



SSHP Newsletter

Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire

Observance vs adhésion dans le traitement de l'HP

Margret Riboch, Simone Sticckel

Dans le traitement de l'hypertension pulmonaire (HP), une prise sérieuse des médicaments est indispensable. Pour décrire le respect des instructions médicales des patients, on utilise le terme spécialisé «observance». Selon l'OMS (rapport 2003), le mot «observance» décrit la mesure dans laquelle le comportement du patient est en accord avec les recommandations du prescripteur. Le terme décrit le fait qu'il est attendu des patients qu'ils respectent les consignes qui leur ont été prescrites. Si le patient n'est pas inclus dans la prise de décision et qu'il n'est possiblement pas convaincu par le traitement, cela peut, dans certaines circonstances, conduire à une interruption du traitement, à des coûts élevés et, finalement, à une dégradation de l'état de santé.

De plus en plus souvent, le terme «adhésion» est utilisé à la place du terme «obsér-

vançe». Le sens est similaire mais il existe une grande différence dans l'implication et la responsabilisation du patient dans la détermination du traitement. Le mot «adhésion» renvoie à la mesure dans laquelle un patient suit les instructions médicales décidées conjointement avec l'équipe thérapeutique (rapport OMS 2003).¹ Les études montrent que l'état de santé des patients est meilleur lorsqu'ils surveillent activement leur affection et leurs symptômes.²

Au cours des 20 dernières années, le pronostic de l'HP est passé d'une maladie avec une faible espérance de vie à une affection chronique. La multiplication des options thérapeutiques a toutefois rendu la gestion du traitement plus complexe, tant du point de vue médical que du point de vue du patient. Certains médicaments nécessitent une phase de titration afin

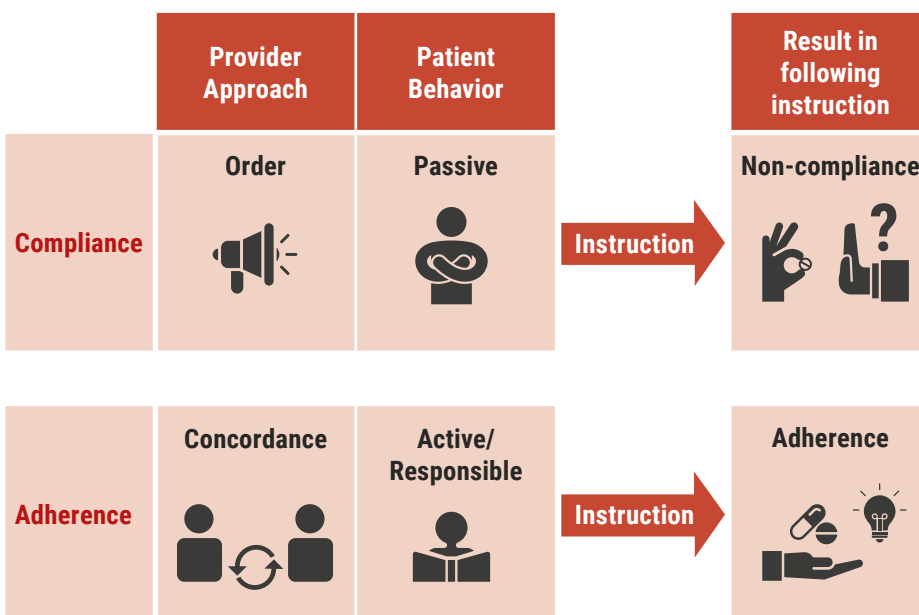
Contenu

Observance vs adhésion dans le traitement de l'HP...page 1
 Diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque droite et d'hypertension artérielle pulmonaire.....page 2
 SSHP International Congrès 17.-18.03.2022.....Seite 4

d'adapter individuellement la dose. Pour cela, une bonne gestion des effets indésirables est nécessaire. En outre, il existe plusieurs formes d'application dans la voie de signalisation de la prostacycline: orale, sous-cutanée, intraveineuse et inhalée. Souvent, les patients sont polymorbides et prennent des médicaments dans le cadre d'autres traitements, en plus des médicaments pour l'HP. A cela s'ajoute l'adaptation des diurétiques, qui exige des patient(e)s un autocontrôle des symptômes de l'insuffisance cardiaque droite.

Selon la définition de «adhésion», la thérapie est définie par le médecin avec le patient. Cela signifie une prise de distance par rapport au modèle de la «prescription» et donc d'une acceptation passive des décisions du médecin vers un modèle de «définition commune» de la thérapie. Cela exige d'une part une attitude active et responsable de la part des patients face aux propositions des médecins. Mais d'autre part, ce concept implique aussi que les médecins fassent participer activement les personnes à traiter au discours. Il est en effet important que le patient ou la patiente ait compris la maladie et ses symptômes et connaisse les différentes possibilités de traitement ainsi que leurs avantages et effets secondaires.

Mais la simple transmission de connaissance ne suffit pas. Les objectifs personnels et attentes des patients ainsi que leur mode de vie doivent être pris en compte dans le choix du traitement et la planification de la titration. Le niveau de respect des instructions médicales par un patient est en outre influencé par plusieurs facteurs simultanément, comme par ex-



empl l'état cognitif, le comportement général vis-à-vis des médicaments, l'attitude vis-à-vis de la maladie, les précédentes expériences, la dysphagie ou les limitations motrices au niveau des mains, entre autres. Ces facteurs doivent être clarifiés avant une décision thérapeutique.

La collaboration avec les personnes et les institutions de prise en charge existantes, comme les proches, les services d'aide et de soins à domicile, le médecin de famille, la pharmacie, etc. est essentielle pour une «adherence» efficace. Il peut également être nécessaire d'organiser un soutien supplémentaire.³ Outre les instructions quant à la prise ou l'administration du traitement, apprendre aux patients à autocontrôler leurs symptômes et effets indésirables par le biais d'une infirmière HP est essentiel.

Les patients doivent consigner leurs observations par écrit. Pour cela, le groupe de travail d'infirmières HP a élaboré un journal de bord de santé qui sera prochainement publié au nom de la Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire (SSHP). Dans ce carnet, le patient pourra documenter les thérapies, les paramètres mesurés et son bien-être, ainsi que noter ses questions et ses objectifs.

Compte tenu du fait que l'HP est une affection chronique, il faut que l'adhésion se maintienne dans le temps. Cela signifie que la compréhension de la maladie et du traitement, les objectifs et la motivation du patient doivent sans cesse être vérifiés. Ce type de prise en charge demande beaucoup de temps, mais les résultats sont au rendez-vous.

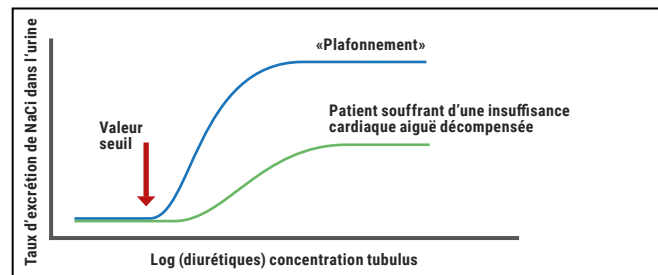
Diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque droite et d'hypertension artérielle pulmonaire

Pr Dr méd. Markus Schwerzmann

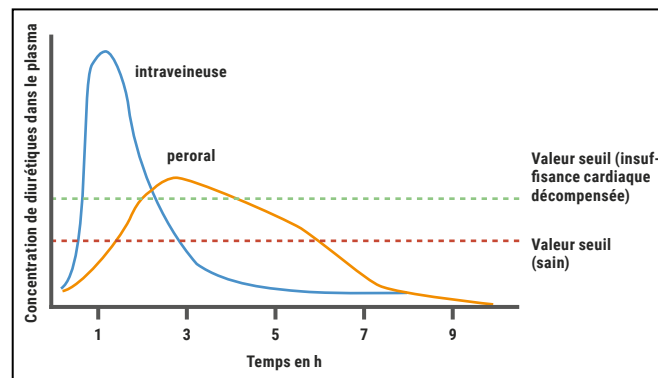
La prévention de la rétention liquidienne en lien avec l'insuffisance cardiaque droite est une des principales mesures symptomatiques dans le traitement des patients souffrant d'HTAP. Il convient de noter que dans certains cas, les œdèmes des jambes peuvent être des effets indésirables du traitement de l'HTAP (par ex. lors de l'utilisation d'antagonistes du calcium). Outre l'utilisation de diurétiques, la réduction de la consommation de sel et l'adaptation de la quantité bue (par ex. 1,5 à 2 litres par jour) sont d'autres étapes importantes pour combattre l'hypervolémie et l'hyponatrémie.

Pour que les diurétiques puissent déployer leur effet, ils doivent atteindre les tubules rénaux. Plus le flux sanguin rénal est réduit, moins les molécules diurétiques sécrétées dans les tubules sont

nombreuses par unité de temps. Les diurétiques possèdent une courbe dose-effet caractéristique (Graphique 1). Il s'agit de médicaments à «valeur seuil» qui n'ont aucun effet notable sur l'élimination en cas de concentration trop faible. Dès qu'une «valeur seuil» de la concentration de diurétiques est atteinte dans la lumière des tubules rénaux, leur action natriurétique augmente de façon logarithmique vis-à-vis de la concentration jusqu'à ce qu'un «plafond» soit atteint. A partir d'une certaine concentration, une nouvelle élévation des diurétiques n'a plus d'effet supplémentaire sur la quantité éliminée. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque fortement décompensée, une dose plus élevée de diurétiques est nécessaire pour atteindre la valeur seuil, et la diurèse peut également être moins accrue que chez les sujets sains.



Graphique 1:
Courbe dose-effet des diurétiques



Graphique 2
Le Graphique 2 montre la concentration des diurétiques dans le plasma au fil du temps après une administration intraveineuse et orale. Une diurèse accrue est uniquement observée aussi longtemps que la concentration plasmatique du diurétique est supérieure à la valeur seuil. Cette représentation explique également pourquoi l'administration intraveineuse de diurétiques a des avantages en cas d'insuffisance cardiaque décompensée.

Information professionnelle abrégée Upravri® (sélexipag) : Upravri® **Formes galéniques :** Comprimés pelliculés à 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 µg sélexipag. **I :** Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients atteints d'une limitation fonctionnelle avancée (classe fonctionnelle III/IV de la NYHA) pour retarder la progression de la maladie. **P :** Upravri® est efficace en association avec un antagoniste du récepteur de l'endothéline (ARE) ou un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (PDE-5), dans le cadre d'une trithérapie avec un ARE et un inhibiteur de la PDE-5, ou en monothérapie. Les comprimés pelliculés se prennent par voie orale, matin et soir. Il est recommandé de prendre Upravri® pendant le repas. Les comprimés ne doivent pas être fractionnés, écrasés, ni croqués et se prennent avec un peu d'eau. Le but est de faire parvenir chaque patient à la dose qui lui convient (dose d'entretien individuelle). La dose initiale recommandée pour Upravri® est de 200 µg 2x par jour à intervalles d'environ 12 heures. La dose est normalement augmentée chaque semaine par paliers de 200 µg 2x par jour jusqu'à l'apparition d'effets pharmacologiques indésirables, qui ne peuvent être tolérés ou traités médicalement, et jusqu'à l'obtention de la dose maximale de 1600 µg 2x par jour. Il est recommandé de ne pas interrompre le traitement en raison d'effets pharmacologiques indésirables attendus au cours de la phase de titration, car ces effets pharmacologiques sont habituellement transitoires ou traitables de manière symptomatique. Si le patient atteint une dose qu'il ne peut pas tolérer, la dose devra être réduite au palier posologique précédent. La dose maximale tolérée au cours de la phase de titration doit être maintenue. **CI :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 (p.ex. gemfibrozil). **EI :** Très fréquent : céphalées, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs maxillaires, douleurs des extrémités, myalgies, arthralgies, flushs, éruptions cutanées. Fréquent : anémie, taux d'hémoglobine abaissés, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, hypotension, douleurs, hyperthyroïdie. Pour de plus amples informations voir l'information professionnelle. **IA :** La fréquence d'administration d'Upravri® doit être réduite à une prise par jour en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox, térfllunomide) ; la fréquence d'administration d'Upravri® doit repasser à deux prises par jour à l'arrêt de l'administration concomitante avec l'inhibiteur modéré du CYP2C8 ; en cas de l'administration concomitante avec la rifampicine un ajustement de la dose d'Upravri® peut s'avérer nécessaire ; une chute de la tension artérielle peut survenir lorsque Upravri® est administré avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs. **Présentations :** 200 µg ; 60 ou 140 (emballage de titration) comprimés pelliculés ; 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 µg : 60 comprimés pelliculés. **Adm. dans la LS :** avec limitatio. **Catégorie de remise :** B. Pour de plus amples informations : www.swissmedinfo.ch. **Titulaire de l'autorisation :** Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil. (CH_CP-137528)

L'utilisation de diurétiques de l'anse par voie intraveineuse a pour avantages une entrée en action plus rapide et une biodisponibilité plus constante. Chez les **patients «naïfs» de diurétiques**, une dose de départ de 20-40(-80) mg de furosémide par voie intraveineuse est recommandée, avec contrôle de la diurèse après env. 2 à 4 heures. L'objectif serait d'atteindre une diurèse de > 100-150 ml par heure. Si cet objectif n'est pas atteint, il est judicieux d'ensuite doubler la dose (sur la base de l'échelle logarithmique du Graphique 1). Chez les **patients qui reçoivent déjà des diurétiques**, la dose de départ correspond généralement à 2,5 fois la dose journalière par voie orale. Chez les patients recevant une dose journalière de 40 mg de furosémide par voie orale, cela correspondrait à 100 mg de Lasix par voie intraveineuse. Chez les patients sous torasémide par voie orale, la dose est doublée pour déterminer la dose correspondante de furosémide par voie orale et ensuite la multiplier par 2,5 (par ex. 10 mg de torasémide correspondent à 20 mg de furosémide, ce qui fait que la dose de départ de pour

l'administration intraveineuse est de 40-60 mg). Pour la nouvelle adaptation de la dose et le nouvel intervalle d'administration, il existe des travaux de revue utiles qui fournissent des indications précieuses sur différentes situations (réf.: 4-6). Le Tableau 1 offre un aperçu de la pharmacocinétique du furosémide et du torasémide.

La résistance aux diurétiques désigne une élimination insuffisante malgré une dose diurétique maximale. Une des raisons est l'activation des transporteurs du chlorure de sodium dans les néphrons distaux, qui entraînent une réabsorption compensatoire du sodium. Les diurétiques thiazidiques (par ex. métolazone) bloquent ces transporteurs et atteignent un «blocage des néphrons» séquentiel, toutefois au prix d'une perte massive de sodium et potassium. L'ampleur de l'hypokaliémie peut être réduite par l'utilisation de minéralocorticoïdes. Le Tableau 2 liste les causes possibles d'une résistance aux diurétiques, qui doivent être recherchées et exclues en fonction du contexte clinique.

Tableau 1: Pharmacocinétique des diurétiques de l'anse⁶

	Furosémide	Torasémide
Puissance relative i.v. (mg)	40	20
Passage de p.o. à i.v.	2:1	1:1
Biodisponibilité (%)	10-100 (moyenne de 50)	80-100
Dose i.v. maximale par jour (mg)	400-600	200
Entrée en action p.o. (min)	30-60	30-60
Entrée en action i.v. (min)	5	10
Métabolisme	50% rénal	80% hépatique
Demi-vie, état normal (h)	1,5-2	3-4
Demi-vie, insuffisance rénale (h)	3	4-5
Demi-vie, insuffisance hépatique (h)	2,5	8

Tableau 2: Causes possibles d'une résistance aux diurétiques⁶

Dose inappropriée	
Non-adhésion de la part du patient	Prise de médicaments Consommation de sel
Pharmacocinétique	Absorption gastro-intestinale ralentie (œdème) Sécrétion tubulaire réduite - Age - Néphropathie chronique - AINS
Hypoprotéinémie	
Hypotension	
Activation neurohumorale (SRAA)	
Faible circulation sanguine rénale	

ADD | **Uptravi**
selexipag

L'HTAP est une maladie progressive silencieuse¹

IL EST TROP TARD
BIEN TROP TÔT
**AJOUTEZ PRÉCOCÉMENT
UPTRAVI®
AU TRAITEMENT**

L'ajout précoce d'UPTRAVI® au traitement peut être bénéfique pour vos patients²



Références :

1. Boucly A, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017;50(2):1700889.
2. Sitbon O, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;373(26):2522-2533.

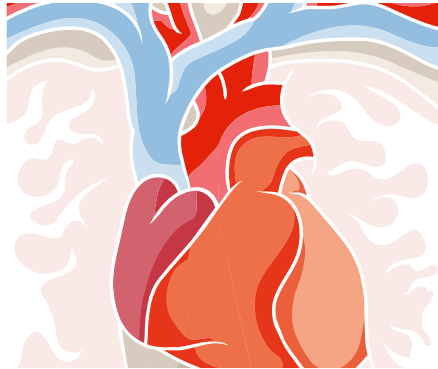
Janssen-Cilag AG
Gubelstrasse 34
CH-6300 Zug
www.janssen-cilag.ch

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

CP-273544 sto.ch

Conseils et astuces au quotidien:

- Les diurétiques de l'anse sont des anions dont la circulation est à > 90% liée aux protéines. Ils n'atteignent pas le liquide tubulaire par une simple filtration glomérulaire, mais ils sont sécrétés activement via des canaux de transport spécifiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en concurrence avec les diurétiques de l'anse vis-à-vis de ces transporteurs et peuvent ainsi entraîner une résistance aux diurétiques (Tableau 2).
- En cas d'administration par voie orale, l'action du torasémide est mieux prévisible que celle du furosémide, car ce dernier présente une plus grande variabilité de sa biodisponibilité (Tableau 1).
- Hausse de la créatinine sous diurétiques – le contexte clinique compte. Une hausse de la créatinine est souvent observée (jusqu'à 0,5 mg/dl ou env. 40-50 µmol/l). Cela ne devrait pas conduire à réduire les diurétiques de l'anse du moment que le patient présente une hypervolémie. De telles hausses peuvent être transitoires et ne sont pas associées à une mauvaise issue pour autant que cela permette d'atteindre une diurèse effective.
- L'utilisation des diurétiques sous forme de perfusion intraveineuse continue ou sous forme de bolus répété semble n'avoir aucune influence sur la mortalité et le taux de réhospitalisation. En ce qui concerne l'administration intraveineuse sous forme de bolus, le nombre doit être de 2-3 fois par jour.
- Les diurétiques thiazidiques présentent une longue demi-vie (6-20 h) avec une entrée en action sous env. 1-2,5 h après la prise par voie orale. Ils ont donc une entrée en action lente et une longue durée d'action, contrairement aux diurétiques de l'anse qui ont plutôt une entrée en action rapide et une plus courte durée d'action. Le «blocage des néphrons séquentiel» est favorisé par l'administration répétée de diurétiques de l'anse après la prise d'un thiazide. Pour des raisons de pharmacocinétique, la prise de diurétiques thiazidiques peu avant les diurétiques de l'anse a peu d'effet.



SSHP Congrès international 17-18 mars 2022

Pr Dr méd. Silvia Ulrich

Nous avons traversé une période inhabituelle. Cela fait maintenant bientôt deux ans que nous sommes en situation de pandémie, que de nombreuses réunions ont été annulées et que nous avons appris à échanger des formations continues pertinentes et des nouvelles via Zoom. Cela s'est bien voire très bien passé, mais nous avons soif d'échanges en personne, de discussions animées et de temps passé avec les collègues dans un environnement agréable. Avec un peu de chance, c'est ce que pourra offrir le 8^e congrès international de la Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire en mars 2022 à Zurich. Si la pandémie contrecarrait ces plans, nous basculerions vers une excellente présentation en ligne. Un programme incroyablement palpitant nous attendra à Zurich pendant une journée et demie, présenté par des intervenants de renommée nationale et internationale. Notre 8^e congrès perpétuera ainsi la tradition des sept précédentes éditions pour aborder tous les divers aspects allant du diagnostic au traitement de l'hypertension pulmonaire dans ses différents sous-groupes. Il s'agira de transmettre la prise en charge optimale des patients et les connaissances approfondies que celle-ci requiert en physiopathologie et pathogénèse. Nous nous réjouissons de ce grand événement et espérons vous ac-

cueillir les plus nombreux possible à Zurich!
Vous trouverez ici le programme détaillé.
sgph2022.congress-immk.ch

Références disponibles sur www.sgph.ch/newsletter.html



Want more for your PAH patients?
Take a different path



... plus du double de patients présentant une amélioration clinique* sans détérioration ...

... après le passage de la PDE-5-i à riociguat (41 %) sous traitement continu de la PDE-5-i (20 %)¹

* Paramètre principal composite : efficacité. Au moins 2 des 3 critères suivants ont été remplis et sans aggravation clinique : Augmentation de 6-MWD ≥ 10 % ou ≥ 30 m ou classe fonctionnelle I/II de l'OMS ou réduction du NT-proBNP ≥ 30 % à la semaine 24 par rapport au niveau de référence

Reference: 1. Hoepfer MM, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021 Jun;9(6):573-584.

En cas de besoin, des copies des publications d'études peuvent être demandées à l'adresse ci-dessous.



Information professionnelle abrégée d'ADEMPAS® (riociguat): PA: Riociguat. I: Adulte: amélioration de la capacité de performance physique en cas d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTEC) non opérable, en cas d'HTEC persistante/récurrente après traitement chirurgical ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) en classe fonctionnelle OMS II et III; Po: Administré par voie orale. Dose initiale: 0,5 mg ou 1,0 mg 3x par jour, augmentation progressive de la dose par paliers de 0,5 mg jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg 3x par jour; Instructions posologiques particulières: Avec un soin particulier chez des patients âgés (> 65 ans), chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clearance de la créatinine de 80 à 15 ml/min), chez des patients prenant des doses stables d'inhibiteurs «multi-pathway» puissants du CYP de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la breast cancer resistance protein (BCRP), chez les fumeurs; C: Nitratés, donneurs de monoxyde d'azote, inhibiteurs spécifiques de la phosphodiesterase-5 et inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiesterase. Hypertension pulmonaire associée à des pneumonies interstitielles idiopathiques (HP-PI), association avec des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble; Pr: Occlusion veineuse pulmonaire (OVP). Risque hémorragique globalement accru et du système respiratoire. Effet vasodilatateur, baisse de la tension artérielle possible. Risque accru d'ostéoporose. Pas étudié: Association avec des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou des prostanoïdes chez HTEC, en cas de pression systolique < 95 mm Hg au début du traitement, d'insuffisance hépatique sévère, d'une clairance de la créatinine < 15 ml/min et chez les patients dialysés.

Contient du lactose; IA: Les inducteurs du CYP3A4, les inhibiteurs «multi-pathway» puissants du CYP et de la P-gp/BCRP, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiacides. Risque d'hémorragies accru lors de l'utilisation avec des anticoagulants, des antiagrégants plaquettaires. Exposition réduite chez les fumeurs; GI/A: Contre-indiqué; E: Très fréquent: Céphalées, vertiges, dyspnée, nausées, diarrhée, vomissements, œdèmes périphériques; P: 42 et 84 comprimés pelliculés de 0,5 mg/1,0 mg/1,5 mg/2,0 mg/2,5 mg; CR: B; TA: Bayer (Schweiz) AG, Uetlibergstrasse 132, 8045 CH-Zürich; (V3.0); CH-ADE-00030.

Avant de prescrire, veuillez consulter l'information professionnelle complète publiée sur la page d'accueil de Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch). Les copies des publications de l'étude peuvent être demandées au besoin à l'adresse indiquée ci-dessous.

© MSD Merck Sharp & Dohme SA, Werftstrasse 4, 6005 Lucerne, Suisse. Tous droits réservés. CH-ADE-00146, 11/2021.



Rédaction: Prof Dr M. Schwerzmann, Prof Dr L. Nicod, Dr S. Pohle **rédactrice responsable:** A. Locher
Editeur: IMK Institut pour la Médecine et la Communication SA • Münsterberg 1, 4001 Bâle • tél. +41 61 561 53 53 • sgph@imk.ch
Les noms de marques peuvent être déposés même si l'indication correspondante devait faire défaut.
La rédaction décline toute responsabilité concernant les informations relatives au dosage et à l'administration des médicaments.

Avec l'aimable soutien de Janssen-Cilag AG et MSD Merck Sharp & Dohme AG.
Les sponsors n'ont pas d'influence sur le contenu de la publication.

