHERIFI S., HERMANS P., WIT S. D., CANTINIEAUX B., CLUMECK N. « Acute pulmonary hypertension following paclitaxel in a patient with AIDS-related primary effusion lymphoma ». *Clin. Microbiol. Infect.* [En ligne]. 1 mai 2001. Vol. 7, n°5, p. 277-278. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00243.x> >
- [57]PUBCHEM. « PHENFORMIN | C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub> - PubChem ». Disponible sur : < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenformin> > (consulté le 2 mars 2017)
- [58]FAHLÉN M., BERGMAN H., HELDER G., RYDÉN L., WALLENTIN I., ZETTERGREN L. « Phenformin and pulmonary hypertension. » *Br. Heart J.* août 1973. Vol. 35, n°8, p. 824-828.
- [59]MONTRONE D., CORREALE M., FRANZESE M. G., IEVA R., DI BIASE M., CAPALBO S. F. « Pulmonary arterial hypertension in a chronic lymphocytic leukemia patient in treatment with rituximab : Journal of Cardiovascular Medicine ». In : *LWW* [En ligne]. 2015. Disponible sur : < [http://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2015/01001/Pulmonary\\_arterial\\_hypertension\\_in\\_a\\_chronic.27.aspx](http://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2015/01001/Pulmonary_arterial_hypertension_in_a_chronic.27.aspx) > (consulté le 11 février 2017)
- [60]LIOTTA M., ROSE P. G., ESCOBAR P. F. « Pulmonary hypertension in two patients treated with bevacizumab for recurrent ovarian cancer ». *Gynecol. Oncol.* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 115, n°2, p. 308-309. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.003> >
- [61]GARRETT P. M. « Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction ». *Anaesth. Intensive Care.* août 2004. Vol. 32, n°4, p. 575-577.
- [62]*Hypertension artérielle pulmonaire au décours d'une intoxication aiguë au tramadol* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.toxicologie-clinique.org/stc2009/poster/lardeur.pdf> > (consulté le 23 janvier 2017)
- [63]HAUBEN M., BATE A. « Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data ». *Drug Discov. Today* [En ligne]. avril 2009. Vol. 14, n°7-8, p. 343-357. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.12.012> >
- [64]BATE A., EVANS S. J. W. « Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting ». *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* [En ligne]. juin 2009. Vol. 18, n°6, p. 427-436. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/pds.1742> >
- [65]SAKAEDA T., TAMON A., KADOYAMA K., OKUNO Y. « Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System ». *Int. J. Med. Sci.* [En ligne]. 25 avril 2013. Vol. 10, n°7, p. 796-803. Disponible sur : < <https://doi.org/10.7150/ijms.6048> >
- [66]CHEN Y., GUO J. J., STEINBUCH M., LIN X., BUNCHEER C. R., PATEL N. C. « Comparison of Sensitivity and Timing of Early Signal Detection of Four Frequently Used Signal Detection Methods ». *Pharm. Med.* [En ligne]. 1 novembre 2008. Vol. 22, n°6, p. 359-365. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/BF03256733> >

- [67] « Standardised MedDRA Queries | MedDRA ». Disponible sur : < <https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries> > (consulté le 8 novembre 2017)
- [68] PEARSON R. K., HAUBEN M., GOLDSMITH D. I., GOULD A. L., MADIGAN D., O'HARA D. J., REISINGER S. J., HOCHBERG A. M. « Influence of the MedDRA® hierarchy on pharmacovigilance data mining results ». *Int. J. Med. Inf.* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 78, n°12, p. e97-e103. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2009.01.001> >
- [69] MONTASTRUC J.-L., SOMMET A., BAGHERI H., LAPEYRE-MESTRE M. « Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 72, n°6, p. 905-908. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x> >
- [70] FAILLIE J.-L. *Les études cas-non cas : principes, méthodes, biais, interprétations ; 3ème séminaire des CRPV et des CEIPA*. juin 2017.
- [71] *Valproate and Birth Defects* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/S0140673683906566/1-s2.0-S0140673683906566-main.pdf?\\_tid=02669e10-3967-11e7-b3fb-00000aacb35f&acdnat=1494850204\\_abadd60b6e9a072ec3eeee426018a112](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/S0140673683906566/1-s2.0-S0140673683906566-main.pdf?_tid=02669e10-3967-11e7-b3fb-00000aacb35f&acdnat=1494850204_abadd60b6e9a072ec3eeee426018a112) > (consulté le 15 mai 2017)
- [72] *Serum Sickness-like Reactions to Cefaclor* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/089543569290158J/1-s2.0-089543569290158J-main.pdf?\\_tid=0d8d60e2-1867-11e7-a4cb-00000aab0f01&acdnat=1491221834\\_cb05c21531f10a14addfb29eaa8dc7d7](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/089543569290158J/1-s2.0-089543569290158J-main.pdf?_tid=0d8d60e2-1867-11e7-a4cb-00000aab0f01&acdnat=1491221834_cb05c21531f10a14addfb29eaa8dc7d7) > (consulté le 3 avril 2017)
- [73] « UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use ». 2017. Disponible sur : < <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/> > (consulté le 15 septembre 2017)
- [74] NISBET R. E., BLAND J. M., KLEINHENZ D. J., MITCHELL P. O., WALP E. R., SUTLIFF R. L., HART C. M. « Rosiglitazone Attenuates Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in a Mouse Model ». *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 42, n°4, p. 482-490. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0132OC> >
- [75] SUTLIFF R. L., KANG B.-Y., HART C. M. « PPAR $\gamma$  as a potential therapeutic target in pulmonary hypertension ». *Ther. Adv. Respir. Dis.* [En ligne]. juin 2010. Vol. 4, n°3, p. 143-160. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/1753465809369619> >
- [76] *Questions/Réponses Suspension de l'AMM des médicaments antidiabétiques contenant de la rosiglitazone (Avandia, Avandamet et Avaglim)* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0738efb960ad1e805df9e1b0566fd343.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0738efb960ad1e805df9e1b0566fd343.pdf) > (consulté le 29 septembre 2017)
- [77] *Questions/Réponses Suspension de l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos, Competact)* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2d510f04f60fa53421a89300cf4074a0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2d510f04f60fa53421a89300cf4074a0.pdf) > (consulté le 29 septembre 2017)
- [78] SUZUKI Y. J., IBRAHIM Y. F., SHULTS N. V. « Apoptosis-based therapy to treat pulmonary arterial hypertension ». *J. Rare Dis. Res. Treat.* 2016. Vol. 1, n°2, p. 17-24.



- [79] RAKOTONIAINA Z., GUERARD P., LIRUSSI F., ROCHETTE L., DUMAS M., GOIRAND F., BARDOU M. « Celecoxib but not the combination of celecoxib+atorvastatin prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat ». *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* [En ligne]. septembre 2008. Vol. 378, n°3, p. 241-251. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00210-008-0298-3> >
- [80] FREDENBURGH L. E., MA J., PERRELLA M. A. « COX-2 inhibition and hypoxia-induced pulmonary hypertension: effects on pulmonary vascular remodeling and contractility ». *Trends Cardiovasc. Med.* [En ligne]. février 2009. Vol. 19, n°2, p. 31-37. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2009.04.003> >
- [81] TOFOVIC S. P. « Estrogens and development of pulmonary hypertension - Interaction of estradiol metabolism and pulmonary vascular disease ». *J. Cardiovasc. Pharmacol.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 56, n°6, p. 696-708. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181f9ea8d> >
- [82] UMAR S., RABINOVITCH M., EGHBALI M. « Estrogen Paradox in Pulmonary Hypertension ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [En ligne]. 15 juillet 2012. Vol. 186, n°2, p. 125-131. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0058PP> >
- [83] HENNIGAN S., CHANNICK R. N., SILVERMAN G. J. « Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report ». *Lupus* [En ligne]. août 2008. Vol. 17, n°8, p. 754-756. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/0961203307087610> >
- [84] CASADEI GARDINI A., AQUILINA M., OBOLDI D., LUCCHESI A., CARLONI S., TENTI E., BURGIO M. A., AMADORI D., FRASSINETI G. L. « Separate episodes of capillary leak syndrome and pulmonary hypertension after adjuvant gemcitabine and three years later after nab-paclitaxel for metastatic disease ». *BMC Cancer* [En ligne]. 12 novembre 2013. Vol. 13, p. 542. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-542> >
- [85] RANCHOUX B., GÜNTHER S., QUARCK R., CHAUMAIS M.-C., DORFMÜLLER P., ANTIGNY F., DUMAS S. J., RAYMOND N., LAU E., SAVALE L., JAÏS X., SITBON O., SIMONNEAU G., STENMARK K., COHEN-KAMINSKY S., HUMBERT M., MONTANI D., PERROS F. « Chemotherapy-Induced Pulmonary Hypertension ». *Am. J. Pathol.* [En ligne]. 1 février 2015. Vol. 185, n°2, p. 356-371. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021> >
- [86] TURCO C., JARY M., KIM S., MOLTENIS M., DEGANO B., MANZONI P., NGUYEN T., GENET B., RABIER M.-B. V., HEYD B., BORG C. « Gemcitabine-Induced Pulmonary Toxicity: A Case Report of Pulmonary Veno-Occlusive Disease ». *Clin. Med. Insights Oncol.* [En ligne]. 1 septembre 2015. Vol. 9, p. 75-79. Disponible sur : < <https://doi.org/10.4137/CMO.S26537> >



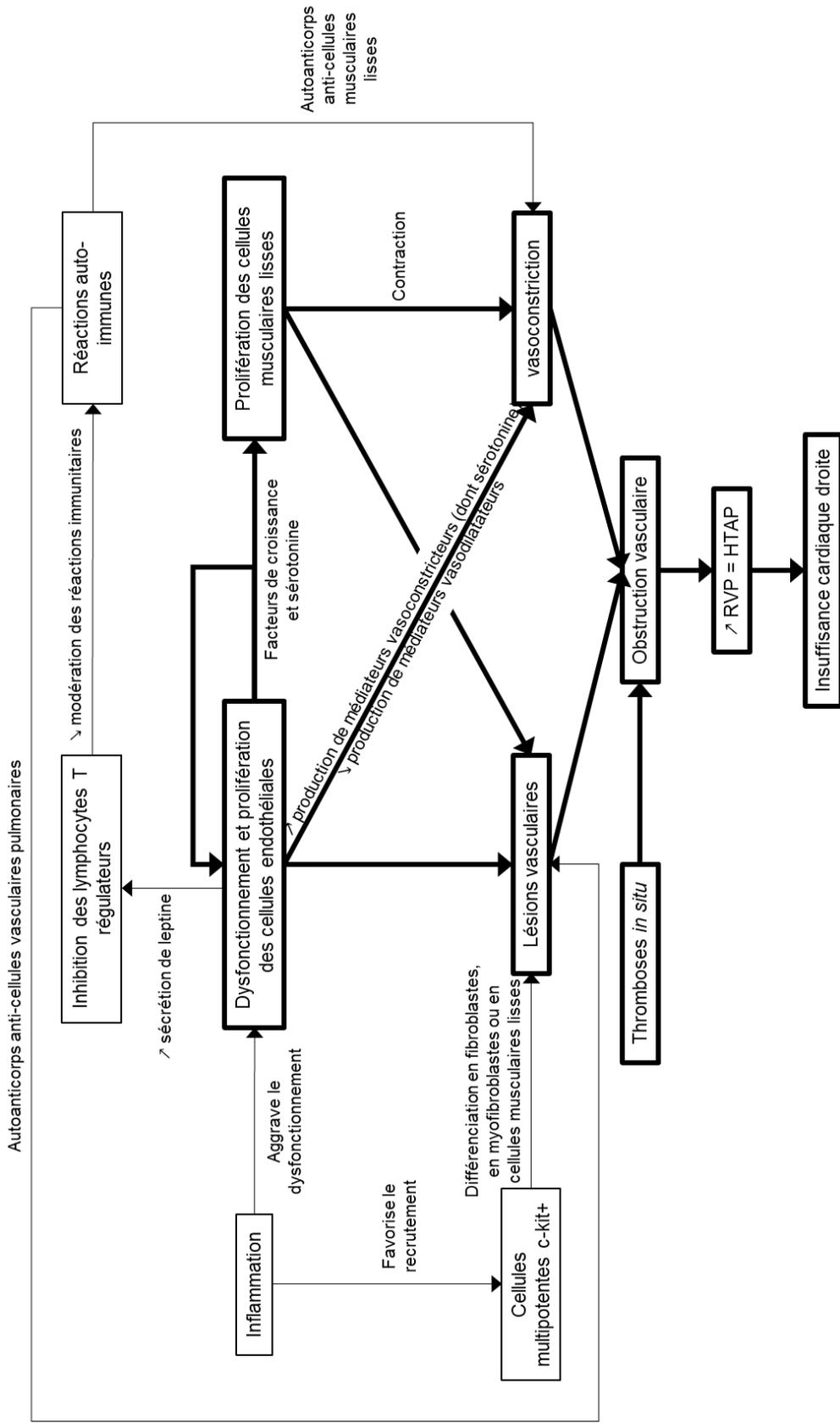
## Annexes

---

Annexe 1. Mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	81
Annexe 2. Étude cas/non-cas à partir de VigiBase .....	82
Annexe 2.1. Données de l'étude.....	82
Annexe 2.2. Résultats de l'étude .....	83



# Annexe 1. Mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire



## Annexe 2. Étude cas/non-cas à partir de VigiBase

### Annexe 2.1. Données de l'étude

Âge moyen	59,14		
Écart-Type	16,19		
Âge médian	61		
Âge minimum	18		
Âge maximum	99		
Premier quartile	48		
Troisième quartile	72		

	N	%
Sexe féminin	8 184	63,8%
Sexe masculin	4 550	35,5%
Sexe inconnu	90	0,7%
<b>Total</b>	<b>12 824</b>	<b>100,0%</b>

Tableau 2 : Informations concernant l'âge et le sexe des patients atteints d'HTAP

	N	%
Décès	1 865	14,6%
Pas de rétablissement/pas de résolution	886	6,9%
Rétablissement/résolution	842	6,6%
Rétablissement/résolution avec séquelles	318	2,5%
Rétablissement/résolution en cours	379	3,0%
Inconnu	8 534	66,5%
<b>Total</b>	<b>12 824</b>	<b>100,0%</b>

Tableau 3 : Répartition des cas d'HTAP selon les conséquences de l'effet indésirable

	N	%
Pulmonary hypertension	5785	39,7%
Right ventricular failure	3413	23,4%
Tricuspid valve incompetence	2212	15,2%
Pulmonary arterial hypertension	1353	9,3%
Cor pulmonale	402	2,8%
Pulmonary valve incompetence	324	2,2%
Pulmonary arterial pressure increased	213	1,5%
Pulmonary artery thrombosis	189	1,3%
Others (item<1%)	666	4,6%
<b>Total</b>	<b>14554</b>	<b>100,0%</b>

Tableau 4 : Fréquence des termes PT utilisés pour le codage des effets indésirables (insérés dans la SMQ étroite *pulmonary hypertension*)



## Annexe 2.2. Résultats de l'étude

Le tableau suivant récapitule les résultats de notre étude sur les données de VigiBase. La première colonne indique le nom du médicament ou de la famille médicamenteuse étudiée, et la deuxième le code qui lui est attribué dans la classification ATC. Les quatre colonnes suivantes reprennent les quatre cases du tableau de contingence et correspondent aux cas d'HTAP survenus avec le médicament étudié (colonne A), aux autres effets indésirables survenus avec le médicament étudié (colonne B), aux cas d'HTAP survenus avec les autres médicaments (colonne C), et aux autres effets indésirables survenus avec les autres médicaments. La colonne N correspond au nombre total de cas dans la base. Dans les trois colonnes suivantes figurent les résultats des calculs de ROR et les bornes inférieure et supérieure de l'IC95%. Enfin, la dernière colonne indique les résultats significatifs (S) et non-significatifs (NS).

	ATC	A	B	C	D	N	ROR	IC inf.	IC sup.	
<b>Centrally acting antiobesity products and related substances</b>	<b>A08A</b>	<b>1607</b>	<b>28573</b>	<b>11217</b>	<b>8387465</b>	<b>8428862</b>	<b>42,05</b>	<b>39,86</b>	<b>44,37</b>	<b>S</b>
Aminorex	A08AA	100	4	12724	8416034	8428862	16535,75	6085,84	44929,01	S
Ethylamphetamine		1	1	12823	8416037	8428862	656,32	41,05	10494,08	NS
Cloforex		3	7	12821	8416031	8428862	281,33	72,74	1088,06	S
Clobenzorex	A08AA08	26	89	12798	8415949	8428862	192,11	124,06	297,48	S
Mefenorex	A08AA09	3	12	12821	8416026	8428862	164,11	46,30	581,61	S
Fenfluramine; Phentermine		5	25	12819	8416013	8428862	131,31	50,26	343,05	S
Chlorphentermine		4	21	12820	8416017	8428862	125,04	42,92	364,33	S
Amfepramone; Calcium fluoride; Cobalt; Copper; Manganese; Zinc		1	6	12823	8416032	8428862	109,39	13,17	908,69	NS
Fenfluramine	A08AA02	889	6958	11935	8409080	8428862	90,02	83,76	96,75	S
Phentermine	A08AA01	891	8187	11933	8407851	8428862	76,68	71,39	82,36	S
Cathine	A08AA07	2	18	12822	8416020	8428862	72,93	16,92	314,35	NS
Dexfenfluramine	A08AA04	619	6222	12205	8409816	8428862	68,55	63,00	74,59	S
Fenproporex		3	33	12821	8416005	8428862	59,67	18,30	194,60	S
Phendimetrazine		18	204	12806	8415834	8428862	57,99	35,80	93,92	S
Amfepramone	A08AA03	58	697	12766	8415341	8428862	54,85	41,94	71,74	S
Phenmetrazine		2	29	12822	8416009	8428862	45,27	10,80	189,73	NS
Mazindol	A08AA05	3	530	12821	8415508	8428862	3,72	1,19	11,56	S
Sibutramine	A08AA10	21	7942	12803	8408096	8428862	1,74	1,13	2,67	S
Amfetamine; Dexamfetamine		4	1646	12820	8414392	8428862	1,60	0,60	4,26	NS
Lorcaserin	A08AA11	2	1280	12822	8414758	8428862	1,03	0,26	4,11	NS
<b>Benfluroex</b>	<b>A10BX06</b>	<b>667</b>	<b>2252</b>	<b>12157</b>	<b>8413786</b>	<b>8428862</b>	<b>204,99</b>	<b>187,68</b>	<b>223,89</b>	<b>S</b>
<b>Thiazolinediones and combinations</b>	<b>A10BG A10BD</b>	<b>511</b>	<b>69431</b>	<b>12313</b>	<b>8346607</b>	<b>8428862</b>	<b>4,99</b>	<b>4,57</b>	<b>5,45</b>	<b>S</b>
gliimepiride and rosiglitazone	A10BD04	15	1314	12809	8414724	8428862	7,50	4,51	12,48	S
troglitazone	A10BG01	26	2998	12798	8413040	8428862	5,70	3,87	8,39	S

rosiglitazone	A10BG02	446	55507	12378	8360531	8428862	5,43	4,94	5,97	S
metformin and rosiglitazone	A10BD03	60	8227	12764	8407811	8428862	4,80	3,72	6,20	S
pioglitazone	A10BG03	32	8371	12792	8407667	8428862	2,51	1,77	3,56	S
metformin and pioglitazone	A10BD05	2	619	12822	8415419	8428862	2,12	0,53	8,50	NS
<b>Dopamine agonists</b>	<b>N04BC</b>	<b>113</b>	<b>20854</b>	<b>12711</b>	<b>8395184</b>	<b>8428862</b>	<b>3,58</b>	<b>2,97</b>	<b>4,31</b>	<b>S</b>
Pergolide		58	1400	12766	8414638	8428862	27,31	20,99	35,53	S
Cabergoline		41	1613	12783	8414425	8428862	16,73	12,27	22,82	S
Rotigotine		4	1952	12820	8414086	8428862	1,34	0,50	3,59	NS
Bromocriptine		8	3913	12816	8412125	8428862	1,34	0,67	2,69	NS
Pramipexole		6	4874	12818	8411164	8428862	0,81	0,36	1,80	NS
Ropinirole		2	5348	12822	8410690	8428862	0,25	0,06	0,98	NS
<b>TKIs</b>	<b>L01XE</b>	<b>469</b>	<b>137318</b>	<b>12355</b>	<b>8278720</b>	<b>8428862</b>	<b>2,29</b>	<b>2,09</b>	<b>2,51</b>	<b>S</b>
Dasatinib		229	7722	12595	8408316	8428862	19,80	17,34	22,60	S
Ridaforolimus		1	35	12823	8416003	8428862	18,75	2,57	136,89	NS
Selumetinib		1	64	12823	8415974	8428862	10,25	1,42	73,93	NS
Ponatinib		17	1467	12807	8414571	8428862	7,61	4,72	12,29	S
Bosutinib		7	979	12817	8415059	8428862	4,69	2,23	9,88	S
Nintedanib		6	953	12818	8415085	8428862	4,13	1,85	9,23	S
Ruxolitinib		23	4452	12801	8411586	8428862	3,39	2,25	5,12	S
Nilotinib		22	5575	12802	8410463	8428862	2,59	1,71	3,94	S
Midostaurin		1	265	12823	8415773	8428862	2,48	0,35	17,65	NS
Temsirolimus		6	1850	12818	8414188	8428862	2,13	0,96	4,75	NS
Imatinib		55	19116	12769	8396922	8428862	1,89	1,45	2,47	S
Everolimus		31	11687	12793	8404351	8428862	1,74	1,22	2,48	S
Vandetanib		1	483	12823	8415555	8428862	1,36	0,19	9,67	NS
Ibrutinib		7	3412	12817	8412626	8428862	1,35	0,64	2,83	NS
Palbociclib		3	1563	12821	8414475	8428862	1,26	0,41	3,91	NS
Lapatinib		12	6992	12812	8409046	8428862	1,13	0,64	1,99	NS
Erlotinib		19	12603	12805	8403435	8428862	0,99	0,63	1,55	NS
Cabozantinib		1	747	12823	8415291	8428862	0,88	0,12	6,25	NS
Crizotinib		4	3197	12820	8412841	8428862	0,82	0,31	2,19	NS
Gefitinib		4	4069	12820	8411969	8428862	0,65	0,24	1,72	NS
Sunitinib		12	13165	12812	8402873	8428862	0,60	0,34	1,05	NS
Sorafenib		11	13535	12813	8402503	8428862	0,53	0,30	0,96	NS
Axitinib		2	2895	12822	8413143	8428862	0,45	0,11	1,81	NS
Trametinib		1	1530	12823	8414508	8428862	0,43	0,06	3,05	NS
Dabrafenib		1	1715	12823	8414323	8428862	0,38	0,05	2,72	NS
Pazopanib		3	5942	12821	8410096	8428862	0,33	0,11	1,03	NS
Regorafenib		1	3396	12823	8412642	8428862	0,19	0,03	1,37	NS
<b>Bisphosphonates</b>	<b>M05BA</b>	<b>305</b>	<b>72456</b>	<b>12519</b>	<b>8343582</b>	<b>8428862</b>	<b>2,81</b>	<b>2,50</b>	<b>3,14</b>	<b>S</b>
Pamidronic acid		116	4204	12708	8411834	8428862	18,26	15,18	21,98	S
Zoledronic acid		180	25227	12644	8390811	8428862	4,74	4,09	5,49	S
Alendronic acid		113	27581	12711	8388457	8428862	2,70	2,25	3,26	S
Clodronic acid		3	910	12821	8415128	8428862	2,16	0,70	6,72	NS
Risedronic acid		13	7553	12811	8408485	8428862	1,13	0,66	1,95	NS
Ibandronic acid		14	8451	12810	8407587	8428862	1,09	0,64	1,84	NS
<b>Coxibs</b>	<b>M01AH</b>	<b>821</b>	<b>96601</b>	<b>12003</b>	<b>8319437</b>	<b>8428862</b>	<b>5,89</b>	<b>5,49</b>	<b>6,32</b>	<b>S</b>
rofecoxib	M01AH02	752	44461	12072	8371577	8428862	11,73	10,89	12,63	S
valdecoxib	M01AH03	23	5503	12801	8410535	8428862	2,75	1,82	4,14	S

parecoxib	M01AH04	1	706	12823	8415332	8428862	0,93	0,13	6,61	NS
celecoxib	M01AH01	51	38175	12773	8377863	8428862	0,88	0,67	1,15	NS
etoricoxib	M01AH05	7	8622	12817	8407416	8428862	0,53	0,25	1,12	NS
<b>Interferons</b>	<b>L03AB</b>	<b>302</b>	<b>155552</b>	<b>12522</b>	<b>8260486</b>	<b>8428862</b>	<b>1,28</b>	<b>1,14</b>	<b>1,44</b>	<b>S</b>
Interferon		31	755	12793	8415283	8428862	27,01	18,85	38,70	S
Interferon gamma-1b		8	733	12816	8415305	8428862	7,17	3,57	14,39	S
Interferon alfacon-1		5	485	12819	8415553	8428862	6,77	2,80	16,34	S
Peginterferon		6	607	12818	8415431	8428862	6,49	2,90	14,51	S
Interferon alfa-2a		8	2171	12816	8413867	8428862	2,42	1,21	4,84	S
Interferon Alfa		4	1103	12820	8414935	8428862	2,38	0,89	6,35	NS
Interferon alfa-2b; Ribavirin		1	286	12823	8415752	8428862	2,29	0,32	16,35	NS
Interferon alfa-2b		32	9499	12792	8406539	8428862	2,21	1,56	3,13	S
Peginterferon alfa-2b		31	13824	12793	8402214	8428862	1,47	1,03	2,10	S
Interferon beta		1	528	12823	8415510	8428862	1,24	0,17	8,84	NS
Albumin human; Glucose; Interferon beta		5	2982	12819	8413056	8428862	1,10	0,46	2,65	NS
Peginterferon alfa-2a		44	26559	12780	8389479	8428862	1,09	0,81	1,46	NS
Interferon beta-1a		118	80209	12706	8335829	8428862	0,97	0,81	1,16	NS
Interferon beta-1b		17	13800	12807	8402238	8428862	0,81	0,50	1,30	NS
<b>Pyrimidine analogues</b>	<b>L01BC</b>	<b>193</b>	<b>108644</b>	<b>12631</b>	<b>8307394</b>	<b>8428862</b>	<b>1,17</b>	<b>1,01</b>	<b>1,35</b>	<b>S</b>
Cytarabine		42	10815	12782	8405223	8428862	2,55	1,89	3,46	S
Decitabine		4	1283	12820	8414755	8428862	2,05	0,77	5,46	NS
Gemcitabine		70	24736	12754	8391302	8428862	1,86	1,47	2,36	S
Azacitidine		8	4937	12816	8411101	8428862	1,06	0,53	2,13	NS
Tegafur; Uracil		1	622	12823	8415416	8428862	1,06	0,15	7,50	NS
Capecitabine		29	21473	12795	8394565	8428862	0,89	0,62	1,28	NS
Fluorouracil		41	36033	12783	8380005	8428862	0,75	0,55	1,01	NS
<b>Anthracyclines and related substances</b>	<b>L01DB</b>	<b>213</b>	<b>55084</b>	<b>12611</b>	<b>8360954</b>	<b>8428862</b>	<b>2,56</b>	<b>2,24</b>	<b>2,94</b>	<b>S</b>
Pixantrone		1	71	12823	8415967	8428862	9,24	1,28	66,54	NS
Mitoxantrone		28	2955	12796	8413083	8428862	6,23	4,29	9,04	S
Daunorubicin		14	2538	12810	8413500	8428862	3,62	2,14	6,13	S
Doxorubicin		146	35729	12678	8380309	8428862	2,70	2,29	3,18	S
Idarubicin		5	1791	12819	8414247	8428862	1,83	0,76	4,41	NS
Epirubicin		20	10890	12804	8405148	8428862	1,21	0,78	1,87	NS
<b>Monoclonal antibodies</b>	<b>LO1XC</b>	<b>174</b>	<b>89917</b>	<b>12650</b>	<b>8326121</b>	<b>8428862</b>	<b>1,27</b>	<b>1,10</b>	<b>1,48</b>	<b>S</b>
Cixutumumab		1	38	12823	8416000	8428862	17,27	2,37	125,81	NS
Elotuzumab		1	138	12823	8415900	8428862	4,76	0,67	34,01	NS
Gemtuzumab		7	1080	12817	8414958	8428862	4,26	2,02	8,95	S
Trastuzumab emtansine		4	727	12820	8415311	8428862	3,61	1,35	9,65	S
Ramucirumab		2	377	12822	8415661	8428862	3,48	0,87	13,98	NS
Alemtuzumab		11	2660	12813	8413378	8428862	2,72	1,50	4,91	S
Trastuzumab		35	11574	12789	8404464	8428862	1,99	1,43	2,77	S
Bevacizumab		70	23624	12754	8392414	8428862	1,95	1,54	2,47	S
Obinutuzumab		1	343	12823	8415695	8428862	1,91	0,27	13,62	NS
Brentuximab vedotin		2	875	12822	8415163	8428862	1,50	0,37	6,01	NS
Rituximab		29	24913	12795	8391125	8428862	0,76	0,53	1,10	NS
Cetuximab		12	13934	12812	8402104	8428862	0,56	0,32	0,99	NS

Pertuzumab		1	1379	12823	8414659	8428862	0,48	0,07	3,38	NS
Nivolumab		1	1648	12823	8414390	8428862	0,40	0,06	2,83	NS
Panitumumab		1	1827	12823	8414211	8428862	0,36	0,05	2,55	NS
Ipilimumab		1	4590	12823	8411448	8428862	0,14	0,02	1,01	NS
<b>Ethinylestradiol, estrogens and combinations</b>	<b>G03A</b>	<b>304</b>	<b>98706</b>	<b>12520</b>	<b>8317332</b>	<b>8428862</b>	<b>2,05</b>	<b>1,83</b>	<b>2,29</b>	<b>S</b>
Dienogest; Ethinylestradiol		12	814	12812	8415224	8428862	9,68	5,47	17,13	S
Ethinylestradiol; Etonogestrel		93	7830	12731	8408208	8428862	7,84	6,39	9,63	S
Estradiol; Norgestimate		1	86	12823	8415952	8428862	7,63	1,06	54,80	NS
Estrogens		1	198	12823	8415840	8428862	3,31	0,46	23,65	NS
Ethinylestradiol; Norgestrel		4	853	12820	8415185	8428862	3,08	1,15	8,22	S
Diethylstilbestrol		3	756	12821	8415282	8428862	2,60	0,84	8,10	NS
Drospirenone; Ethinylestradiol		128	32760	12696	8383278	8428862	2,58	2,17	3,07	S
Estradiol; Medroxyprogesterone		1	313	12823	8415725	8428862	2,10	0,29	14,93	NS
Estradiol; Nomegestrol		1	367	12823	8415671	8428862	1,79	0,25	12,73	NS
Ethinylestradiol; Norethisterone		14	5146	12810	8410892	8428862	1,79	1,06	3,02	S
Drospirenone; Ethinylestradiol; Levomefolic acid		2	770	12822	8415268	8428862	1,70	0,43	6,83	NS
Ethinylestradiol; Gestodene		8	3463	12816	8412575	8428862	1,52	0,76	3,04	NS
Chlormadinone; Ethinylestradiol		1	440	12823	8415598	8428862	1,49	0,21	10,61	NS
Ethinylestradiol; Megestrol		1	441	12823	8415597	8428862	1,49	0,21	10,59	NS
Ethinylestradiol; Norgestimate		7	3138	12817	8412900	8428862	1,46	0,70	3,07	NS
Desogestrel; Ethinylestradiol		11	5580	12813	8410458	8428862	1,29	0,72	2,34	NS
Ethinylestradiol		1	577	12823	8415461	8428862	1,14	0,16	8,09	NS
Ethinylestradiol; Lynestrenol		1	701	12823	8415337	8428862	0,94	0,13	6,66	NS
Ethinylestradiol; Levonorgestrel		21	15190	12803	8400848	8428862	0,91	0,59	1,39	NS
Estrogens conjugated		17	14961	12807	8401077	8428862	0,75	0,46	1,20	NS
Mestranol; Norethisterone		2	1911	12822	8414127	8428862	0,69	0,17	2,75	NS
Estradiol		11	16068	12813	8399970	8428862	0,45	0,25	0,81	NS
Ethinylestradiol; Norelgestromin		5	16407	12819	8399631	8428862	0,20	0,08	0,48	NS
<b>SSRIs</b>		<b>203</b>	<b>161221</b>	<b>12621</b>	<b>8254817</b>	<b>8428862</b>	<b>0,82</b>	<b>0,72</b>	<b>0,95</b>	<b>NS</b>
Fluoxetine		81	43942	12743	8372096	8428862	1,21	0,97	1,51	NS
Sertraline		57	33698	12767	8382340	8428862	1,11	0,86	1,44	NS
Fluvoxamine		8	6312	12816	8409726	8428862	0,83	0,42	1,66	NS
Paroxetine		48	39604	12776	8376434	8428862	0,79	0,60	1,06	NS
Escitalopram		14	15147	12810	8400891	8428862	0,61	0,36	1,02	NS

Citalopram		12	23276	12812	8392762	8428862	0,34	0,19	0,59	NS
<b>Prolactine inhibitors</b>	<b>G02CB</b>	<b>49</b>	<b>5986</b>	<b>12776</b>	<b>8410052</b>	<b>8428862</b>	<b>5,28</b>	<b>3,97</b>	<b>7,02</b>	<b>S</b>
Cabergoline		41	1613	12783	8414425	8428862	16,73	12,27	22,82	S
Bromocriptine		8	3913	12816	8412125	8428862	1,34	0,67	2,69	NS
<b>Ergot alkaloids</b>	<b>N02CA</b>	<b>28</b>	<b>4400</b>	<b>12796</b>	<b>8411638</b>	<b>8428862</b>	<b>4,18</b>	<b>2,88</b>	<b>6,07</b>	<b>S</b>
Caffeine; Dihydroergotamine		1	16	12823	8416022	8428862	41,02	5,44	309,35	NS
Dihydroergotamine		12	956	12812	8415082	8428862	8,24	4,66	14,57	S
Methysergide		8	602	12816	8415436	8428862	8,73	4,34	17,53	S
Caffeine; Ergotamine; Paracetamol		1	22	12823	8416016	8428862	29,83	4,02	221,35	NS
Ergotamine		4	424	12820	8415614	8428862	6,19	2,31	16,58	S
Caffeine; Ergotamine		5	1046	12819	8414992	8428862	3,14	1,30	7,56	S
Caffeine; Cyclizine; Ergotamine		1	172	12823	8415866	8428862	3,82	0,53	27,25	NS
<b>Ergot alkaloids</b>	<b>C04AE</b>	<b>16</b>	<b>2664</b>	<b>12808</b>	<b>8413374</b>	<b>8428862</b>	<b>3,95</b>	<b>2,41</b>	<b>6,45</b>	<b>S</b>
Dihydroergotamine		12	956	12812	8415082	8428862	8,24	4,66	14,57	S
Dihydroergocornine; Dihydroergocristine; Dihydroergocryptine, alfa & beta-isomer		2	299	12822	8415739	8428862	4,39	1,09	17,64	NS
Dihydroergocristine; Raubasine		1	139	12823	8415899	8428862	4,72	0,66	33,76	NS
Nicergoline		1	699	12823	8415339	8428862	0,94	0,13	6,68	NS
<b>Autres</b>										
leflunomide		29	9517	12795	8406521	8428862	2,00	1,39	2,88	S
methylphenidate		10	4726	12814	8411312	8428862	1,39	0,75	2,58	NS
phenylpropanolamine		3	719	12821	8415319	8428862	2,74	0,88	8,51	NS
diazoxide		1	228	12823	8415810	8428862	2,88	0,40	20,53	NS
octreotide		11	5227	12813	8410811	8428862	1,38	0,76	2,50	NS
paclitaxel		58	41517	12766	8374521	8428862	0,92	0,71	1,19	NS
thalidomide		75	23612	12749	8392426	8428862	2,09	1,67	2,02	S
tramadol		10	56661	12814	8359377	8428862	0,12	0,06	0,21	NS
<b>Référence</b>										
Paracetamol		17	55787	12807	8360251	8428862	0,20	0,12	0,32	NS

## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.





## Hypertension artérielle pulmonaire d'origine médicamenteuse

---

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et grave caractérisée par des modifications de la structure des artères pulmonaires et du fonctionnement de leurs cellules entraînant une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et conduisant à une insuffisance cardiaque droite généralement mortelle. Parmi d'autres facteurs, l'HTAP peut être induite par des médicaments. Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique afin d'inventorier ces médicaments. À l'exception des anorexigènes, aucun médicament ou famille médicamenteuse n'est considéré comme une cause d'HTAP absolument indiscutable, mais les interférons, les dérivés de l'ergot de seigle, certains inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et certains anticorps monoclonaux sont des suspects sérieux. Le rôle des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et des contraceptifs oraux fait davantage débat. Nous présentons également les résultats d'une étude cas/non-cas réalisée à partir de la base de données VigiBase pour identifier les médicaments les plus fréquemment associés à des déclarations d'HTAP chez l'adulte. Notre étude confirme la plupart des données de la littérature, mais remet en cause la responsabilité des ISRS. Elle désigne aussi de nouveaux suspects parfois totalement imprévus, comme les bisphosphonates, voire que certains chercheurs envisagent d'utiliser dans le traitement de l'HTAP, comme les anthracyclines. Ces nouveaux suspects pourraient constituer de nouveaux signaux de pharmacovigilance, et des études supplémentaires seront nécessaires pour les confirmer et les préciser.

---

Mots-clés : hypertension artérielle pulmonaire, effet indésirable médicamenteux, revue de la littérature, étude cas/non-cas

## Drug-Induced Pulmonary Arterial Hypertension

---

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe disease characterized by changes in the structure of pulmonary arteries and in the way their cells work, causing an increase in pulmonary vascular resistance and leading to usually fatal right heart failure. Among other factors, PAH can be induced by drugs. We carried out a review of the scientific literature to inventory these drugs. Except for appetite suppressants, no drug or drug class can be considered an absolutely undebatable PAH inducer, although interferons, ergot alkaloids, some tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and some monoclonal antibodies are considered serious suspects. The role of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and oral contraceptives is more open to discussion. We also describe the results of a case/non-case study we carried out using the VigiBase database to identify which drugs are the most frequently associated with reports of PAH in adults. Our study confirms most of the literature data, but it questions the responsibility of SSRIs. It also points at new suspects, sometimes totally unexpected, like bisphosphonates, or even sometimes envisioned by some researchers as future treatments for PAH, like anthracyclines. These new suspects may constitute new pharmacovigilance signals, and additional studies are necessary to confirm and adjust them.

---

Keywords : pulmonary arterial hypertension, adverse drug reaction, review of the literature, case/non-case study

