

Hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise de léflunomide : 4 cas

Valentin Coirier^{1*}, Alain Lescoat^{1,6}, Céline Chabanne², Maxime Fournet², Guillaume Coiffier³, Stéphane Jouneau^{4,6}, Elisabeth Polard⁵, Patrick Jégo^{1,6}

¹ *Service de Médecine Interne, CHU de Rennes, Rennes, France*

² *Service de Cardiologie, CHU de Rennes, Rennes, France*

³ *Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, Rennes, France*

⁴ *Service de Pneumologie, CHU de Rennes, Rennes, France*

⁵ *Service de Pharmacovigilance, CHU de Rennes, Rennes, France*

⁶ *UMR INSERM U1085, Institut de Recherche sur la Santé, l'Environnement et le Travail (IRSET), Université de Rennes 1, Rennes, France*

* Auteur correspondant : Valentin Coirier

Service de Médecine Interne, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie – 35203 RENNES
CEDEX 2 – BP 90347

E-Mail : valentin.coirier@gmail.com

Téléphone : +33 2 99 26 71 28 fax : +33 2 99 26 71 98

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie rare, caractérisée par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Parmi les multiples étiologies d'HTAP, on retrouve les HTAP induites par la prise de médicaments, principalement représentés par les traitements anorexigènes. Nous rapportons les cas de quatre patients ayant développé une HTAP au cours d'un traitement par léflunomide, molécule prescrite dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde, d'un rhumatisme psoriasique ou d'une connectivite indifférenciée. Les quatre patients consultaient pour une dyspnée d'installation progressive (stade II à IV de la NYHA au moment du diagnostic) ; l'examen clinique retrouvait des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, motivant la réalisation d'une échographie cardiaque. Des signes échographiques évocateurs d'HTAP faisaient réaliser un cathétérisme cardiaque droit, retrouvant une hypertension pulmonaire pré-capillaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 15mmHg). Le bilan étiologique d'hypertension pulmonaire pré-capillaire était réalisé tel que préconisé par les recommandations internationales ; la réalisation d'une scintigraphie de ventilation-perfusion et d'un angioscanner thoracique permettait d'exclure les diagnostics d'hypertension pulmonaire post-embolique chronique ou en rapport avec une maladie respiratoire chronique. Le diagnostic d'HTAP était alors retenu et les explorations réalisées à visée étiologique étaient négatives. L'imputabilité du léflunomide était finalement retenue. Le traitement incriminé était arrêté pour les quatre patients, et trois d'entre eux ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP. L'évolution clinique et/ou hémodynamique était favorable pour l'ensemble des patients. Ces quatre cas ont été déclarés au centre local de pharmacovigilance, permettant de retenir un signal faible. Cela a conduit à la modification de la monographie du léflunomide en ajoutant « hypertension pulmonaire » à la rubrique « effets indésirables » et « de rares cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés pendant un traitement par léflunomide » à la rubrique « mises en garde ».

Mots clés

Léflunomide. Hypertension artérielle pulmonaire.

1. Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare. Porter le diagnostic d'HTAP requiert la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (KTD) [1] permettant de retrouver les critères hémodynamiques d'hypertension pulmonaire (HTP) pré-capillaire : une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 15 mmHg. Ensuite, pour confirmer le diagnostic d'HTAP, les autres étiologies d'HTP pré-capillaire (groupes III et IV de la classification des HTP) doivent être éliminées : HTP secondaires à une maladie respiratoire et/ou à une hypoxie chroniques (principalement la bronchopneumopathie chronique obstructive et la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)) ou HTP

post-embolique chronique. Une fois ces diagnostics différentiels éliminés (scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion et angioscanner thoracique normaux), le diagnostic d'HTAP est retenu et la dernière étape consiste en la réalisation du bilan étiologique de l'HTAP. Les hypertensions pulmonaires du groupe I, correspondant à l'HTAP [Annexe A, Tableau S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article], regroupent l'HTAP idiopathique, l'HTAP de cause héritable, l'HTAP induite par la prise de toxiques ou de médicaments, l'HTAP associée aux connectivites, l'HTAP associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'HTAP associée à l'hypertension portale et enfin l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales.

Dans les années 1960, une épidémie d'HTAP chez les femmes européennes consommant des médicaments anorexigènes [2] s'est accompagnée d'une amélioration des méthodes diagnostiques et des connaissances dans le domaine de l'HTAP. Depuis, d'autres drogues et médicaments ont été identifiés comme pouvant participer à la genèse d'une HTAP. En 2013, *Montani et al.* [3] ont publié une mise au point identifiant les médicaments à risque de développer une HTAP parmi lesquels on retrouvait les médicaments coupe-faim (aminorex, fenfluramine et ses dérivés, benfluorex, les amphétamines), le dasatinib, les interférons alpha et bêta.

Le léflunomide est un inhibiteur sélectif de synthèse de novo des pyrimidines [4] prescrit dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et du rhumatisme psoriasique (RP). Nous rapportons quatre cas d'HTAP au cours d'un traitement par léflunomide.

2. Cas

Au moment du diagnostic d'HTAP, les patients étaient âgés de 51 à 71 ans (Tableau 1). La posologie journalière de léflunomide était de 10mg pour un patient et 20mg pour les trois autres. L'intervalle de temps entre l'introduction du léflunomide et le diagnostic d'HTAP était de 7 à 120 mois. L'indication du traitement par léflunomide était une polyarthrite rhumatoïde pour deux patients, un rhumatisme psoriasique pour le troisième. Le quatrième patient recevait du léflunomide dans le cadre d'une connectivite indifférenciée (absence de critères diagnostiques pour un lupus érythémateux systémique ou une sclérodémie systémique mais stigmata cliniques et biologiques d'auto-immunité) avec des arthralgies invalidantes ; cette prescription constituait un mésusage de la molécule.

Les quatre patients consultaient initialement pour une dyspnée apparue récemment, d'aggravation progressive. Au moment du diagnostic, la dyspnée était estimée stade II à IV de la New-York Heart Association (NYHA). L'examen clinique retrouvant des signes d'insuffisance cardiaque, les quatre patients bénéficiaient d'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) mesurant une élévation de la Pression Artérielle Pulmonaire systolique (PAPs). L'HTP était prouvée par la réalisation d'un KTC (retrouvant des PAPm entre 35 et 48 mmHg), avec un profil hémodynamique de type pré-capillaire (PAPO entre 5 et 14 mmHg). Les résistances vasculaires pulmonaires étaient augmentées pour l'ensemble des patients et le débit cardiaque altéré (Tableau I).

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion était normale pour les quatre patients, excluant le diagnostic d'HTP post-embolique chronique. La tomодensitométrie thoracique était normale pour les patients 1 et 3, excluant une maladie respiratoire chronique. Pour les patients 2 et 4, le scanner thoracique retrouvait un aspect de PID, déjà connue avant le début du traitement par léflunomide. La comparaison du dernier scanner avec les précédents ne retrouvait pas d'évolution scannographique de la PID ; le diagnostic d'HTP de classe III n'était donc pas retenu. Les quatre patients ont ensuite bénéficié du bilan étiologique d'HTAP, en suivant les recommandations internationales, celui-ci est revenu négatif.

Pour l'ensemble des patients, une déclaration de pharmacovigilance était réalisée au centre de pharmacovigilance du CHU de Rennes (déclarations numéros RS2014210, RS2015927, RS2015076, RS20172152), qui a ensuite mené l'enquête d'imputabilité.

Le léflunomide était arrêté immédiatement pour deux patients, cinq mois après le diagnostic pour le troisième, et trois ans après le diagnostic pour le quatrième. Les patients 1, 3 et 4 ont bénéficié d'un traitement spécifique de l'HTAP. Le patient 2 n'a pas reçu de traitement spécifique de l'HTAP. Comme recommandé en cas d'effet indésirable grave, les patients 1 et 2 ont bénéficié d'une épreuve de wash-out par cholestyramine (8g trois fois par jour, pendant 11 jours) ; les médecins en charge des patients 3 et 4 n'ont pas prescrit de cholestyramine. La décision d'introduire un traitement spécifique de l'HTAP était prise au cours d'une réunion multidisciplinaire dédiée à l'HTAP, en accord avec les recommandations ESC/ERS, et adaptée à la sévérité de l'HTAP de chaque patient.

L'évolution était évaluée sur des critères fonctionnels (stade de la dyspnée selon la NYHA) et hémodynamiques (Tableau II). Une amélioration était constatée à la première visite après arrêt du léflunomide (entre 2 et 4 mois). L'ensemble des patients présentait une amélioration fonctionnelle ou hémodynamique au cours du suivi.

3. Discussion

Nous rapportons quatre cas d'HTAP, diagnostiquée chez des patients traités par léflunomide. L'évolution (clinique, échocardiographique et/ou hémodynamique) était favorable pour tous les patients après arrêt du traitement incriminé, ou introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP (trois des quatre patients).

Retenir l'imputabilité d'un médicament dans le développement de l'HTAP est très difficile, car cette pathologie est rare et ne survient, de fait, que chez une très faible proportion de patients exposés à une molécule donnée. De plus, chez nos quatre patients, la réintroduction du léflunomide n'était pas envisageable du fait de la gravité de l'effet indésirable rapporté. La réalisation d'un KTD a permis la confirmation de l'HTP pré-capillaire chez l'ensemble des patients. De plus, il n'y avait pas d'argument

pour une HTP du groupe III : les explorations réalisées ne retrouvaient ni évolution (patients 2 et 4) d'une pathologie respiratoire déjà connue, ni maladie post-embolique chronique. Nous avons conclu à une étiologie iatrogène après avoir éliminé les autres étiologies d'HTAP de façon systématique et en application des recommandations ; nous n'avons retrouvé ni infection VIH, ni cirrhose ou cardiopathie congénitale. La recherche des mutations des causes héréditaires n'a pas été réalisée, mais il n'était pas retrouvé d'histoire familiale d'HTAP à l'anamnèse. En utilisant les scores d'imputabilité intrinsèque, celle du léflunomide dans la genèse de l'HTAP était estimée comme possible (selon les méthodes Naranjo [5] et OMS) ou plausible (méthode française). Pour le patient 2, l'amélioration hémodynamique après arrêt du traitement incriminé, sans introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP, est l'argument le plus robuste pour l'imputabilité du léflunomide dans le développement de l'HTAP. En 2012 *Alvarez et al.* [6] rapportaient un cas d'HTAP chez une patiente de 28 ans traitée par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde. Un KTD avait été réalisé confirmant le diagnostic ; le bilan étiologique était également négatif, l'évolution était favorable après arrêt du léflunomide et introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP (sildenafil, bosentan, acenocoumarol). Un autre cas était publié en 2004 par *Martinez-Toboada et al.* [7], rapportant alors le cas d'une patiente de 70 ans traitée par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic n'était pas confirmé par KTD, mais l'évolution échographique était favorable après arrêt du léflunomide.

Les conclusions de l'enquête réalisée par notre centre de pharmacovigilance ont permis la modification de la notice du léflunomide par l'ajout de « hypertension pulmonaire » à la rubrique effets indésirables et « de rares cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés pendant un traitement par léflunomide » à la rubrique mises en garde. Rapporter d'autres cas permettrait de renforcer l'hypothèse d'une association entre HTAP et léflunomide.

Si le rôle du léflunomide dans le développement de l'HTAP était confirmé, se poserait la question du mécanisme physiopathologique de cet effet indésirable grave. Des hypothèses physiopathologiques ont été formulées en ce qui concerne les étiologies d'HTAP iatrogènes ou toxiques : l'inhibition de la recapture de la sérotonine a été mise en cause pour le fenfluramine et ses dérivés, la capacité d'inhiber l'activité tyrosine kinase pour le dasatinib. La littérature rapporte que le dasatinib inhibe de façon plus spécifique une sous-famille de kinases, appelées *Src* kinases. Ceci expliquerait l'effet spécifique du dasatinib dans la genèse d'une HTAP, et l'absence d'effet de classe avec les autres inhibiteurs de tyrosine kinase [8]. Cette hypothèse est reprise dans plusieurs études démontrant le rôle des tyrosines kinases *Src* dans le maintien de l'intégrité du lit vasculaire pulmonaire [9]. En 2013, *Nagaraj et al.* [10] a rapporté la co-localisation de *Src* et de *TASK-1* (canal potassique) à la membrane plasmique des cellules musculaires lisses humaines de l'artère pulmonaire (hCML-AP). *TASK-1* semble jouer un rôle dans le maintien du potentiel membranaire de repos des hCML-AP, participant ainsi à la régulation du

tonus vasculaire artériel pulmonaire. *Nagaraj et al.* ont démontré que l'inhibition spécifique des kinases *Src* résulte en l'inhibition de *TASK-1* (ainsi que d'autres canaux potassiques), de la dépolarisation de la membrane plasmique et de la contractilité des hCML-AP. Les auteurs concluent ainsi que les kinases *Src* contrôlent les canaux potassiques (dont *TASK-1*), et que leur inhibition peut entraîner une vasoconstriction artérielle pulmonaire. De la même façon, les études *in vitro* ont rapporté un effet inhibiteur du léflunomide sur les kinases *Src*. Ces éléments de physiopathologie restent hypothétiques et la participation des kinases *Src* reste à déterminer dans la pathogénie possible du léflunomide associé à l'HTAP.

Enfin, le léflunomide est une pro-drogue rapidement métabolisée dans le tractus gastro intestinal et dans le plasma, en son métabolite actif [4] nommé A77 1726. Ce métabolite inhibe la synthèse de novo des pyrimidines, régulant la prolifération lymphocytaire et permettant un effet immunomodulateur. A77 1726, également appelé tériflunomide, a récemment reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la sclérose en plaques (forme rémittente récurrente). Une partie des effets secondaires décrits avec le léflunomide le sont aussi avec le tériflunomide, à savoir l'hypertension artérielle systémique, la cytolysé hépatique, les cytopénies, la neuropathie périphérique et l'alopécie. Si l'imputabilité du léflunomide dans le développement de l'HTAP venait à être confirmée, les prescripteurs du tériflunomide se devraient d'être attentifs à l'apparition d'HTAP au cours du traitement de la sclérose en plaque par tériflunomide. Quantifier la prescription du léflunomide est difficile à réaliser, mais il semble évident que l'utilisation du tériflunomide va augmenter de façon significative le nombre de patients exposés au métabolite A77 1726. En 2012, la Haute Autorité de Santé estimait à 50 000 le nombre de patients éligibles au tériflunomide dans le traitement de la sclérose en plaques [11]. D'autres études observationnelles et investigations de pharmacovigilance seront nécessaires pour explorer le possible risque d'HTAP chez les patients traités par tériflunomide.

Déclaration de liens d'intérêt

Les auteurs déclarent de pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Tableau S1) accompagnant cet article est disponible sur ...

Références

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
- [2] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;335(9):609-16.
- [3] Montani D, Seferian A, Savale L, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):244-250.
- [4] Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):841-849.
- [5] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
- [6] Alvarez PA, Saad AK, Flagel S, et al. Leflunomide-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in a Young Woman with Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12(2):180-183.
- [7] Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Gonzalez-Vilchez F, et al. Pulmonary hypertension in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Rheumatology*. 2004;43(11):1451-1453.
- [8] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-2137.
- [9] Pullamsetti SS, Berghausen EM, Dabral S, et al. Role of Src Tyrosine Kinases in Experimental Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1354-1365.
- [10] Nagaraj C, Tang B, Balint Z et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. *Eur Respir J*. 2013;41:85-95.
- [11] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf. Accès en ligne le 20 octobre 2017.

Tableau I : Caractéristiques des patients au moment du diagnostic

	Âge (ans)	Sexe (M/F)	Indication du léflunomide	Durée de traitement* (mois)	Posologie du léflunomide (mg/jour)	Dyspnée selon NYHA (I-IV)	PAPm (mmHg)	PAPO (mmHg)	DC (L/min)	RVP (UW)
1	51	F	RP	48	20	IV	48	14	4,47	7,6
2	56	H	PR	7	20	II	38	9	4,5	6,4
3	71	F	PR	120	10	IV	43	5	1,4	14,6
4	59	M	connectivite**	46	20	IV	35	8	3,77	7,1

Dyspnée selon NYHA : classification fonctionnelle de la dyspnée selon la New-York Heart Association ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire occluse ; DC : débit cardiaque ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires en unités Wood ; RP : rhumatisme psoriasique ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

* intervalle de temps entre l'introduction du léflunomide et le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire

** connectivite non étiquetée, sans critères diagnostiques pour une sclérodémie systémique ou un lupus érythémateux disséminé

Tableau II : Prise en charge thérapeutique de l'HTAP et évolution

	Traitement spécifique de l'HTAP	Traitement spécifique lors de la dernière évaluation*	Dyspnée selon NYHA (I-IV)	PAPm (mmHg)	PAPO (mmHg)	DC (L/min)	RVP (UW)
Patient 1	epoprostenol, bosentan, treprostnil, ambrisentan, sildenafil	ambrisentan, sildenafil	II	33	8	7,2	3,47
Patient 2	aucun	aucun	II	31	11	6,4	3,1
Patient 3	sildenafil, bosentan	sildenafil, bosentan	I	43	10	5	7
Patient 4	sildenafil	sildenafil	I	32	12	9,6	2,08

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; Dyspnée selon NYHA : classification fonctionnelle de la dyspnée selon la New-York Heart Association ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; DC : débit cardiaque ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires en unités Wood.

* dernière évaluation hémodynamique du patient, avant soumission de l'article

Tableau S1 : Classification des hypertensions pulmonaires (adapté de [1])

Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire

Idiopathique, héritable (mutation BMPR2), induite par les médicaments/les drogues, associée aux connectivites, infection à VIH, hypertension portale, cardiopathie congénitale, schistosomiase

Groupe 2 : Hypertension pulmonaire secondaire à une cardiopathie gauche

Dysfonction ventriculaire systolique gauche, dysfonction diastolique gauche, valvulopathie

Groupe 3 : Hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxie

Bronchopneumopathie chronique obstructive, pneumopathie interstitielle diffuse, autres pathologies respiratoires avec mécanisme obstructif ou restrictif, hypoventilation alvéolaire, exposition chronique à la haute altitude, troubles respiratoires du sommeil

Groupe 4 : Hypertension pulmonaire post embolique chronique

Groupe 5 : Hypertensions pulmonaires mixtes

Pathologies hématologiques (anémie hémolytique, syndrome myéloprolifératif, splénectomie), sarcoïdose, histiocytose, troubles métaboliques (maladie de Gaucher, dysthyroïdies)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine