

Mémoire de Maîtrise en Médecine No 3897

Impact de l'hypertension pulmonaire chez des patients BPCO transplantés

Impact of elevated pulmonary artery pressure in lung recipients
transplanted for COPD

Etudiant

Poli, Elettra

Tuteur

Aubert, John-David
Service de Pneumologie

Expert

Krüger, Thorsten
Service de Chirurgie Thoracique

Lausanne

3 janvier 2017

Abstract

Introduction

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication fréquente de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO). L'HTP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit. Peu d'études se sont intéressées au pronostic post-transplantation pulmonaire de patients BPCO avec une HTP.

Méthodologie

Notre travail consiste en une étude rétrospective des dossiers de patients avec diagnostic principal de BPCO ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CHUV entre 2004 et 2015. Les valeurs du cathétérisme cardiaque droit du bilan pré-greffe, en particulier la PAPm furent relevés, permettant de classer les patients en groupes avec et sans HTP. Ces groupes furent comparés entre eux en termes de morbidité dans les suites directes opératoires et de survie à long terme.

Résultats

Les patients développant une dysfonction primaire du greffon (DPG) ne présentaient pas de pressions pulmonaires plus élevées que ceux n'en développant pas ($p=0.1545$). Il en est de même des patients ayant bénéficié d'une circulation extra-corporelle (CEC) en per-opératoire ($p=0.2615$).

Aucune relation n'est apparue entre la valeur de la PAPm et la durée d'intubation ($p=0.34$), par contre une légère relation est apparue entre la durée de séjour aux soins intensifs (SI) et la valeur de la PAPm ($p=0.013$).

Les patients présentant une PAPm ≥ 35 mmHg n'étaient pas intubés plus longtemps que les patients avec une PAPm < 35 mmHg ($p=0.1842$), et ne restaient pas plus longtemps aux SI ($p=0.1814$). Il n'y avait également aucune différence significative entre les 2 groupes dans l'usage de CEC per-opératoire ($p=0.4453$), d'ECMO en post-opératoire ($p=0.4453$), ou dans la survenue d'une DPG ($p=0.6246$).

Il n'y avait pas de différence dans la survie à long terme entre les patients présentant une HTP et ceux n'en présentant pas ($p=0.68$), avec une survie à 5 ans de respectivement 76% et 70%.

Conclusion

Notre étude ne montre aucune corrélation chez les patients BPCO entre la valeur de la PAPm au bilan pré-greffe et la morbidité post-transplantation, hormis le nombre de jours aux SI. Il en est de même pour la survie à long terme. Une HTP légère à modérée chez un patient BPCO ne serait donc pas délétère tant dans les suites directes de la transplantation pulmonaire que dans la survie à long terme.

Mots-clés

«BPCO», «HTP», «transplantation pulmonaire»

Table des matières

1	Abbréviations	
2	Introduction	
3	Matériel et Méthodes	
3.1	Population étudiée	3
3.2	Sélection des valeurs d'intérêt . . .	3
3.3	Analyses statistiques	4
4	Résultats	5
4.1	Prévalence de l'HTP	5
4.2	Analyses statistiques	5
5	Discussion	7
6	Conclusion	12

1 Abbréviations

- A1ATD : Alpha-1-antitrypsine-deficiency
- BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique
- CEC : Circulation extra-corporelle
- DPG : Dysfonction primaire du greffon
- ECMO : Extra-corporal membrane oxygenation
- FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène
- FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique
- GDP : Gradient diastolique pulmonaire
- GTP : Gradient transpulmonaire
- HTP : Hypertension pulmonaire
- HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
- LAS : Lung Allocation Score
- PaO₂ : Pression artérielle partielle en oxygène
- PAPd : Pression artérielle pulmonaire diastolique
- PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique
- PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
- Q_c : Débit cardiaque
- RVP : Résistances vasculaires pulmonaires
- SI : Soins intensifs
- VEMS : Volume expiratoire maximum par seconde

2 Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie touchant 9-10% de la population adulte de >40 ans au niveau mondial[1], et représente l'indication la plus fréquente pour une transplantation pulmonaire : 34% des patients bénéficiant d'une transplantation pulmonaire souffrent de BPCO selon les données du registre international, en excluant les déficits en alpha-1-antitrypsine (A1ATD)[2] Plusieurs critères entrent en compte pour l'inscription du patient BPCO sur la liste de transplantation, dont la présence d'une hypertension pulmonaire (HTP) modérée à sévère.[3]

L'HTP est définie comme une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) de ≥ 25 mmHg au repos. [4] L'HTP peut être classée selon la physiopathologie en 5 groupes cliniques, et selon l'hémodynamique en 2 groupes ; l'utilisation de la PAPO permettant la distinction entre les hypertensions pulmonaires précapillaires (PAPO ≤ 15 mmHg) et les postcapillaires (PAPO > 15 mmHg). L'HTP précapillaire regroupe ainsi les catégories cliniques 1 (HTAP), 3 (HTP liée aux maladies pulmonaires/et ou une hypoxémie), 4 (HTP causée par une maladie thromboembolique pulmonaire chronique) et 5 (HTP d'origine multifactorielle non éclaircie). L'HTP postcapillaire correspond à la 2ème catégorie clinique (HTP liée à une maladie du coeur gauche).[5] Le cathétérisme cardiaque droit est l'outil diagnostique de référence pour l'HTP, l'échocardiographie étant utile pour le dépistage.[6]

L'HTP associée à la BPCO fait donc partie de la catégorie 3 des HTPs, cette catégorie regroupant les HTPs associées à une maladie pulmonaire et/ou à une hypoxémie.[7] Elle est une complication fréquente de la BPCO, et sa prévalence chez ce type de patients varie de 13,4% jusqu'à 84,3% selon les études.[8, 9, 10, 11, 12] Cette large plage de prévalence reflète les variations entre les cohortes de patients étudiés, les définitions appliquées et les moyens utilisés pour poser le diagnostic d'HTP.[13]

L'HTP chez les patients BPCO est un facteur prédictif de mortalité établi[9, 11, 14, 15] :un taux de survie à 5 ans de 37% a été noté chez les patients BPCO avec HTP en liste d'attente pour

une transplantation pulmonaire, par rapport à 63% chez les patients sans HTP.[9] L'HTP a une meilleure valeur pronostique pour la survie des patients BPCO que le volume expiratoire maximum en 1s (VEMS), l'hypoxémie et l'hypercapnie.[14]

L'HTP associée à la BPCO est en général légère à modérée (PAPm : 25-35mmHg) avec un débit cardiaque préservé, et évolue progressivement avec le cours de la maladie [16]. Il existe cependant un sous-groupe de patients avec une HTP «disproportionnée»[10, 17]. Cette HTP sévère a été arbitrairement définie comme une PAPm >40mmHg, et est présente chez environ 1% des patients en insuffisance respiratoire chronique due à une BPCO.[17] Ces patients ont un taux de survie inférieur comparé aux patients présentant une HTP légère à modérée [18] et semblent partager des particularités cliniques avec les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.[6]

Si l'HTP est clairement un facteur de pronostic défavorable dans la BPCO, l'impact de cette comorbidité pendant et après une transplantation pulmonaire est moins bien établi. Une étude parue en 2012 analysant la survie post-transplantation pulmonaire de 277 patients BPCO montre aucune différence en terme de survie entre les patients avec et sans HTP (PAPm \geq 25mmHg).[9] Une étude plus récente publiée en 2015 a comparé l'influence de l'HTP , définie comme un gradient transpulmonaire >20mmHg sur 3 groupes des patients transplantés tirés du registre américain : un groupe de patients BPCO (2'025 patients), un groupe de patients atteint de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (2'304 patients) et un groupe de atteint de mucoviscidose (866 patients). Les résultats suggèrent qu'une HTP prétransplantation a un impact sur la survie à 1 an-post transplantation chez les patients BPCO, alors qu'elle n'affecte pas la survie des deux autres groupes de patients. [8]

Dans ce contexte, il est important de relever que la présence et la sévérité d'une HTP chez un patient BPCO augmente les chances de bénéficier d'une transplantation pulmonaire aux États-Unis et en Allemagne, les deux pays utilisant le Lung Allocation Score (LAS)[19, 20] alors que dans le système d'allocation des poumons en Suisse, la

présence d'une HTP chez le patient avec BPCO ne donne aucune priorité sur la liste d'attente par rapport à une patient BPCO à pressions pulmonaires normales.

Le but de notre étude est d'étudier parmi le collectif de transplantés pulmonaires du CHUV le pronostic post-transplantation pulmonaire de patients BPCO présentant une HTP diagnostiquée lors du bilan pré-greffe par rapport aux patients présentant des pressions pulmonaires dans la norme, tant au niveau de la survie à court et long terme que de la morbidité dans les suites précoces de l'opération.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Population étudiée

Ce travail consiste en une étude rétrospective des dossiers des patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire avec un diagnostic principal de BPCO au CHUV, sur une période allant du 01.01.2004 au 31.09.2015. Ce groupe de patients réunissait les patients avec transplantation bipulmonaire ainsi que ceux ayant reçu une transplantation unilatérale. Avec l'accord de la commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain, les données d'intérêt ont été recherchées sur les logiciels SOARIAN, ARCHIMEDE ainsi que sur les archives sur papier.

3.2 Sélection des valeurs d'intérêt

Le paramètre primaire sur lequel se portait notre analyse était l'hémodynamique rapportée par l'analyse du cathétérisme droit effectué lors du bilan pré-greffe des patients, et plus particulièrement la valeur de la PAPm. Les autres paramètres hémodynamiques récoltés étaient : la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), la pression artérielle diastolique (PAPd), le débit cardiaque (Qc), la pression capillaire bloquée (PAPO), le gradient transpulmonaire (TPG=PAPm-PAPO), le gradient pulmonaire diastolique (GDP=PAPd-PAPO), et les résistances pulmonaires totales (PAPm/Qc). Le TPG et le GDP n'étant en général pas indiqués sur le rapport de cathétérisme droit, ils furent calculés à partir des valeurs de PAPm, PAPO et PAPd indiqués sur le rapport. En raison probablement des difficultés techniques pour obtenir une courbe stable et fiable de la

PAPo chez certains insuffisants respiratoires, certains calculs de TPG et de DPG ont parfois fourni des valeurs négatives. Par convention, les résultats du TPG et/ou du DPG ont alors été retenus comme étant égal à 0.

Ces paramètres hémodynamiques ont permis d'identifier les patients BPCO sans HTP (PAPm <25 mmHg) de ceux souffrant d'une HTP (PAPm ≥25 mmHg). Ces derniers furent classés en 3 groupes : un groupe réunissant les patients avec une hypertension pulmonaire pré-capillaire, ceux avec une hypertension pulmonaire post-capillaire et ceux avec une hypertension pulmonaire mixte. L'HTP précapillaire est définie par une PAPO ≤15 mmHg avec une RVP (résistance vasculaire pulmonaire) > 3 Woods. L'HTP post capillaire est elle définie par une PAPO >15mmHg, avec une RVP <3 Unité Woods et un GDP <6 mmHg.. L'hypertension mixte associe une PAPO>15 mmHg avec un GDP>6 mmHg et un TPG >12mmHg.

Concernant les valeurs d'intérêt après la transplantation, nous avons défini la survie à 30 jours post-transplantation comme notre critère de jugement primaire. Nos critères de jugement secondaires étaient les suivants : utilisation d'une circulation extra-corporelle (CEC) en per-opératoire, utilisation de l'extracorporel membrane oxygenation (ECMO) en post-opératoire, dysfonction primaire du greffon (définie dans ce travail par un rapport PaO₂/FiO₂ <300 à 24h post-op), nombre de jours d'intubation et durée du séjour post-opératoire aux soins intensifs (SI).

De manière arbitraire, si un patient revenait aux SI dans les <48h après en être sorti ou devait être réintubé dans les <24h après l'extubation, nous additionnions le nombre de jours de chacune des deux périodes.

Les patients ayant subi une trachéotomie en post-opératoire, ainsi que les patients décédés dans les 30 jours post-opératoires ne furent pas inclus dans les calculs concernant le nombre de jours d'intubation.

Les patients décédés aux SI dans les suites directes de l'opération furent exclus des calculs concernant le nombre de jours aux SI.

Les patients présentant une PAPm ≥ 35 mmHg furent comparés au reste du collectif en terme de durée d'intubation et de séjour aux SI, d'usage de CEC per-opératoire, d'ECMO post-opératoire et de développement d'une DPG.

Finalement, nous avons voulu comparer la survie à long terme des groupes de patients avec et sans HTP. Le nombre de jours de survie depuis la transplantation pour chaque patient fut relevé, et ce jusqu'au 14.09.2015 si le patient n'était pas décédé ou perdu de vue au cours du suivi. han

3.3 Analyses statistiques

Tous les tests statistiques ainsi que certains graphiques ont été produits sur le logiciel GraphPad Prism 7 (La Jolla, CA, USA). Le reste des graphiques ont été produits sur le logiciel Texstudio. Les calculs tels que la distribution de la valeur de la PAPm sur l'échantillon total furent calculées directement sur LibreOffice Calc. La population étudiée n'étant pas de distribution normale, nous avons favorisé l'usage de tests statistiques non paramétriques.

Nous avons comparé les différents groupes de patients en effectuant des tests de Mann-Whitney. Des régressions linéaires simples furent utilisées afin d'évaluer la relation entre certaines variables.

Dans le cas spécifique d'analyses comparant l'usage de CEC per-opératoire, d'ECMO post-opératoire et de survenue de DPG entre les patients avec une PAPm ≥35 mmHg à ceux avec une PAPm <35mmHg, nous avons utilisé des tests exacts de Fisher.

Concernant l'étude de la survie à long terme des groupes de patients HTP et non-HTP, nous avons utilisé des courbes de survie selon Kaplan-Meier et effectué un log-rank test afin de déterminer si les courbes étaient significativement différentes.

Une valeur de p<0.05 (two-tailed) était considérée statistiquement significative pour chaque test conduit.

4 Résultats

Sur la population initiale de 68 patients BPCO transplantés, nous avons exclu 3 patients du collectif car le cathétérisme cardiaque était soit introuvable soit incomplet. Nous avons donc un collectif de 65 patients dont les données étaient utilisables. 21.5% patients avaient bénéficié d'une transplantation pulmonaire unilatérale.

4.1 Prévalence de l'HTP

Sur l'ensemble de ce collectif, 41 (63.1%) patients présentaient une HTP ($PAP_m \geq 25$ mmHg) au cathétérisme droit contre 24 (36.9%) patients sans HTP ($PAP_m < 25$ mmHg).

Parmi les patients dont le cathétérisme cardiaque montrait une HTP :

- 58.5% présentaient une HTP de type pré-capillaire ($n = 24$)
- 14.6% présentaient une HTP de type post-capillaire ($n = 6$)
- 14.6% présentaient une HTP de type mixte ($n = 6$)
- 12.2% présentaient une HTP non classifiable en raison de données manquantes ($n = 5$)

Il faut également souligner que parmi ces patients :

- 12.2% présentaient une $PAP_m \geq 35$ mmHg ($n = 5$)
- 38.1% présentant une $PAP_m \geq 30$ mmHg ($n = 16$)

La population était unimodale mais non normalement distribuée. La PAP_m moyenne était de 26.4 ± 6.2 mmHg. (Fig.1)

Les différentes caractéristiques des patients avec et sans HTP, telles que l'âge, le sexe, le type de transplantation pulmonaire, le BMI moyen ainsi que la période de transplantation sont listées en Table 1.

4.2 Analyses statistiques

Nous n'avons pas procédé à une analyse de la mortalité post-opératoire à 30 jours, la collection de données ne relatant que 2 décès dans les 30 jours suivant la transplantation ; nous avons jugé ce nombre trop faible pour permettre une analyse

statistique puissante de la mortalité à court terme.

Les patients développant une DPG ne présentaient pas de pressions pulmonaires plus élevées que les patients n'en développant pas ($p=0.1545$). À noter que 3 patients présentaient une DPG de stade III ($PaO_2/FiO_2 < 200$ à 24h), avec une PAP_m médiane de 35mmHg.

Les patients ayant bénéficié d'une CEC en per-opératoire n'avaient pas une valeur de PAP_m statistiquement différente de ceux n'en ayant pas bénéficié ($p=0.2615$). (Fig.3) Nous avons dénoté cependant une variance significativement différente entre ces 2 groupes de patients ($p=0.0001$).

Lors de notre analyse de la relation entre le nombre de jours aux SI et la valeur de la PAP_m , nous avons exclu 5 patients des calculs, les données étant insuffisantes pour un patient, et 4 patients étant décédés lors de leur séjour aux SI en post-opératoire (2 patients décédés à < 30 jours, 2 patients à > 30 jours). L'analyse a donc porté sur 60 patients, et une relation est apparue entre la valeur de la PAP_m et le nombre de jours aux SI ($R^2=0.1016$, $p=0.0130$). (Fig.4)

L'analyse de la relation entre le nombre de jours d'intubation et la PAP_m a porté sur 57 patients : nous avons exclu 3 patients qui avaient subi une trachéotomie en post-opératoire, 2 patients qui étaient décédés dans les suites de l'opération sans avoir été extubés, et 3 patients dont la durée d'intubation était inconnue. Aucune relation n'est apparue entre le nombre de jours d'intubation et la valeur de la PAP_m ($R^2=0.016$, $p=0.34$). (Fig.5)

Nous avons également procédé à une comparaison entre les patients ayant une $PAP_m \geq 35$ mmHg au reste de la population. Les patients qui étaient décédés dans les suites opératoires ont été exclus des calculs concernant le nombre de jours aux SI ainsi que le nombre de jours d'intubation. Les patients ayant subi une trachéotomie en post opératoire ont été exclus des calculs concernant le nombre de jours d'intubation.

Le groupe de patients avec une $PAP_m \geq 35$ mmHg n'étaient pas intubés pour une durée significativement différente de celle des patients avec une $PAP_m < 35$ mmHg ($p=0.1842$) (Fig.6) , et ne restaient pas plus longtemps aux SI que les autres

	HTP+	HTP-
n	41	24
Âge moyen \pm DS	57.59 \pm 5.29	55.46 \pm 5.45
Sexe (M/F)	34%/66%	46%/54%
Transplantation uni/bipulmonaire	22%/78%	21%/79%
BMI moyen (kg/m ²)	22.1	23.2
Période 2004-2009, 2010-2015	43.9%/56.1%	37.5%/62.5%

TABLE 1 – Caractéristiques des patients avec et sans HTP

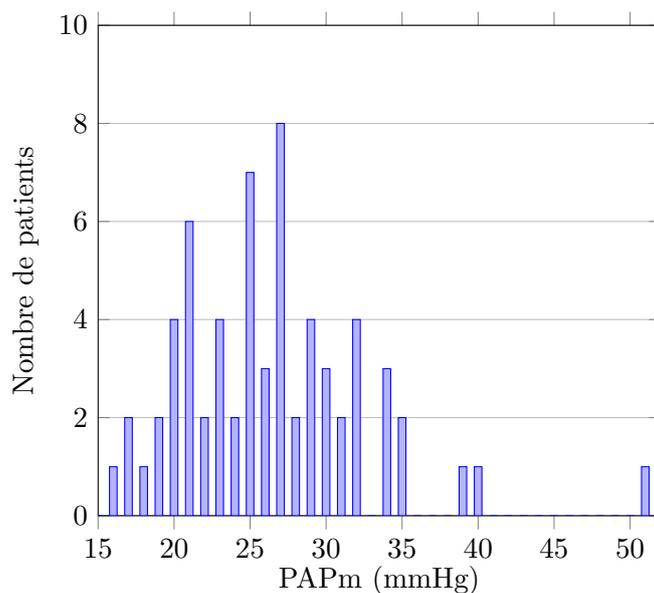


FIGURE 1 – Distribution de la PAPm dans la population étudiée

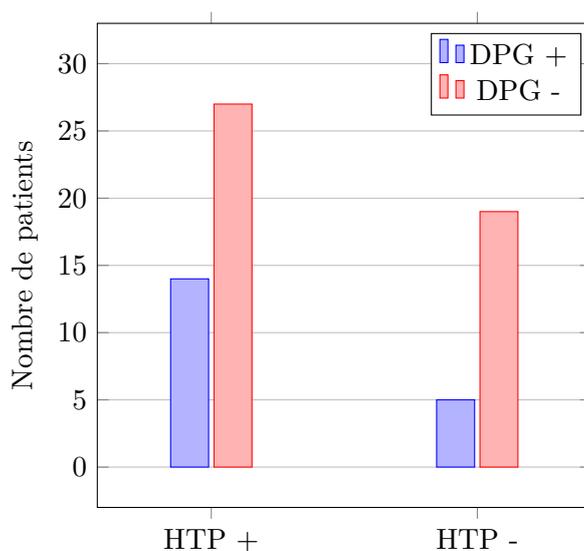


FIGURE 2 – Prévalence de la DPG chez les patients avec et sans HTP

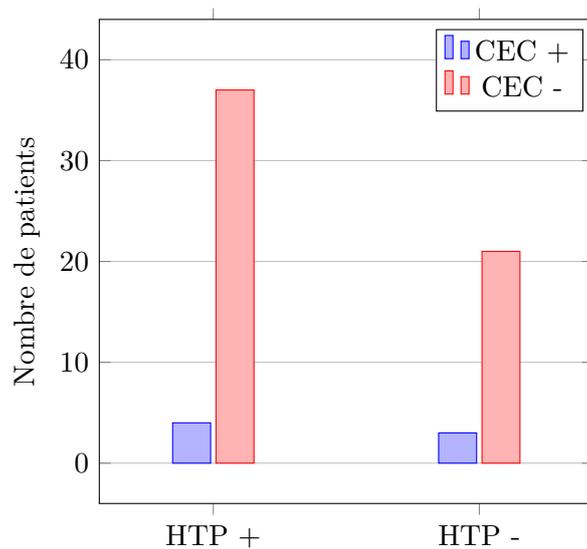


FIGURE 3 – Prévalence de l'utilisation de CEC per-opérateur chez les patients avec et sans HTP

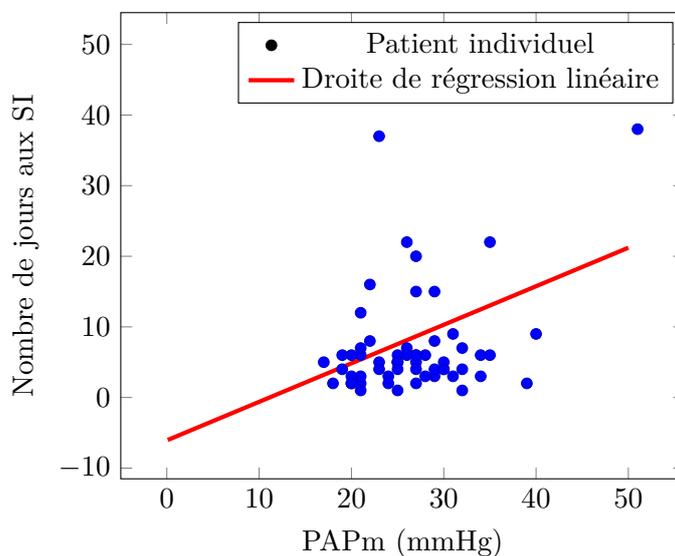


FIGURE 4 – Analyse de la relation entre la durée de séjour aux SI et la valeur de la PAPm.

patients ($p=0.1814$) (Fig.7)

Il n'y avait également aucune différence significative entre les 2 groupes dans l'usage de CEC per-opérateur ($p=0.4453$), d'ECMO en post-opérateur ($p=0.4453$), ou dans la survenue d'une DPG ($p=0.6246$).

Finalement, l'analyse de la survie à long terme ne montrait pas de différence entre les patients présentant une HTP et ceux n'en présentant pas ($p=0.68$), avec une survie à 5 ans de respectivement 76% et 70%. (Fig.10)

5 Discussion

Une HTP était présente chez 63.1% des patients de notre collectif. Ceci est légèrement supérieur aux valeurs d'HTP rapportées dans d'autres études similaires, lesquelles relèvent une HTP chez 36% à 52% des patients BPCO [9, 10, 18, 21]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que ces études excluent les patients présentant une HTP de type post-capillaire, alors que nous avons incorporé chaque patient dont le cathétérisme droit relevait une $PAPm \geq 25$ mmHg, quelque soit l'étiologie, incluant 12 patients dont la PAPO était supérieure à 15 mmHg.

La majorité des patients de notre étude pré-

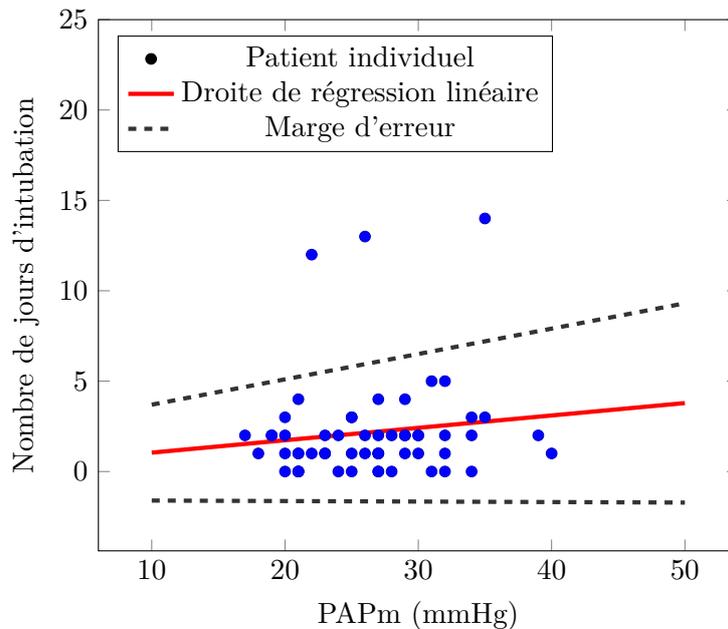


FIGURE 5 – Analyse de la relation entre la durée d’intubation et la valeur de la PAPm.

sentaient une HTP légère à modérée : 62% des patients avec HTP présentaient une valeur de PAPm <30mmHg. Seuls 5 patients montraient une PAPm \geq 35 mmHg.

Notre étude ne montre pas de corrélation entre une HTP diagnostiquée lors du bilan pré-greffe chez des patients BPCO et une augmentation de la morbidité en post-opératoire, en termes de développement d’une DPG, du nombre de jours d’intubation, d’utilisation de CEC ou d’ECMO. Une légère corrélation est néanmoins apparue entre le nombre de jours aux SI et la valeur de la PAPm au cathétérisme cardiaque.

L’absence d’incidence accrue de DPG dans notre collectif de patients BPCO avec HTP s’explique par plusieurs points. Pour rappel, la littérature suggère que la présence d’une HTAP [22, 23, 24], de pressions pulmonaires élevées [22, 23, 25] ainsi que d’une transplantation unipulmonaire [22, 26, 27] constituent des facteurs de risque pour le développement d’une DPG de stade III. L’HTAP du groupe 1 est un facteur de risque avec un OR plus élevé que des pressions pulmonaires élevées [22, 28], ce qui suggère que les HTP des groupes 2 et 3 notamment constitueraient un facteur de risque moins important de cette complication que l’HTAP. Une DPG de stade III (PaO₂/FiO₂ < 200) est une cause connue de majoration de la mortalité et morbidité post-transplantation, en termes de durée d’intubation

et de nombre de jours aux SI.[29, 30, 31]

Dans notre étude, 19 (29.2%) patients avaient développé une DPG (PaO₂/FiO₂ <300 à 24h), mais seuls 3 patients présentaient une DPG de stade III (PaO₂/FiO₂ <200). Or l’immense majorité des articles sur le sujet concerne le stade III de DPG, et les facteurs de risques liés à une DPG de stade III n’ont à notre connaissance pas été associés à des stades plus légers de DPG. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous ne trouvons pas de relation entre la valeur de la PAPm et le développement d’une DPG selon nos critères. Il est intéressant de relever que les 3 patients ayant développé une DPG de stade III avaient tous une PAPm >30 mmHg.

Une autre explication possible de l’absence de relation entre la valeur de la PAPm et le développement d’une DPG est que notre collectif compte 21.5% de transplantation uni-pulmonaire, or des pressions pulmonaires élevées ne constituent pas un facteur de risque pour une DPG dans les transplantations unipulmonaires [22, 32], même dans le cas d’HTP sévère [32].

Les raisons pour lesquelles nous n’avons pas plus de DPG de stade III sont probablement multiples : malgré le fait que notre collectif compte une majorité de patients avec une valeur de PAPm \geq 25 mmHg, l’HTP est majoritairement légère à modérée lorsque présente, or l’OR augmente proportionnellement à la valeur de la PAPm [22]. De

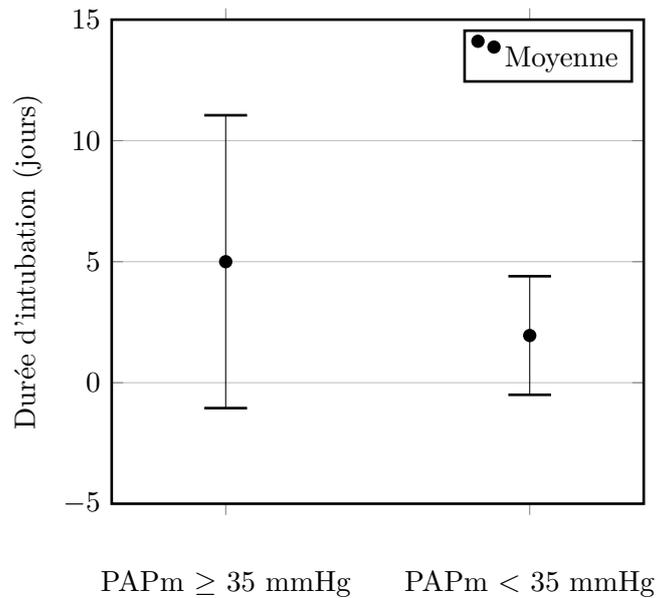


FIGURE 6 – Comparaison entre la durée d'intubation entre les patients présentant une PAPm \geq 35 mmHg ceux présentant une PAPm < 35 mmHg.

plus, le groupe HTP de notre étude est probablement exclusivement constitué par des HTP des groupes 2 et 3, ce qui comme décrit précédemment est un facteur de risque moins important que l'HTAP pour le développement d'une DPG. Enfin, nous nous sommes limités au cas de DPG avec des rapports PaO₂/FiO₂ < 300 à 24h, alors que cette complication peut évoluer jusqu'à 72h post-opératoire. [33]

Nos résultats indiquent donc qu'une HTP légère à moyenne chez un patient atteint de BPCO n'est pas une contre-indication à la transplantation et n'est pas source de complications accrues. Cette appréciation rejoint les résultats de l'étude publiée par Andersen et al.[9] en 2012, qui dénotait une augmentation de la mortalité pour les patients BPCO avec HTP pendant le temps sur liste d'attente d'une transplantation pulmonaire, mais pas dans la survie à long terme en post-opératoire.

Une étude très récente du même groupe (2016,[34]) s'est intéressée plus spécifiquement à la mortalité à 90 jours, 1 an et à long terme post-transplantation pulmonaire chez 518 patients dont 261 avec HTP. Il ressort de cette publication que la présence d'une HTP, qu'elle soit post-ou pré-capillaire, était un facteur de mortalité augmentée à 90 jours chez les patients BPCO, la cause principale de cette mortalité étant la DPG (stade III). Cette étude ne montrait en revanche

aucune différence ni dans la survie à un an, ni à long terme entre les patients HTP et les patients à pressions pulmonaires normales, ce qui rejoint les résultats de leur étude précédente[9] et de la nôtre.

À noter que dans l'étude de 2016 [34], la PAPm moyenne chez les patients HTP de type précapillaire était de 32.7 ± 9.6 mmHg et de 36.0 ± 11.4 mmHg chez les HTP de type post-capillaires, contre respectivement 28.3 ± 5.4 et 31.3 ± 7.4 mmHg dans notre étude. Ces valeurs de PAPm moins élevées au sein de notre collectif de patients, en plus du nombre réduit de patients, pourraient expliquer la prévalence moins importante de DPG (stade III) et ainsi la mortalité moins élevée à court terme dans notre étude des patients HTP.

Ceci peut suggérer la présence d'un seuil de PAPm, dont la valeur exacte reste à préciser, en-dessous duquel une HTP ne serait pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire. Dans ce contexte, nous tenons à souligner de nouveau le fait qu'en Suisse, un patient BPCO sur liste de transplantation présentant une HTP n'a pas de priorités par rapport à un patient BPCO à pressions pulmonaires normales, contrairement aux pays utilisant le LAS.[20, 19]

L'analyse séparée des patients avec HTP sévère, définie par une PAPm \geq 35 mmHg, n'a pas montré

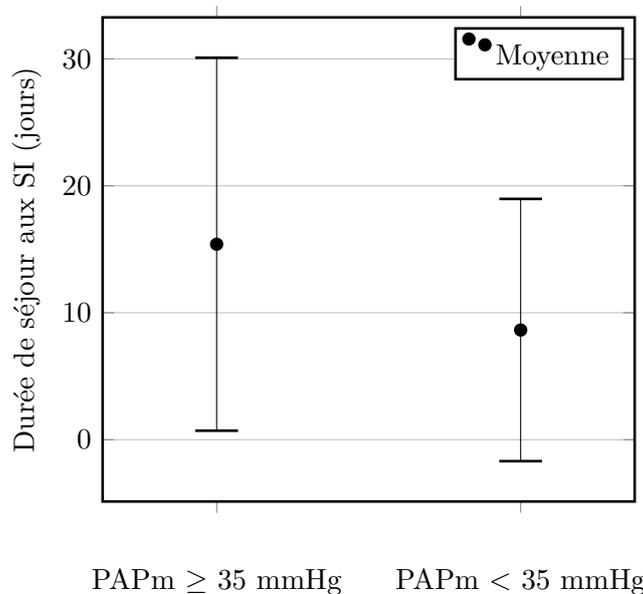


FIGURE 7 – Comparaison entre la durée de séjour aux SI entre les patients présentant une PAPm \geq 35 mmHg ceux présentant une PAPm < 35 mmHg.

de différence significative entre ce type de patients et les patients avec une PAPm < 35 mmHg. Il faut néanmoins souligner le très petit nombre de ces patients (n=5), rendant les analyses statistiques peu puissantes. Il n'existe que peu de littérature sur l'HTP dite sévère chez les patients BPCO et son influence sur le pronostic post-transplantation pulmonaire. Une étude publiée par Chaouat et al.[17] montre que la présence d'une HTP sévère est un facteur augmenté de mortalité à long terme comparé à des HTP légères ou modérées chez des patients BPCO, mais n'étudie pas des sujets post-transplantation.

Une étude de 2012 [35] se basant sur l'échocardiographie pré-transplantation montrait une augmentation de la durée de ventilation mécanique chez les patients BPCO classés HTP modérée à sévère. Malheureusement l'étude ne comporte que 8 patients classifiés comme HTP modérée à sévère, et les auteurs se basent uniquement sur des critères échocardiographiques sans utiliser le cathétérisme droit, lequel est le gold standard concernant le diagnostic d'HTP. [6] Des études de registre avec un grand collectif de patients sur la survie post-transplantation pulmonaire de patients avec une HTP sévère permettraient de clarifier ce risque.

Nous aimerions ajouter qu'un élément pro-

bablement essentiel concernant la morbidité et mortalité des suites directes de la transplantation pulmonaire de patients avec une HTP est la fonction du ventricule droit (VD). En effet, les vaisseaux pulmonaires du receveur étant enlevés lors de la transplantation, c'est probablement le VD qui est à l'origine du développement d'une DPG, et donc d'une augmentation du temps d'intubation et de séjour aux SI. À notre connaissance, ceci n'a encore jamais été étudié. Il serait ainsi intéressant de comparer la mortalité et morbidité chez des patients avec HTP bénéficiant d'une transplantation bi-pulmonaire et les patients bénéficiant d'une transplantation coeur-poumons.

Nous avons identifié un certain nombre de limitations de notre étude : elles sont détaillées au cours des paragraphes suivants.

Premièrement, nous avons travaillé sur un collectif relativement restreint (n=65), ce qui rend nos analyses statistiques peu puissantes. De plus, notre étude étant rétrospective, la qualité des données analysées dépend des différents centres dans lesquels les cathétérismes cardiaques ont été réalisés.

Il faut également relever que le délai entre la réalisation du cathétérisme cardiaque et la transplantation variait selon chaque patient, ce

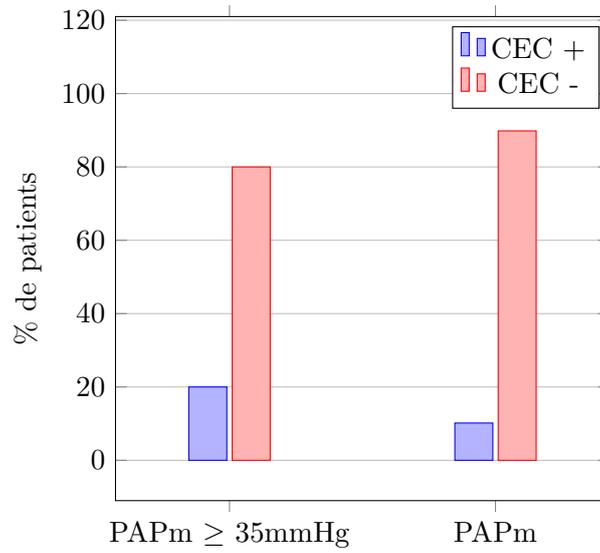


FIGURE 8 – Répartition des valeurs de PAPm chez les patients transplantés avec ou sans l'aide d'une CEC

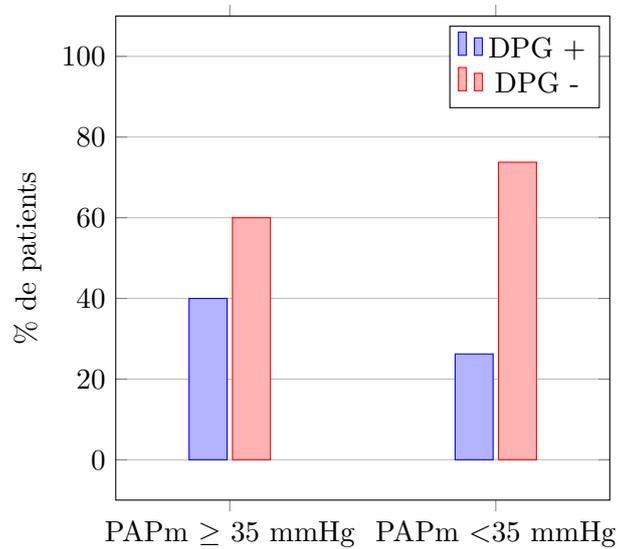


FIGURE 9 – Répartition des valeurs de PAPm chez les receveurs ayant présenté ou non une DPG

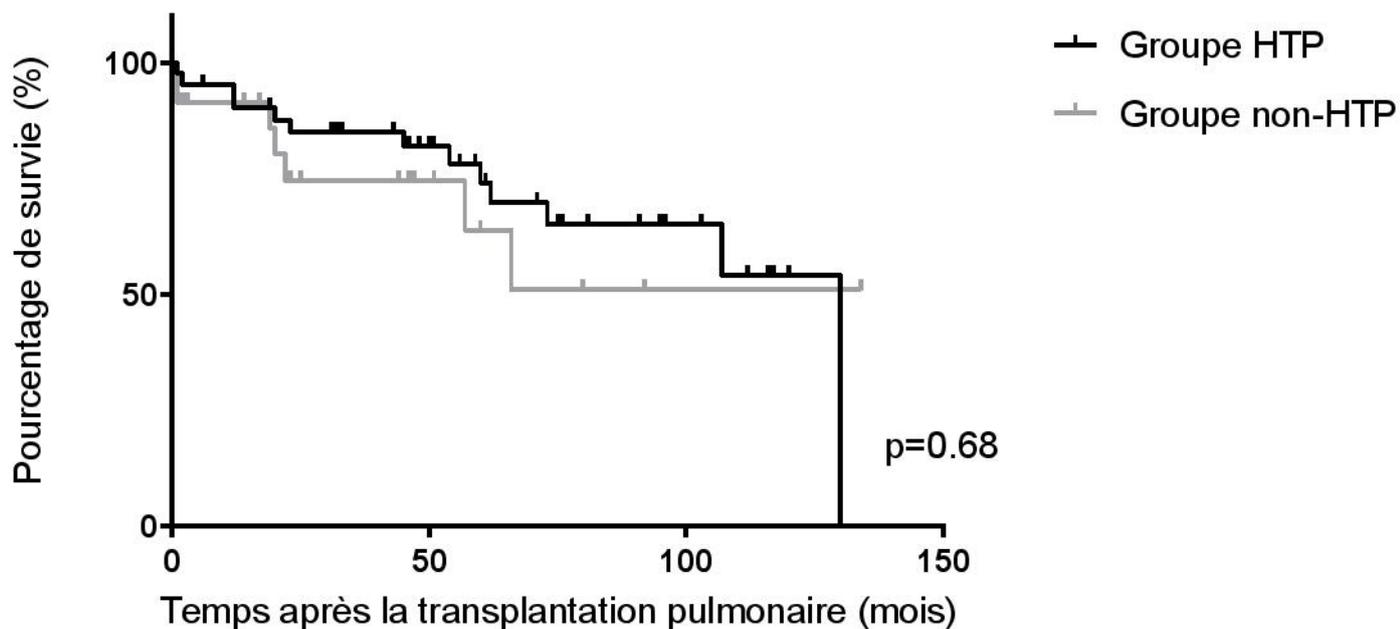


FIGURE 10 – Analyse de la survie à long terme selon Kaplan-Meier de patients BPCO avec et sans HTP

délai allant de quelques mois à 3 ans selon les cas. Nous pouvons donc imaginer que la valeur de la PAPm au moment de la greffe pouvait différer de celle relevée au moment du cathétérisme cardiaque.

La mesure de la PAPO étant techniquement difficile chez les insuffisants respiratoires, les mesures faites lors du cathétérisme cardiaque étaient parfois imprécises, les calculs de GTP et GDP résultants de ces mesures donnant des résultats parfois aberrants. Ainsi l'exactitude de la classification entre les différents types d'HTP pré- ou post-capillaire peut être sujette à caution.

6 Conclusion

Notre étude ne montre aucune corrélation chez les patients BPCO entre la valeur de la PAPm au cathétérisme cardiaque pré-greffe et la morbidité dans les suites post-opératoire, hormis le nombre de jours aux SI. Notre analyse de la survie à long terme post-transplantation ne montre également aucune différence entre les patients avec et sans HTP, ce qui rejoint les résultats d'études précédemment publiées. Au vu de notre population de patients, nous avons donc montré qu'une HTP légère à modérée chez un patient BPCO n'est pas

délétère tant dans les suites directes de la transplantation que dans la survie à long terme, et ne représente donc pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire. Il faut de plus souligner que l'HTP est un facteur de risque augmenté de mortalité chez les patients BPCO en liste d'attente de transplantation [9] ce qui devrait rentrer en compte au moment de la prise de décision concernant la transplantation, comme dans les pays utilisant le LAS. Ainsi, transplanter un patient BPCO avec une HTP légère à modérée serait non seulement pas délétère, mais au contraire bénéfique dans une perspective de rapport bénéfice/risque et d'efficacité de cette modalité thérapeutique.

Références

- [1] Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res.* 2013 Feb;137(2) :251–269.
- [2] Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant

- Report–2013; focus theme : age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct ;32(10) :965–978.
- [3] Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates : 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan ;34(1) :1–15.
- [4] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun ;54(1 Suppl) :55–66.
- [5] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct ;30(20) :2493–2537.
- [6] Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun ;54(1 Suppl) :85–96.
- [7] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec ;62(25 Suppl) :34–41.
- [8] Singh VK, Patricia George M, Gries CJ. Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar ;34(3) :424–429.
- [9] Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr ;31(4) :373–380.
- [10] Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005 May ;127(5) :1531–1536.
- [11] Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med*. 2010 Dec ;104(12) :1877–1882.
- [12] Solidoro P, Patrucco F, Bonato R, Boffini M, Libertucci D, Ricci D, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Fibrosis : Prevalence and Hemodynamic Differences in Lung Transplant Recipients at Transplant Center’s Referral Time. *Transplant Proc*. 2015 Sep ;47(7) :2161–2165.
- [13] Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Nov ;32(5) :1371–1385.
- [14] Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995 May ;107(5) :1193–1198.
- [15] Hayes D, Black SM, Tobias JD, Mansour HM, Whitson BA. Prevalence of Pulmonary Hypertension and its Influence on Survival in Patients With Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prior to Lung Transplantation. *COPD*. 2016 ;13(1) :50–56.
- [16] Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul ;164(2) :219–224.
- [17] Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul ;172(2) :189–194.
- [18] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD : results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 Jun ;41(6) :1292–1301.

- [19] Colvin-Adams M, Valapour M, Hertz M, Heubner B, Paulson K, Dhungel V, et al. Lung and heart allocation in the United States. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12) :3213–3234.
- [20] Gottlieb J, Greer M, Sommerwerck U, Deuse T, Witt C, Schramm R, et al. Introduction of the lung allocation score in Germany. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6) :1318–1327.
- [21] Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD : the role of pulmonary hypertension. *Chest.* 2012 Nov;142(5) :1166–1174.
- [22] Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Mar;187(5) :527–534.
- [23] Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation : a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(3) :e92773.
- [24] Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Bottcher H, Sonett J, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV : recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10) :1468–1482.
- [25] Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Jan;131(1) :73–80.
- [26] Oto T, Griffiths AP, Levvey BJ, Pilcher DV, Williams TJ, Snell GI. Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation : differences between bilateral and single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Jul;132(1) :140–147.
- [27] Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation : a registry study. *Clin Transplant.* 2009;23(6) :819–830.
- [28] Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 2003 Oct;124(4) :1232–1241.
- [29] Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4) :371–378.
- [30] Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest.* 2005 Jan;127(1) :161–165.
- [31] Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II : definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10) :1454–1459.
- [32] Juilliard WK, Meyer KC, De Oliveira NC, Osaki S, Cornwell RC, Sonetti DA, et al. The presence or severity of pulmonary hypertension does not affect outcomes for single lung transplantation. *Thorax.* 2016;(5).
- [33] Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II : definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10) :1454–1459.
- [34] Andersen KH, Schultz HH, Nyholm B, Iversen MP, Gustafsson F, Carlsen J. Pulmonary hypertension as a risk factor of mortality after lung transplantation. *Clin Transplant.* 2016 Apr;30(4) :357–364.
- [35] Wrobel JP, Thompson BR, Snell GI, Williams TJ. Preoperative echocardiographic-defined moderate-severe pulmonary hypertension predicts prolonged duration of mechanical ventilation following lung transplantation for patients with COPD. *Lung.* 2012 Dec;190(6) :635–643.