

Mémoire de Maîtrise en médecine N°872

Le gradient entre la pression pulmonaire artérielle diastolique et la pression pulmonaire d'occlusion est important dans l'évaluation des hypertensions pulmonaires post- capillaires

Etudiant

Sandra Stettler

Tuteur

Prof Laurent Nicod
Dpt de pneumologie, CHUV

Co-tuteur

Dr Maura Prella
Dpt de pneumologie, CHUV

Expert

Dr Nicole Aebischer
Dpt de cardiologie, CHUV

Lausanne, décembre 2012

The gradient between diastolic pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary wedge pressure is important in the evaluation of post-capillary pulmonary hypertension

RÉSUMÉ :

Introduction:

Les hypertension pulmonaires post-capillaires sont définies par une pression artérielle moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg et une pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) > 15 mmHg. Une augmentation de la PAP peut être soit passive, transmission rétrograde de l'augmentation de la pression du cœur gauche (gradient transpulmonaire $GTP \leq 12$ mmHg), soit active, élévation hors de proportion de la PAP due à une augmentation du tonus vasculaire et un remodelage vasculaire ($GTP > 12$ mmHg).

Le gradient entre la pression artérielle diastolique (PAPd) et la PAPO, qui est normal (≤ 5 mmHg) dans les HP post-capillaires, n'est actuellement plus utilisé dans le diagnostic et l'évaluation des HP dans la dernière classification de 2008 (Dana Point 2008).

But :

- analyse des données cliniques, échocardiographiques et hémodynamiques des HP post-capillaires des patients référés dans un centre de référence d'HP
- évaluer le rôle du gradient PAPd-PAPO dans la prise en charge des HP

Méthode :

Nous avons analysé de manière rétrospective les données cliniques, hémodynamiques et échocardiographiques des patients qui ont été diagnostiqués pour une HP au moyen d'un cathétérisme cardiaque entre janvier 2009 et juin 2011 au centre de référence d'HP du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

Résultats:

- 40% des patients ont les critères pour une HP post-capillaire
- 33% des patients ont une HP qui répond à la définition d'HP "hors de proportion" avec un $GTP > 12$ mmHg
- 74% des patients avec HP post-capillaire ont une cardiopathie gauche associée avec des signes échocardiographiques de dysfonction diastolique
- Sur les 27 patients avec une HP du groupe 2, 44% ont plusieurs facteurs de risque (FR) pour une HP
- 75% de ces patients avec une cardiopathie gauche ainsi qu'un autre FR pour une HP ont un gradient PAPd-PAPO > 5 mmHg versus 8% de ceux qui n'ont pas d'autre FR (p-value 0.0075)

Conclusion :

Les HP post-capillaires sont fréquentes chez les patients adressés au centre de référence d'HP pour une suspicion d'HP. Dans notre cohorte 85% des patients avec HP post-capillaire ont une HP hors de proportion dont 44% ont un FR non cardiaque susceptible d'être à l'origine de l'HP.

Le gradient PAPd-PAPO semble être un meilleur facteur discriminant que le GTP pour la caractérisation et la classification des HP.

Mots-clés :

Hypertension pulmonaire post-capillaire, dysfonction systolique, dysfonction diastolique, cathétérisme cardiaque, gradient transpulmonaire

Table des matières

➤ Abréviations et acronymes.....	p. 3
➤ Introduction	p. 4
➤ But	p. 6
➤ Méthode	p. 6
- Population sélectionnée	
- Paramètres étudiés	
- Analyse statistique	
➤ Résultats	p.9
➤ Discussion.....	p.12
➤ Conclusion	p.13
➤ Biais et limitations	p.13
➤ Remerciements	p.15
➤ Références	p.16

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
FA	Fibrillation auriculaire
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
GTP	Gradient transpulmonaire
HP	Hypertension pulmonaire
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HVG	Hypertrophie du ventricule gauche
ICFep	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IMC	Indice de masse corporel
IR	Insuffisance rénale
NYHA	New York Heart Association
OG	Oreillette gauche
PAPd	Pression artérielle pulmonaire diastolique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPo	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
RAP	Résistances artérielles pulmonaires
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
VD	Ventricule droit
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
VG	Ventricule gauche
VIH	Virus de l'immunodéficience humain

INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire (HP) est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos lors du cathétérisme cardiaque droit. Des étiologies multiples, un début sournois, des symptômes et des signes cliniques non spécifiques font d'elle une maladie complexe associée à une morbidité et une mortalité importantes.

Le quatrième symposium mondial sur l'HP tenu à Dana Point en 2008 a redéfini la classification des HP en 5 groupes selon les caractéristiques physiopathologiques et thérapeutiques.¹

Les groupes 1, 3, 4 et 5 (respectivement les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP), les HP induites par des pneumopathies et/ou une hypoxémie, les HP secondaires à une maladie thromboembolique et les HP dont l'étiologie est multifactorielle) rassemblent les HP pré-capillaires définies par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) \leq 15 mmHg. A l'inverse, une PAPO $>$ 15 mmHg, correspondant à une HP post-capillaire, est associée à des cardiopathies gauches. Ces HP forment le groupe 2. Cette distinction entre HP pré- et post-capillaire basée sur la PAPO sous-entend que la PAPO reflète la pression dans l'oreillette gauche.

Beaucoup d'études se sont intéressées à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des HP pré-capillaires artérielles du groupe 1 et en particulier des HTAP idiopathiques. Leur prise en charge thérapeutique est bien établie. Cependant, les HTAP idiopathiques restent une pathologie rare avec une prévalence européenne de l'ordre de 6-25 sujets par million d'habitants^{2,3}.

Les cardiopathies gauches à l'origine des HP du groupe 2 sont, par contre, une des causes les plus fréquentes d'HP. Elles sont divisées en 3 sous-classes : les dysfonctions systoliques, les dysfonctions diastoliques et les valvulopathies. Plus de la moitié des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ont une dysfonction diastolique avec une fraction d'éjection conservée^{4,5,6}. Selon l'étude de Lam, la prévalence de l'HP chez ces patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est de 83%⁷. Les facteurs de risque sont principalement l'âge⁸ mais également des pathologies cardiovasculaires telles que les cardiopathies ischémiques, l'hypertension artérielle systémique et le diabète^{9,10}. Etant donné que le diabète et l'hypertension artérielle systémique sont des pathologies qui ne cessent d'augmenter

Figure 1. Classification des hypertensions pulmonaires (HP) (Dana Point, 2008)

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 1.1. HTAP idiopathique
- 1.2. HTAP héréditaire
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin
 - 1.2.3. inconnue
- 1.3. HTAP induite par la prise d'anorexigènes ou toxiques
- 1.4. HTAP associée aux
 - 1.4.1. Connectivites
 - 1.4.2. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
 - 1.4.3. Hypertension portale
 - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
 - 1.4.5. Bilharziose
 - 1.4.6. Anémie hémolytique chronique
- 1.5. HTAP persistante du nouveau-né

1' Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

2. HP due à une cardiopathie gauche

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathie

3. HP due à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie

- 3.1. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Affection respiratoire associant un syndrome restrictif et obstructif
- 3.4. Syndrome d'apnée du sommeil
- 3.5. Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Séjour prolongé en haute altitude
- 3.7. Anomalies du développement

4. HP thromboemboliques chroniques

5. HP de causes diverses

- 5.1. Affections hématologiques: syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques: sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vasculite
- 5.3. Affections métaboliques: glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- 5.4. Autres: médiastinites fibreuses, obstruction tumorale, insuffisance rénale chronique dialysée

ALK1 activin receptor-like kinase type 1; BMPR2 bone morphogenetic protein receptor type

et la population devenant vieillissante, il faut s'attendre à ce que les HP post-capillaires sur dysfonction diastolique deviennent la cause numéro un d'HP^{6,9}.

D'un point de vue physiopathologique, l'HP dans les dysfonctions diastoliques du ventricule gauche (VG) est la conséquence d'une augmentation des pressions diastoliques du VG et d'une congestion veineuse pulmonaire. Le retour veineux pulmonaire est réduit et il en résulte une augmentation des pressions dans les veines pulmonaires qui se répercutent sur les artères pulmonaires. En l'absence de traitement de l'insuffisance cardiaque, ces patients peuvent aller jusqu'à développer des complications telles qu'un œdème pulmonaire et des hémorragies alvéolaires. La PAP s'élève de façon passive, par voie rétrograde, et le gradient transpulmonaire (GTP) (PAPm-PAPO) reste normal (< 12 mmHg). Le gradient entre la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd) et la PAPO est alors normal, c'est-à-dire inférieur à 5mmHg. Il n'y a pas d'anomalie intrinsèque du lit artériel pulmonaire.

Figure 2. Définitions hémodynamiques des HP (Dana Point 2008)

Définition	Caractéristiques	Groupe d'HP
<u>HP pré-capillaire</u>	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg	1. HTAP 3. HP due à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie 4. HP thromboembolique chronique 5. HP de causes diverses
<u>HP post-capillaire</u>	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO > 15 mmHg	2. HP due à une cardiopathie gauche
- passive - active (« hors de proportion »)	Gradient transpulmonaire ≤ 12 mmHg Gradient transpulmonaire > 12 mmHg	

Il existe également une forme plus sévère qui survient chez certains patients. Elle est caractérisée par un remodelage vasculaire et une vasoconstriction des artères pulmonaires probablement secondaires à la libération d'endothéline en réponse à la congestion veineuse. On parle dans ce cas d'HP active ou « hors de proportion ». La PAP augmente de façon disproportionnée à l'augmentation de la PAPO. Le gradient transpulmonaire est élevé, supérieur à 12 mmHg, tout comme la PAPd. La classification clinique de 2008 définit d'ailleurs l'HP post-capillaire « hors de proportion » comme une HP dont la PAPO est supérieure à 15 mmHg avec un gradient transpulmonaire supérieur à 12 mmHg¹. Les conséquences cardiovasculaires des HP post-capillaires sont les mêmes que celles des HP pré-capillaires : hypertrophie du ventricule droit (VD) en réponse à l'augmentation de la post-charge puis dilatation et dysfonction du VD.¹¹ Ainsi, ces patients vont avoir les mêmes caractéristiques cliniques et hémodynamiques que les patients avec HP pré-capillaire¹². Parmi les symptômes et les signes cliniques, nous retrouvons une dyspnée d'effort et éventuellement une insuffisance du VD avec œdèmes. Par contre, l'orthopnée et la dyspnée paroxystique nocturne ne sont pas des symptômes caractéristiques des HTAP¹³.

Du point de vue histologique, ils présentent également la même pathologie vasculaire avec une fibrose de l'intima et une hypertrophie de la média des artères.¹⁴

Dans les HP post-capillaires « hors de proportion », les traitements de l'insuffisance cardiaque sous-jacente ne permettent pas de normaliser la PAP et à l'heure actuelle il n'y a pas d'évidence que les traitements spécifiques de l'HP (les prostanoides, les antagonistes aux récepteurs de l'endothéline et

les inhibiteurs des phosphodiesterase de type-5) apportent une amélioration clinique. Ils pourraient même être délétères en favorisant une congestion pulmonaire.

La distinction entre HP pré- et post-capillaire peut être difficile. Dans les cas d'HP sur dysfonction diastolique, cette distinction est d'autant plus difficile que la PAPO peut être normale (traitement par diurétiques, sous-estimation de la pression télé-diastolique du VG, etc.). La reconnaissance de facteurs de risque devient primordiale. En cas d'HP post-capillaire « hors proportion », la difficulté réside également dans la distinction entre une étiologie cardiaque isolée et une étiologie pré-capillaire propre qui se surajouterait à une pathologie cardiaque. Le gradient transpulmonaire ne permet pas de faire cette distinction et le calcul du gradient entre PAPd et PAPO n'est plus recommandé dans les recommandations émises par le 4^e symposium sur l'HP de 2008. Le manque d'évidence concernant cette population ne permet pas de définir à l'heure actuelle des directives de prise en charge et de traitement spécifiques, favorisant des indications thérapeutiques aléatoires contribuant à l'augmentation des coûts de la santé¹⁵.

En conclusion, l'HP chez les patients avec insuffisance cardiaque diastolique est une entité clinique qui comporte de multiples challenges.

BUT

Le 1^{er} but de notre étude est de décrire, du point de vue clinique, échocardiographique et hémodynamique droit, les patients présentant une HP post-capillaire hors de proportion sur dysfonction diastolique diagnostiquée dans un centre de référence d'HP. Une mise en évidence de certaines de leurs caractéristiques devrait permettre une meilleure reconnaissance. Le 2^{ème} but est d'évaluer le rôle du gradient PAPd-PAPO dans l'évaluation des HP notamment celles qui répondent à la définition d'HP post-capillaire.

MÉTHODE

Population sélectionnée :

Nous avons analysé de manière rétrospective et consécutive les données des patients référés au centre de référence d'hypertension pulmonaire du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) pendant la période du 01.01.2009 au 30.06.2011. En tout, 82 patients ont été adressés pour investigation d'une HP. Seuls les patients ayant été bilantés par cathétérisme cardiaque droit ont été retenus pour notre étude. Pour l'analyse des données, nous avons retenu les cas chez qui l'hypertension pulmonaire, définie par une PAPm \geq 25 mmHg, a été confirmée par cathétérisme cardiaque droit. Les cas exclus s'expliquent par le manque de données cliniques ou échocardiographiques et/ou par une PAPm $<$ 25 mmHg.

Les données cliniques et les valeurs de laboratoire proviennent des dossiers des patients et ont été collectées dans un intervalle de temps ne dépassant pas les 2 semaines précédant ou suivant le cathétérisme cardiaque droit.

Les patients étudiés ont donné leur consentement libre et éclairé lors de leur inscription dans le registre suisse des patients atteints d'HP.

Toutes les données récoltées ont été classées en 2 groupes, un groupe contrôle correspondant aux patients présentant une HP pré-capillaire isolée (PAPm \geq 25 mmHg et une PAPO \leq 15 mmHg) et un deuxième groupe regroupant les patients avec une HP post-capillaire avec une dysfonction diastolique.

Les critères d'inclusion de ce deuxième groupe sont une PAPm \geq 25 mmHg, une PAPO $>$ 15 mmHg, une FEVG \geq 50% et l'absence de valvulopathie significative.

Dans un deuxième temps tous les patients ayant une PAPO $>$ 15 mmHg ont été répartis en 2 groupes en fonction du gradient transpulmonaire $>$ ou \leq 12 mmHg et en sous-groupes selon la valeur du gradient entre la PAPd et la PAPO $>$ ou \leq à 5 mmHg.

Paramètres étudiés :

Les paramètres épidémiologiques, cliniques et de laboratoire que nous avons étudiés sont :

- le sexe
- l'âge au moment du cathétérisme
- la race
- l'indice de masse corporel (IMC) défini par le poids (kg) divisé par la taille² (m²)
 - la présence d'une obésité (IMC $>$ 30kg/m²)
 - la présence d'un poids normal (IMC 19-25kg/m²)
- la présence d'un syndrome métabolique, une hypertension artérielle systémique traitée, une dyslipidémie traitée, un diabète traité médicamenteusement (non insulino-requérant ou insulino-requérant)
- la présence d'une cardiopathie ischémique définie par un syndrome coronarien documenté dans les 6 derniers mois et/ou un antécédent d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée et/ou un antécédent de pontage aorto-coronarien
- un antécédent de fibrillation auriculaire/flutter ou une fibrillation auriculaire/flutter actifs
- une maladie thromboembolique (antécédents de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire documentée)
- la présence d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire $<$ 60ml/min estimé par l'équation « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) à partir du taux de créatinine sérique en μ mol/l
- un syndrome d'apnée du sommeil documenté au moyen d'une polygraphie ou d'une polysomnographie
- Une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) définie par les critères de GOLD (stade I VEMS \geq 80%, stade II VEMS entre 79-50%, stade III VEMS 49-30%, stade IV VEMS $<$ 30%)
- Le taux du NT-proBNP en pg/mL
- La classification du stade de la dyspnée selon la New York Heart Association (NYHA) (stade I-IV)
- Données fonctionnelles respiratoires (nombre de mètres dans le test de marche de 6 minutes, le taux de diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) en pourcentage de la valeur prédite)

Nous avons également récolté au moyen des rapports des cathétérismes cardiaques droits, les valeurs hémodynamiques :

- Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) en mmHg
- Pression artérielle pulmonaire systolique et diastolique (PAPs et PAPd) en mmHg
- Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) en mmHg
- Pression dans l'oreillette droite (POD)
- Gradient transpulmonaire (GTP) = PAPm-PAPO en mmHg

- Gradient PAPd-PAPO en mmHg
- Résistances artérielles pulmonaires (RAP) en unités Woods

Les cathétérismes cardiaques droits ont été réalisés selon la procédure standard. Les patients ont bénéficié de la pose d'un cathéter de Swan-Ganz soit par voie jugulaire, soit par voie fémorale et sous scopie.

Pour finir, nous avons analysé les paramètres standards de l'échocardiographie sur la base des rapports provenant des cardiologues traitants des patients (hors CHUV) ou provenant du service de cardiologie du CHUV.

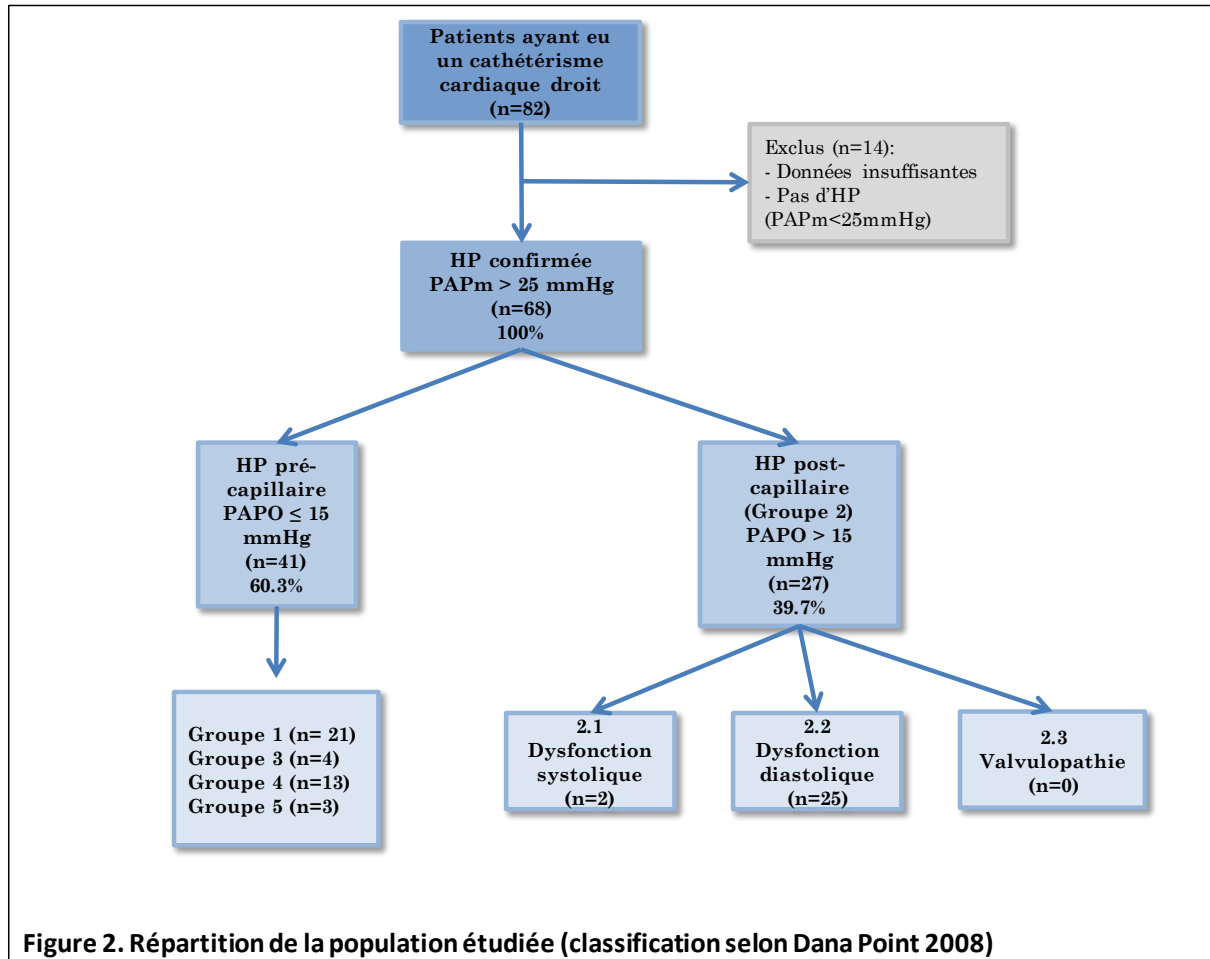
- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) exprimé en pourcentage
- La présence d'une valvulopathie significative
- Les signes de dysfonction diastolique évalués par échographie Doppler (rapport E/e'), non évalués chez les patients présentant une arythmie
- Les autres signes échocardiographiques évocateurs d'une dysfonction diastolique (la présence d'une dilatation de l'oreillette gauche ou la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche)
- La taille et la fonction du ventricule droit
- La présence d'un épanchement péricardique.

Analyse statistique :

Les groupes ont été comparés en utilisant le test exact de Fisher pour les variables qualitatives nominales et le t-test pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives sont décrites par leur nombre et leur pourcentage. Les variables quantitatives par la moyenne et l'écart-type. Toutes les valeurs-p sont les résultats des tests bilatéraux (« two-tailed ») et une valeur-p < 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Durant la période du 01.01.2009 au 30.06.2011, 82 patients ont eu un cathétérisme cardiaque droit pour une suspicion d'HP lors d'une échocardiographie. 68 cas ont été retenus avec une HP confirmée par une PAPm > 25 mmHg. 41 patients (60.3% des patients avec HP confirmée) ont une HP pré-capillaire avec une PAPO < 15mmHg : 21 du groupe 1 (19 idiopathique, 1 médicamenteuse et 1 cardiopathie congénitale), 4 du groupe 3, 13 du groupe 4, 3 du groupe 5 (2 sarcoïdose, 1 multifactorielle).



Dans ce groupe des HP pré-capillaires, on retrouve 19 (46,3%) hommes et 22 (53,7%) femmes pour une moyenne d'âge de 64 ans ($\pm 13,1$). L'IMC moyen est de 26,3 ($\pm 5,0$), 9 (22%) sont obèses. 25 (61%) ont une HTA systémique, 9 (22%) ont une FA ou un flutter anciens ou actifs. 14 (34,1%) ont une dyslipidémie, 16 (39%) ont un syndrome métabolique, 6 (14,6%) ont un diabète et 5 (12,2) ont une cardiomyopathie ischémique. 7 (17,1%) souffrent d'un SAS. 8 (19,5%) ont une IR. Le cathétérisme cardiaque droit montre une valeur moyenne de PAPm de 39,7 ($\pm 10,2$) mmHg et une moyenne de PAPO de 10,8 ($\pm 3,54$) mmHg.

Figure 4. Caractéristiques de la population étudiée

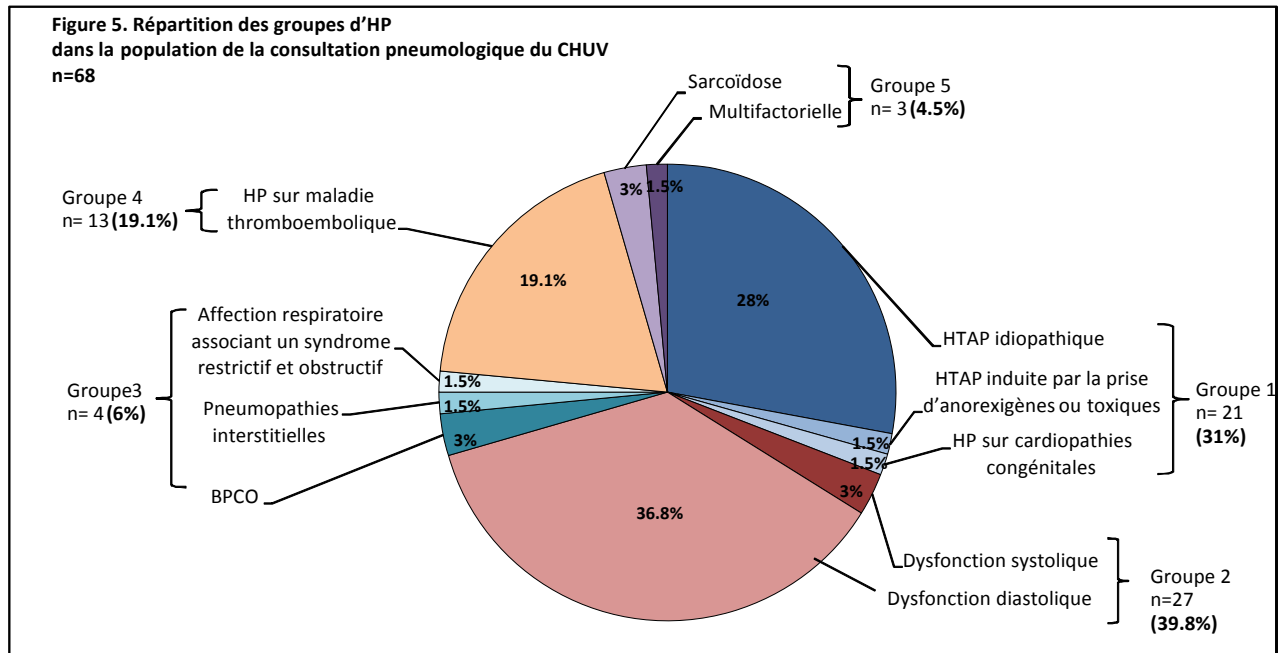
	pré-capillaire (n=41)	dysfonction diastolique (n=25)	valeur-p ($\alpha \leq 0.05$)
Paramètres cliniques			
Âge, années			
moyenne (intervalle)	64 (37-88)	67 (42-83)	NS
Sexe			
Homme (n, %)	19 (46,3)	15 (60)	NS
Femme (n, %)	22 (53,7)	10 (40)	NS
Race			
Caucasien (n, %)	41 (100)	21 (84)	0.0176
IMC			
moyen, kg/m ²	26,3±5,0	29,9±5,5	0.0105
obésité (n,%)	9 (22)	13 (52)	0.0164
poids normal (n,%)	17 (41,5)	7 (28)	NS
Stade NYHA			
stade I (n,%)	0	2 (8)	NS
stade II (n,%)	8 (19,5)	8 (32)	NS
stade III (n,%)	18 (43,9)	12 (48)	NS
stade IV (n,%)	8 (19,5)	2 (8)	NS
Pathologies cardiovasculaires			
Cardiopathie ischémique (n,%)	5 (12,2)	5 (20)	NS
FA/flutter (n,%)	9 (22)	11 (44)	NS
HTA traitée (n,%)	25 (61)	21 (84)	NS
dyslipidémie traitée (n,%)	14 (34,1)	11 (44)	NS
diabète (n,%)	6 (14,6)	6 (24)	NS
Autres pathologies			
Syndrome métabolique (n,%)	16 (39)	9 (36)	NS
BPCO (n,%)	16 (39)	15 (60)	NS
Insuffisance rénale (n,%)	8 (19,5)	10 (40)	NS
SAS (n,%)	7 (17,1)	3 (12)	NS
Maladie thromboembolique (n,%)	19 (46,3)	4 (16)	0.0164
Paramètres biologiques			
NP-proBNP, pg/mL	1974 ± 3145	2849±6731	NS
Fonctions pulmonaires			
DLCO, %	56±21	65±22	NS
Distance test de marche 6', mètres	332 ± 141	356±117	NS
VEMS>60 (n,%)	9 (22)	6 (24)	NS
Paramètres hémodynamiques			
PAPs, mmHg	65,5 ± 18,6	67,2±17,7	NS
PAPd, mmHg	25,7 ± 13,6	26,4±8,3	NS
PAPm, mmHg	39,7 ± 10,2	42,8±10,2	NS
PAPO, mmHg	10,8 ± 3,54	21,1±5,3	NS
Gradient transpulmonaire, mmHg	28,9 ± 11,2	21,8±9,9	0.0091
Gradient PAPd-PAPO, mmHg	13,3 ± 8,9	5,3±9,0	0.0010
Index cardiaque, l/min/m ²	2,72 ± 1,12	2,75 ± 0,81	NS
RAP, Woods	6,9 ± 3,7	4,9±3,6	NS
Echocardiographie			
FEVG < 50% (n,%)	1 (2,4)	0 (0)	NS
Hypertrophie du VG (n,%)	3 (7,3)	6 (24)	NS
Fonction VD normale (n,%)	11 (26,8)	4 (16)	NS
Fonction VD pathologique (n,%)	25 (61)	17 (68)	NS
VD dilaté (n,%)	23 (56,1)	14 (56)	NS
OG dilatée (n,%)	14 (34,1)	19 (76)	0.0020
OG normale (n,%)	18 (43,9)	2 (8)	0.0022
VD normal (n,%)	8 (19,5)	5 (20)	NS
Présence d'un épanchement péricardique (n,%)	6 (14,6)	2 (8)	NS

Les résultats sont exprimés en moyenne ± en dériviation standard.

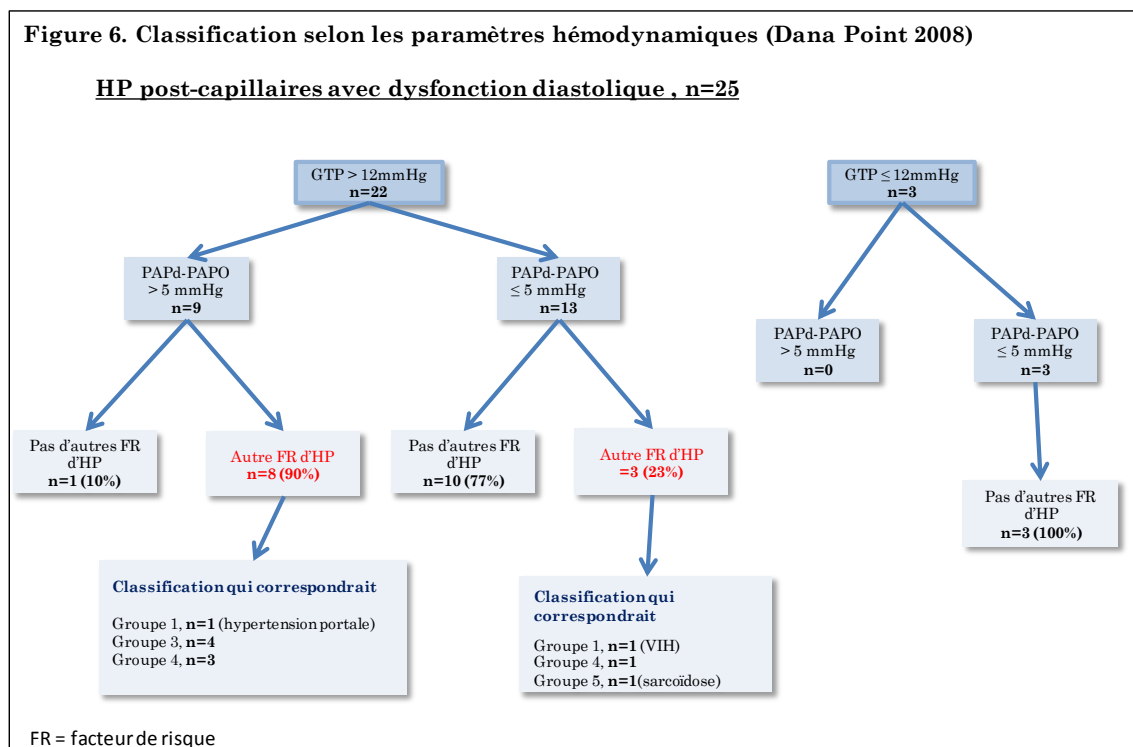
NS= non significatif

Les HP post-capillaires définies par une PAPO > 15 mmHg ont été retrouvées chez 27 patients (39,7%). Ceci correspond à une HP du groupe 2 selon la classification de 2008 de Dana Point: HP due à des cardiopathies gauches. 2 patients ont une dysfonction systolique du ventricule gauche avec une

FEVG < 50%. Un des ces patients a une FEVG qui a été évaluée entre 35-40% et a un gradient PAPd-PAPO < 5 mmHg. Le second avec une FEVG de 25% a un gradient PAPd-PAPO > 5 mmHg.



Les 25 patients restants, 15 (60%) hommes et 10 (40%) femmes, ont une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée (dysfonction diastolique). Leur âge moyen est de 67,1 (±12,2). 21 (84%) ont une HTA systémique, 11 (44%) ont une FA. 11 (44%) ont une dyslipidémie, 6 (24%) ont un diabète et 5 (20%) ont une cardiomyopathie ischémique. L'IMC moyen est de 29,9(±5,5), 13 (52%) sont obèses. Seulement 3 (12%) ont un syndrome d'apnée du sommeil documenté. 10 (40%) ont une insuffisance rénale. 9 (36%) patients présentent un syndrome métabolique. 19 (76%) ont une



échocardiographie évoquant une dysfonction ventriculaire diastolique qui s'exprime le plus fréquemment par une oreillette gauche dilatée. Le cathétérisme cardiaque droit montre une valeur moyenne de PAPm de 42,8 ($\pm 10,2$) mmHg et une moyenne de PAPO de 21,1 ($\pm 5,3$) mmHg.

Parmi ces 25 patients avec insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée seulement 3 patients ont un GTP < 12 mmHg dont tous avec un gradient PAPd-PAPO < 5 mmHg. Les 22 autres patients ont une composante hors de proportion avec un GTP > 12 mmHg (Figure 6).

Parmi ces patients avec dysfonction diastolique et HP post-capillaire, 11 (44%) ont un autre facteur de risque d'HP (4 maladie thromboembolique, 4 pneumopathie hypoxique, 1 hypertension porto-pulmonaire, 1 infection VIH et 1 sarcoïdose)(Figure 6). 75% de ces patients avec une cardiopathie gauche et un autre facteur de risque documenté pour une HP ont un gradient PAPd-PAPO > 5mmHg versus 8% de ceux qui n'ont pas autres FR pour une HP (différence statistiquement significative avec une valeur-p 0.0075).

DISCUSSION

Les différences significatives qu'on retrouve entre les HP pré-capillaires et les HP post-capillaires sont pour les HP post-capillaires la présence d'un plus grand nombre d'obèses, la présence plus fréquente de FA et à l'échocardiographie une dilatation de l'OG. Les maladies thromboemboliques sont plus fréquentes chez les patients avec HP pré-capillaires. L'HP sur maladie thromboembolique a son propre groupe dans la classification de Dana Point 2008 et fait partie des HP pré-capillaires.

Comme il a été bien démontré dans une étude de Berger et al¹⁶, il n'y a pas de caractéristiques cliniques, biologiques, hémodynamiques ou échocardiographiques qui permettent de faire la différence de manière significative entre une HP passive et une HP active (« hors de proportion »). Ainsi, il faut garder un haut degré de suspicion pour le développement secondaire d'un remodelage vasculaire dans les maladies cardiaques gauches car il n'existe aucune mesure qui prédit le développement d'une HP hors de proportion.

Comme le postule très bien Lam et al. dans une étude communautaire, la grande majorité des HP post-capillaires chez les insuffisants cardiaques à FE préservée suggère une composante additionnelle d'HP pré-capillaire due à une pathologie des artères¹⁷. L'origine de cette HP, qu'elle soit uniquement due à une progression de l'HP veineuse ou qu'elle reflète une pathologie pré-capillaire spécifique se surajoutant à l'HP post-capillaire, semble être importante. On peut se poser la question de l'éventuel efficacité des thérapies utilisées pour les HP pré-capillaires lorsqu'une composante pré-capillaire spécifique s'ajoute à l'HP post-capillaire dans les ICFEp. Actuellement il n'y a pas de traitement prouvé efficace dans le traitement des ICFEp. L'association HP et surmortalité dans la dysfonction diastolique suggère que l'HP peut contribuer à la progression de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ICFEp.

Un éditorial datant de 1975 décrivait le gradient entre la PAPO et la PAPd comme un outil extrêmement utile afin de déterminer la contribution cardiaque versus pulmonaire d'une insuffisance respiratoire. Une élévation de la PAPO signe une dysfonction cardiaque contribuant très probablement à la perturbation des échanges gazeux. Un gradient PAPd et PAPO < 5 mmHg suggère des résistances vasculaires pulmonaires normales alors qu'une augmentation du gradient PAPd-PAPO > 5mmHg signifie une altération significative des vaisseaux pulmonaires pré-capillaires qui accompagnent les maladies pulmonaires primaires¹⁸.

Dans notre étude, nous suggérons que le gradient PAPd-PAPO permet de mieux discriminer les patients qui ont une maladie non cardiaque sous-jacente susceptible d'être à l'origine de la composante pré-capillaire de l'HP « hors de proportion ». Si le gradient PAPd-PAPO est $>$ à 5 mmHg, on retrouve dans 90% des cas une pathologie sous-jacente non cardiaque pouvant expliquer l'HP.

A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'utiliser les traitements spécifiques de l'HP pour le groupe 2. Cependant les essais cliniques n'ont pas ciblés les patients avec HP post-capillaire hors de proportion susceptibles d'avoir une composante pré-capillaire dont l'origine est indépendante de la dysfonction cardiaque. Les patients présentant des HP « hors de proportion » secondaire à une cardiopathie gauche devraient être inclus dans des études randomisées et ciblées sur le traitement spécifique des HTAP.

CONCLUSION

Les HP post-capillaires sont souvent retrouvées chez les patients référés dans un centre d'HP pour une suspicion d'HP. Elles représentent 40% des cas d'hypertension pulmonaire référés dans notre centre universitaire.

Dans notre collectif de patients, les cardiopathies rythmiques ainsi que l'obésité semblent être des paramètres cliniques suggestifs pour les HP associées aux maladies du cœur gauche et se retrouvent de manière significativement plus fréquente par rapport aux HP pré-capillaires.

Une proportion importante (74%) de patients avec une HP post-capillaires présentent des signes échocardiographiques de dysfonction diastolique. Cependant, l'étude est limitée puisqu'elle est rétrospective et sans uniformité dans les critères diagnostiques des dysfonctions diastoliques. De plus, les patients présentant des arythmies (FA/flutter) ont été inclus.

Dans notre cohorte, 85% des patients avec HP post-capillaire ont une HP « hors de proportion » dont 44% qui ont un facteur de risque non-cardiaque d'HP associé. Lorsque le gradient PAPd-PAPO est supérieur à 5 mmHg on retrouve de manière significative un plus grand nombre de pathologies non cardiaques qui pourraient également être à l'origine d'une HP.

Ainsi, le gradient PAPd-PAPO semble être un meilleur facteur discriminant par rapport au gradient transpulmonaire mais pour corroborer ces résultats il faudrait mettre sur pied une étude prospective avec une analyse méthodique des cathétérismes cardiaques droit et gauche. Cette étude devrait également inclure des patients de plusieurs centres afin d'éviter certains biais de sélection. Une uniformisation des critères échocardiographiques doit être faite pour avoir une définition plus robuste concernant les diagnostiques de dysfonction diastolique et d'ICFEP.

BIAIS ET LIMITATIONS

En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective faite dans un unique centre avec un collectif de patients relativement restreint. De plus, la population sélectionnée est biaisée puisqu'elle est référée dans un service de pneumologie.

Deuxièmement, très peu de patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque gauche pour confirmer la correspondance entre la PAPO et la pression télé-diastolique du VG.

La volémie des patients de même qu'un éventuel traitement par diurétiques n'ont pas été analysés alors que ces 2 éléments influencent la valeur de la PAPO.

De plus l'élévation observée de la PAPO pourrait également s'expliquer par une compromission de la fonction diastolique gauche en raison de l'interaction entre les 2 ventricules et non à cause d'une pathologie cardiaque diastolique propre. Notre étude ne permet pas d'identifier ces patients.

Puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, les critères échocardiographiques n'ont pas été uniformisés étant donné que seuls les rapports échocardiographiques faits par multiples opérateurs ont été repris. Ainsi, les critères diagnostiques concernant les dysfonctions diastoliques n'ont pas été soumis à une définition systématique. Ceci concerne également la définition des ICFEp qui nécessite également une définition qui devrait s'appliquer pour chaque patient.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur Laurent Nicod, qui, en tant que tuteur de ce mémoire, s'est toujours montré très disponible tout au long de la réalisation de ce travail ainsi que pour ses conseils toujours judicieux et le temps qu'il a bien voulu me consacrer.

Mes remerciements s'adressent également à Madame Maura Prella pour ses recommandations avisées, ses remarques toujours constructives et pour les nombreuses heures qu'elle a passées à relire et corriger mon travail. Sans elle ce mémoire ne serait pas ce qu'il est.

J'exprime ma gratitude à Madame Nicole Aebischer qui a accepté d'évaluer et de noter mon travail et à Monsieur John-David Aubert pour ses suggestions très pertinentes et son enthousiasme pour ce mémoire.

Pour finir, un grand merci à ma famille et mes amis pour leur aide et leur soutien.

RÉFÉRENCES

- ¹ Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1219-63.
- ² Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9.
- ³ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30.
- ⁴ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
- ⁵ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. [Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic](#). *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202
- ⁶ Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9.
- ⁷ Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-26
- ⁸ Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev*. 2002 Jan;7(1):17-27.
- ⁹ Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):18-28.
- ¹⁰ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
- ¹¹ Dadfarmay S, Berkowitz R, Kim B, Manchikalapudi RB. Differentiating pulmonary arterial and pulmonary venous hypertension and the implications for therapy. *Congest Heart Fail*. 2010 Nov-Dec;16(6):287-91.
- ¹² Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008 Nov 18;118(21):2190-9. Review.
- ¹³ Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. [Primary pulmonary hypertension. A national prospective study](#). *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23.
- ¹⁴ Perez VA, Haddad F, Zamanian RT. Diagnosis and management of pulmonary hypertension associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Pulm Circ*. 2012 Apr;2(2):163-9
- ¹⁵ Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH, Lichtblau M, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Tiede H, Weil J, Ewert R. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011 Dec;154 Suppl 1:S13-9.

¹⁶ Berger G, Hardak E, Obaid W, Shaham B, Carasso S, Kerner A, Yigla M, Azzam ZS. Characterization of pulmonary venous hypertension patients with reactive pulmonary hypertension as compared to proportional pulmonary hypertension. *Respiration*. 2012;83(6):494-8.

¹⁷ Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-26.

¹⁸ Stevens PM. Assessment of acute respiratory failure: cardiac versus pulmonary causes. *Chest*. 1975 Jan;67(1):1-2.