

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 072

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

par

*Léa MABIRE-AMER*  
née le *1<sup>er</sup> Août 1984 à Caen (14)*

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 *Avril 2013*

---

**REVERSIBILITE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE POST-CAPILLAIRE  
DISPROPORTIONNEE EN POST-TRANSPLANTATION CARDIAQUE**

---

Président : Monsieur le Professeur LE MAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur TROCHU

## LISTE DES ABREVIATIONS

AP : Artère pulmonaire  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
CMD : Cardiomyopathie dilatée  
CMH : Cardiomyopathie hypertrophique  
CMI : Cardiomyopathie ischémique  
CMLV : Cellule musculaire lisse vasculaire  
ECMO : *Extra corporeal membrane oxygenation*  
EER : Epuration extra-rénale  
ET-1 : Endothéline de type 1  
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche  
GTP : Gradient transpulmonaire  
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire  
HTP : Hypertension pulmonaire  
IMC : Indice de masse corporelle  
IP : Insuffisance pulmonaire  
IRA : Insuffisance rénale aigüe  
ISHLT : *International Society of Heart and Lung Transplantation*  
NO : Monoxyde d'azote  
OD : Oreillette droite  
OG : Oreillette gauche  
IC : Index cardiaque  
IPDE : Inhibiteur des phosphodiesterases  
IRA : Insuffisance rénale aigüe  
IVD : Insuffisance ventriculaire droite  
PAs : Pression artérielle systémique  
PAPd : Pression artérielle pulmonaire diastolique  
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne  
PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion  
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique  
Pcap : Pression capillaire  
PDE : Phosphodiesterases  
POD : Pression dans l'oreillette droite  
POG : Pression dans l'oreillette gauche  
PTDVG : Pression télédiastolique du ventricule gauche  
PVC : Pression veineuse centrale  
Qc : Débit cardiaque  
RVP : Résistances vasculaires pulmonaires  
RVS : Résistances vasculaires systémiques  
VD : ventricule droit / ventriculaire droit  
VG : ventricule gauche / ventriculaire gauche

# TABLE DES MATIERES

<b>I) INTRODUCTION .....</b>	<b>58</b>
A) GENERALITES SUR L'HYPERTENSION PULMONAIRE .....	58
1) Définition .....	58
2) Evaluation échocardiographique.....	58
3) Evaluation hémodynamique.....	59
B) HYPERTENSION PULMONAIRE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE.....	60
1) Définition .....	60
2) Conséquences cliniques .....	61
3) Cas particulier de l'HTP réactive.....	61
4) Ventricule droit et insuffisance cardiaque gauche .....	69
C) HYPERTENSION PULMONAIRE ET TRANSPLANTATION CARDIAQUE.....	70
1) Risque de dysfonction ventriculaire droite post-transplantation .....	70
2) Tests de réversibilité de l'hypertension pulmonaire .....	70
3) Assistance circulatoire pré-transplantation cardiaque ?.....	71
4) Question de la transplantation cardiaque hétérotopique .....	73
D) JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....	73
<b>II) MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>74</b>
A) GENERALITES .....	74
B) TYPE DE DONNEES RECUEILLIES .....	74
C) ANALYSE STATISTIQUE.....	74
D) DEFINITIONS.....	75
<b>III) RESULTATS .....</b>	<b>77</b>
A) DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	77
B) RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION .....	79
1) Données de survie .....	79
2) Complications post-transplantation .....	79
3) Données du cathétérisme cardiaque droit .....	79
C) ANALYSE STATISTIQUE EN SOUS-GROUPES .....	80
1) Caractéristiques avant greffe.....	80
2) Données de survie .....	80
3) Résultats de la transplantation .....	80

4) Données du cathétérisme cardiaque droit .....	81
D) ANALYSE DES PATIENTS AVEC TEST DE REVERSIBILITE .....	82
1) Caractéristiques des patients avant greffe .....	82
2) Résultats .....	82
<b>IV) DISCUSSION.....</b>	<b>83</b>
A) INDICATIONS DE CATHETERISME CARDIAQUE DROIT .....	83
1) Bilan pré-transplantation cardiaque .....	83
2) En post-transplantation .....	85
B) HYPERTENSION PULMONAIRE DISPROPORTIONNEE OU REACTIVE .....	86
1) Pronostic de ces patients .....	86
2) Prise en charge de ces patients .....	88
C) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REVERSIBILITE : REMODELAGE INVERSE .....	94
D) PERSPECTIVES .....	95
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>98</b>
<b>VI) BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>108</b>
<b>VII) ANNEXES.....</b>	<b>58</b>

## I) INTRODUCTION

### A) GENERALITES SUR L'HYPERTENSION PULMONAIRE

#### 1) Définition

La définition de l'hypertension pulmonaire (HTP) selon les dernières recommandations<sup>i</sup> de 2009 est basée sur une évaluation hémodynamique. On parle d'HTP quand la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) est supérieure ou égale à 25 mm Hg au repos.

La pression capillaire (Pcap), encore appelée pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), est équivalente à la pression dans l'oreillette gauche (POG) en l'absence d'obstacle veineux pulmonaire. Elle est donc un bon reflet de la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) en l'absence d'obstacle entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche. Une pression capillaire inférieure ou égale à 15 mm Hg définit une HTP pré-capillaire. Une pression capillaire supérieure à 15 mm Hg définit une HTP post-capillaire.

L'hypertension pulmonaire est un vaste ensemble regroupant plusieurs cadres nosologiques et le dernier symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire à Dana Point en 2008 a abouti à la classification en six groupes<sup>ii</sup> (*figure 1*). Le terme d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est désormais réservé aux hypertensions pulmonaires idiopathiques, héritables, toxiques et associées à d'autres maladies (connectivites, VIH...), soit le groupe 1 de la classification de Dana Point.

#### 2) Evaluation échocardiographique

Les valeurs de pressions artérielles pulmonaires peuvent être évaluées de façon indirecte par échocardiographie transthoracique.

L'estimation de la PAPs se fait par la mesure de la vitesse maximale (v) de la régurgitation tricuspide, selon la formule :

$$\text{PAPs} = 4v^2 + \text{POD}$$

La pression dans l'oreillette droite (POD) est estimée visuellement par l'aspect de la veine cave inférieure en incidence sous-costale (dilatation, dépression inspiratoire). Les recommandations européennes<sup>1</sup> précisent qu'une HTP est probable si la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide est supérieure à 3,4 m/sec et qu'elle est peu probable si cette vitesse est inférieure à 2,8 m/sec.

Le flux d'insuffisance pulmonaire (IP) permet d'estimer les valeurs de PAPd (estimée à partir de la pression télédiastolique du flux d'IP) et de PAPm (à partir de la vitesse protodiastolique du flux d'IP).

Certains signes indirects peuvent apporter des arguments comme la mesure du temps d'accélération pulmonaire (en faveur d'HTP si ce temps est inférieur à 100 ms, peu évocateur d'une HTP si ce temps est supérieur à 140 ms), une dilatation atriale droite, l'aspect horizontal voire paradoxal du septum interventriculaire, une hypertrophie ventriculaire droite.

En cas de suspicion d'hypertension artérielle en échographie, le cathétérisme cardiaque vient confirmer le diagnostic.

### 3) Evaluation hémodynamique

L'évaluation de l'HTP se fait par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, sous anesthésie locale, par la ponction d'une veine de gros calibre (la plupart du temps jugulaire ou fémorale), et la mise en place d'un dispositif d'une taille de 7 French (soit environ 2.3 mm). Le cathétérisme cardiaque droit est réalisé grâce à l'utilisation d'un cathéter à ballonnet type Swan-Ganz, introduit par voie veineuse jusque dans l'oreillette droite (OD), monté progressivement dans le ventricule droit (VD) puis dans l'artère pulmonaire (tronc de l'artère

pulmonaire puis branche droite ou gauche). L'inflation du ballonnet situé à l'extrémité du cathéter entraîne l'occlusion d'une artère de petit calibre, permettant ainsi la mesure de la pression capillaire. L'injection de sérum froid dans l'OD (méthode de thermodilution de Fick) ou les techniques de mesures continues permettent de déterminer le débit cardiaque.

Les données obtenues sont donc les pressions artérielles pulmonaires systolique, diastolique et moyenne, la pression capillaire, le débit cardiaque ( $Q_c$  en L/min) et l'index cardiaque (IC en L/min/m<sup>2</sup>), la pression veineuse centrale (PVC) qui correspond à la pression dans l'oreillette droite (POD). Le gradient transpulmonaire (GTP) est défini par la différence entre la PAPm et la pression capillaire. On calcule les valeurs de résistance vasculaires pulmonaires (RVP) et systémiques (RVS) selon les formules :

$$RVP = (PAPm - P_{cap}) / Q_c$$

$$RVS = (P_{Am} - PVC) / Q_c \text{ (avec } P_{Am} = \text{Pression artérielle systémique moyenne)}$$

Les résistances sont exprimées le plus souvent en Unités Wood (UWood), plus rarement en dyn.s.cm<sup>-5</sup>.

## **B) HYPERTENSION PULMONAIRE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE**

### **1) Définition**

L'insuffisance cardiaque gauche est fréquemment compliquée d'HTP post-capillaire, correspondant au groupe 2 de la classification de Dana Point (*figure 1*).

Elle est définie comme l'existence d'une PAPm supérieure ou égale à 25 mm Hg au repos (définition de l'HTP), associée à une P<sub>cap</sub> supérieure à 15 mm Hg (correspondant à l'hypertension pulmonaire post-capillaire).

Les dernières recommandations de 2009 sur l'hypertension pulmonaire<sup>1</sup> définissent ensuite deux situations, en fonction de la valeur du gradient transpulmonaire (PAPm-P<sub>cap</sub>) :

- HTP passive : GTP inférieur ou égal à 12 mm Hg

- HTP disproportionnée ou réactive : GTP supérieur à 12 mm Hg.

L'HTP de l'insuffisance cardiaque est expliquée par une transmission passive de l'augmentation de pression intra-atriale gauche jusqu'aux artères pulmonaires via les capillaires et les veines pulmonaires<sup>iii</sup>. Ainsi, dans l'HTP passive de l'insuffisance cardiaque, il existe une relation linéaire entre les valeurs de PAP et celles de Pcap, représentée par la partie verte du graphique (*Figure 2*). Sur le plan histologique, l'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne d'une hypertrophie de la media des artères musculaires pulmonaires, même dans les cas des HTP dites « passives » comme cela a été montré dans une série autopsique de 2005<sup>iv</sup>.

## 2) Conséquences cliniques

La prévalence de l'HTP augmente avec la sévérité de la cardiopathie et le stade NYHA<sup>v</sup>. Par l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite, l'HTP réduit les capacités à l'effort ce qui explique la relation inverse entre le pic de VO<sub>2</sub> et les résistances vasculaires pulmonaires<sup>vi</sup>.

L'HTP chez les patients ayant une insuffisance cardiaque gauche, en particulier avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, est un facteur de mauvais pronostic et impacte de façon franche la morbidité et la mortalité<sup>vii,viii,ix</sup>. Il existe en effet une corrélation entre la progression de l'HTP, l'augmentation de la Pcap et la diminution de la survie<sup>x</sup>.

## 3) Cas particulier de l'HTP réactive

### a) *Généralités*

Comme nous l'avons décrit plus haut, l'hypertension pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque gauche s'explique par une transmission passive rétrograde de l'augmentation des pressions hydrostatiques depuis les cavités cardiaques gauches.

Dans certains cas, ce mécanisme passif est associé à des modifications « réactives » de la circulation pulmonaire, ce qui aboutit à une augmentation de la Pcap plus importante que l'augmentation de la PAP, représentée par la partie rouge du graphique (*figure 2*), et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. On parle alors d'hypertension pulmonaire « disproportionnée » ou « réactive ». Auparavant, ce type d'hypertension pulmonaire était connu sous le terme d'HTP « mixte ».

On décrit principalement deux éléments à l'origine de la composante réactive de l'hypertension pulmonaire de l'insuffisance cardiaque chronique.

La première est une augmentation du tonus vasomoteur des artères pulmonaires en rapport avec une dysfonction endothéliale sous l'influence d'une augmentation d'expression de l'endothéline et d'une diminution de la biodisponibilité locale du NO<sup>x</sup>. Cette composante dite fonctionnelle est réversible avec les vasodilatateurs pulmonaires.

La seconde composante est un remodelage obstructif des artères pulmonaires avec hypertrophie de la média (prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires), fibrose de l'intima et œdème interstitiel. Cette composante structurelle n'est pas réversible sous l'effet des vasodilatateurs utilisés en administration intraveineuse (*figure 3*).

#### *b) Physiopathologie*

A l'état basal (en l'absence d'insuffisance cardiaque), la cellule endothéliale pulmonaire synthétise du monoxyde d'azote (NO) à partir de L-arginine grâce à la NO-synthase en réponse aux facteurs hormonaux ou au stress pariétal (*shear stress*). Le NO diffuse ensuite passivement vers la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV) induisant une relaxation *via* une augmentation du GMP cyclique intracellulaire et une inhibition du relargage calcique par le réticulum sarcoplasmique, entraînant une vasodilatation artérielle pulmonaire.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, on observe une dysfonction endothéliale associée à une diminution de la vasodilatation pulmonaire dépendante de l'endothélium (NO-dépendante) par diminution d'activité de la voie L-arginine - NO. Une des hypothèses physiopathologiques évoquées est celle de l'inhibition de la NO synthase. Ce phénomène accentue la vasoconstriction pulmonaire et donc l'élévation des RVP<sup>11</sup>.

Par ailleurs, il existe chez les patients insuffisants cardiaques chroniques une élévation des taux plasmatiques d'endothéline de type 1 (ET-1), substance vasoconstrictrice artérielle, corrélée avec l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires et des résistances vasculaires pulmonaires<sup>xii</sup>. L'élévation des taux circulants d'endothéline est liée à plusieurs mécanismes, d'une part une augmentation de production locale d'ET-1 au niveau de l'endothélium pulmonaire et d'autre part une diminution de son élimination. L'ET-1 contribue également au remodelage vasculaire pulmonaire en participant à la prolifération et à l'hypertrophie des CMLV ainsi qu'à l'augmentation de synthèse du collagène<sup>xiii</sup>, responsables des phénomènes obstructifs de l'arbre artériel pulmonaire (composante structurelle de l'HTP réactive).

De plus, il a été décrit des mécanismes d'altération de la membrane alvéolo-capillaire au passage des gaz, en réponse à l'élévation chronique de pression. L'augmentation de pression hydrostatique lèse l'endothélium et les cellules alvéolaires (épithélium), altérant les mécanismes de filtration des fluides et le transfert des gaz<sup>xiv</sup>. Ce processus est généralement réversible quand l'agression est aiguë. Cependant, quand l'agression de la membrane alvéolo-capillaire est chronique, il est observé des altérations tissulaires et un processus de remodelage caractérisé par une prolifération du collagène de la matrice extracellulaire en rapport avec une réexpression du programme génétique fœtal. Ce remodelage entraîne une

réduction durable de la capacité de transfert de la membrane alvéolo-capillaire, ne répondant pas à la déplétion hydro-sodée et étant réputée réfractaire à la transplantation.

### c) *Traitements spécifiques de l'HTAP*

#### ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A L'ENDOTHELINE :

Le bosentan (TRACLEER<sup>®</sup>), antagoniste non spécifique des récepteurs A et B à l'endothéline, est considéré comme un traitement de référence dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et dans l'HTAP secondaire aux connectivites et en particulier la sclérodermie (groupe 1 de la classification de Dana Point). Ce traitement dispose dans ces indications d'une recommandation de classe I, niveau de preuve A (recommandations de l'ESC/ERS<sup>1</sup>).

Nous avons vu plus haut que des taux circulants élevés d'endothéline de type 1 sont retrouvés chez les patients insuffisants cardiaques<sup>12</sup>, ce qui fait des antagonistes des récepteurs à l'endothéline une classe thérapeutique potentielle dans l'insuffisance cardiaque chronique<sup>xv</sup>.

Le bosentan a été utilisé dans le traitement de l'HTP secondaire aux cardiopathies congénitales (syndrome d'Eisenmenger) où il avait été observé un bénéfice pour les patients avec une amélioration des capacités à l'effort, et une amélioration des paramètres hémodynamiques<sup>xvi,xvii</sup>. Ces résultats ont conduit à une recommandation de classe I pour le bosentan dans les syndromes d'Eisenmenger (recommandations de 2009 ESC/ERS<sup>1</sup> sur l'HTAP).

Le bosentan a été testé chez des patients insuffisants cardiaques. Malgré des résultats initialement prometteurs, l'étude ENABLE (*Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events*) en 2002 a dû être arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité dans le groupe bosentan par rapport au groupe placebo<sup>xviii</sup>. Une étude plus récente publiée en 2005

sur 370 patients insuffisants cardiaques sévères (FEVG < 35%) a montré également une augmentation du risque de poussée d'insuffisance cardiaque et de dysfonction hépatique<sup>xix</sup>.

Cependant, des études à plus petite échelle publiées plus récemment viennent contredire ces résultats. En effet, il a été montré sur 22 patients inéligibles à une transplantation cardiaque en raison de résistances vasculaires pulmonaires trop élevées une nette diminution des chiffres de PAP et de RVP avec le bosentan, dès 4 mois de traitement, autorisant ainsi une transplantation chez 64% des patients, avec des résultats similaires aux patients sans HTP<sup>xx</sup>. Il n'était pas observé dans cette étude de surmortalité par poussée d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par bosentan. Ces résultats encourageants indiquent que le traitement par bosentan pourrait être indiqué en pré-transplantation afin de diminuer l'HTP, ou dans certains cas en alternative à l'assistance ventriculaire utilisée en pont vers la transplantation.

Néanmoins, les dernières recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque<sup>xxi</sup> publiées en 2012 ne préconisent pas l'emploi de ce traitement.

#### INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES :

Les phosphodiésterases (PDE) sont des enzymes qui dégradent les seconds messagers intracellulaires que sont l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et le guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'AMPc et le GMPc ont un important rôle de régulation des voies de signalisation intracellulaire, et donc de nombreuses fonctions cellulaires comme la contraction des cellules. Il existe onze sous-types de PDE<sup>xxii</sup>, classées selon des homologies de séquences d'acides aminés, leurs spécificités de substrats et leurs propriétés pharmacologiques. Ces enzymes sont présentes dans le cerveau et dans le système cardiovasculaire.

La phosphodiesterase de type 3 (PDE-3) dégrade l'AMPc intracellulaire, ce qui produit une diminution de l'activation des canaux calciques induite par l'AMPc, et donc la diminution de la contraction cellulaire, ainsi que de l'automaticité cellulaire des cardiomyocytes. Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 3 (IPDE-3) utilisés chez l'Homme sont la milrinone (COROTROPE<sup>®</sup>) et l'énoximone (PERFANE<sup>®</sup>). Ces molécules augmentent l'inotropisme cardiaque, mais semblent avoir des effets pro-arythmogènes<sup>xxiii</sup> (augmentation de l'automaticité des cardiomyocytes). Leur administration par voie intraveineuse uniquement limite leur utilisation aux états de choc cardiogénique, en unité de soins intensifs.

La phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) catalyse l'hydroxylation du GMPc intracellulaire (donc sa dégradation) dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Le GMPc a un rôle dans l'activation de voies de signalisation intracellulaire et en particulier la voie du NO. La vasodilatation dépendante du NO est donc régulée par l'activité des phosphodiesterases. Les inhibiteurs des PDE-5 (IPDE-5) sont le sildénafil (REVATIO<sup>®</sup>, VIAGRA<sup>®</sup>), de loin le plus étudié et le tadalafil (CIALIS<sup>®</sup>). Les IPDE-5 inhibent la dégradation du GMPc par les PDE et donc augmentent ses effets sur la voie du NO.

Les IPDE-5 ont été initialement étudiés dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou secondaire à des connectivites. On sait qu'il existe dans ce type d'HTAP une dysfonction endothéliale avec défaut de production locale de vasodilatateurs comme le NO, rendant donc les IPDE-5 intéressants pour le traitement de ces pathologies. En 2005 dans le *New England Journal of Medicine*, l'équipe de Galie<sup>xxiv</sup> a montré l'efficacité du sildénafil dans une étude en double aveugle et *versus* placebo chez 278 patients atteints d'HTAP idiopathique ou secondaire aux connectivites ou à des shunts systémico-pulmonaires réparés, en termes d'amélioration des capacités à l'effort (attestées par le test de marche de 6 minutes) et d'hémodynamique pulmonaire (diminution des chiffres de PAPm et de RVP). Une méta-

analyse réalisée par Galiè a par la suite prouvé l'efficacité de ces traitements spécifiques sur la survie des patients<sup>xxv</sup>.

Chez les patients insuffisants cardiaques chroniques, le sildénafil augmente la biodisponibilité du NO et la vasodilatation dépendante de l'endothélium<sup>xxvi</sup>. L'amélioration de la fonction endothéliale par le sildénafil chez les insuffisants cardiaques chroniques<sup>xxvii</sup> est associée à une diminution des résistances vasculaires (systémiques et pulmonaires). Dès 2004, l'équipe de Guazzi<sup>xxviii</sup> avait démontré les effets aigus du sildénafil, en prouvant l'amélioration, dès 60 minutes après l'administration, des capacités d'effort (diminution de la pente VE/VCO<sub>2</sub> et augmentation du pic de VO<sub>2</sub>), la diminution significative des PAPm et des RVP ainsi que l'amélioration de la fonction respiratoire attestée par l'augmentation de la DLCO (Diffusion Libre du CO). Ces données avaient été confirmées par l'équipe de Lewis<sup>xxix</sup> dans *Circulation* en 2007.

En 2007, l'équipe de Guazzi a réalisé une étude chez 46 patients comparant le sildénafil utilisé à long terme à un placebo dans une population de patients insuffisants cardiaques a montré une amélioration significative du pic de VO<sub>2</sub>, des capacités à l'effort et de la qualité de vie<sup>xxx</sup>. En 2011, cette même équipe a démontré que l'administration de sildénafil pendant un an (*versus* placebo) chez des patients insuffisants cardiaques stables (NYHA II-III) entraîne une amélioration significative de la FEVG, de la fonction diastolique, des performances à l'effort et de la qualité de vie<sup>xxxi</sup>. Cette étude a également montré un remodelage inverse avec diminution de volume de l'oreillette gauche et diminution de la masse ventriculaire gauche. La tolérance du sildénafil était bonne dans la plupart des études, en dehors d'épisodes de flush, ainsi que de rares céphalées. Il n'a pas été observé de poussées d'insuffisance cardiaque comme avec les antagonistes de récepteurs à l'endothéline.

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour déterminer l'impact des inhibiteurs des phosphodiésterases sur la morbi-mortalité. On peut citer par exemple l'essai

RELAX<sup>xxxii</sup> qui analyse les effets du sildénafil chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

A l'heure actuelle, le sildénafil ne figure pas dans l'arsenal thérapeutique des dernières recommandations de l'ESC<sup>21</sup> sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

#### STIMULATEUR DE GUANYLATE CYCLASE

Comme nous venons de le voir, la voie du NO est connue pour jouer un rôle important dans l'HTAP, et l'augmentation de la voie du NO par les IPDE-5 (sildénafil, tadalafil) montre une efficacité et des bénéfices à long terme<sup>xxxiii</sup>.

Le riociguat a une action agoniste directe sur la guanylate cyclase, avec comme conséquence, de manière similaire aux IPDE-5, une augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc. Cette molécule a été initialement développée pour le traitement de l'HTAP (groupe 1) où des études de phase III sont en cours actuellement.

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, une étude de phase IIb est en cours (étude LEPHT : *Effects of Riociguat in Patients with Pulmonary Hypertension associated with Left Ventricular Systolic Dysfunction*), comparant le riociguat à un placebo chez une population de patients insuffisants cardiaques, à FEVG inférieure ou égale à 40% avec HTP (PAPm supérieure ou égale à 25 mm Hg). Les critères de jugement comportent la PAPm, les chiffres de FEVG, la capacité à l'effort, la qualité de vie, et d'autres paramètres échocardiographiques et hémodynamiques<sup>xxxiv</sup>.

Faute de données suffisantes à ce jour, l'utilisation des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1 de la classification de Dana Point) dans les hypertensions pulmonaires du groupe 2 n'est pas recommandée.

#### 4) Ventricule droit et insuffisance cardiaque gauche

La circulation pulmonaire est un régime à basse pression, haute capacité et faibles résistances (1/10 des résistances vasculaires systémiques). Elle s'adapte à des augmentations importantes du flux sanguin avec peu ou pas d'augmentation de pression. La circulation pulmonaire est un déterminant majeur de la post-charge ventriculaire droite et donc du débit cardiaque droit.

Le ventricule droit (VD) a des capacités de distension et peut s'adapter à d'importantes augmentations de volume sans augmentation importante de pression.

Cependant, le VD tolère mal les élévations aiguës de pression. En effet, une élévation même faible mais rapide des résistances vasculaires pulmonaires (donc de la post-charge ventriculaire droite) peut entraîner une dysfonction ventriculaire droite aiguë.

Lors d'une élévation chronique des PAP (cas de l'insuffisance cardiaque gauche chronique), la réponse initiale du VD est une hypertrophie compensatrice modérée. Ensuite, apparaît une dysfonction ventriculaire droite qui peut évoluer vers la dilatation destinée à compenser la diminution de la fraction de raccourcissement<sup>8</sup>. Les patients atteints d'une HTP réactive, avec élévation des RVP, ont donc tendance à développer une dysfonction ventriculaire droite plus fréquemment que les patients sans HTP réactive.

L'existence d'une dysfonction ventriculaire droite est un prédicteur fort de mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique<sup>xxxv</sup>. En effet, la dysfonction ventriculaire droite a tendance à aggraver la dysfonction ventriculaire gauche, par des mécanismes multifactoriels dont une diminution de la pré-charge VG qui aggrave la baisse du débit cardiaque.

## C) HYPERTENSION PULMONAIRE ET TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Malgré des progrès importants dans le traitement médical de l'insuffisance cardiaque, la transplantation reste le traitement de référence pour les insuffisances cardiaques terminales<sup>xxxvi</sup>.

### 1) Risque de dysfonction ventriculaire droite post-transplantation

L'HTP sévère est un facteur de risque indépendant de mortalité post-transplantation<sup>xxxvii</sup> qui croît de façon linéaire avec l'augmentation des RVP<sup>xxxviii</sup>. L'impact de l'HTP sur le pronostic des patients en post-transplantation est lié à la dysfonction VD qui en résulte quand le greffon (cœur sain) doit faire face de façon brutale à des RVP significativement élevées<sup>3</sup>.

Le niveau de PAPm avant la greffe est également un facteur prédictif de mortalité en post-transplantation cardiaque<sup>5</sup>.

### 2) Tests de réversibilité de l'hypertension pulmonaire

L'évaluation de la réversibilité de l'HTP est un temps important du bilan pré-transplantation. En effet, dans une étude récente<sup>xxxix</sup> réalisée sur 500 patients transplantés entre 1983 et 2007, il apparaissait que les patients avec une HTP réversible sous vasodilatateurs avaient une survie similaire aux patients sans HTP.

La plupart des équipes utilisent des traitements ayant pour objectif une vasodilatation pulmonaire (dérivés nitrés, NO inhalé, dérivés des prostaglandines comme l'epoprostenol), la diminution de la post-charge ventriculaire gauche (diurétiques, dérivés nitrés) et l'augmentation de l'inotropisme. En 2006, les recommandations de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire<sup>xl</sup> (*International Society of Heart and Lung*

*Transplantation - ISHLT*) précisent que les patients présentant une HTP doivent avoir au cours du bilan pré-transplantation cardiaque des tests de réversibilité de l'HTP (recherche de la décroissance rapide de la Pcap et de la PAP), de surcroît si celle-ci est considérée comme « réactive » ou « disproportionnée ». Il est recommandé l'utilisation de dérivés nitrés (nitroprusside, nitroglycérine), de NO inhalé ou de prostacycline. Cependant, il n'existe pas de consensus quant aux modalités de réalisation de ces tests de réversibilité.

### 3) Assistance circulatoire pré-transplantation cardiaque ?

Avec le développement depuis 2004 des transplantations à plusieurs niveaux de priorité (Super-Urgence de type 1, Urgence régionale), les délais d'attente sur liste conventionnelle ont nettement augmenté<sup>xli</sup>. Ceci a pour conséquence une progression de l'insuffisance cardiaque droite et de l'HTP, facteurs de risque majeurs de morbi-mortalité en post-transplantation cardiaque selon de nombreuses études.

Les progrès observés en matière d'assistance circulatoire et en particulier la miniaturisation des dispositifs permet d'envisager leur implantation pour des durées prolongées, et même dans certains cas de contre-indication à la transplantation en alternative à celle-ci<sup>xlii, xliii</sup> (« *Destination Therapy* »). Certains patients candidats à la transplantation bénéficient de l'implantation d'un dispositif d'assistance pour leur permettre d'attendre dans de bonnes conditions un greffon. C'est le fameux « *Bridge to Transplantation* » (BTT) des Anglo-saxons, stratégie utilisée depuis de nombreuses années<sup>xliv</sup>, dont l'objectif est d'éviter la progression de l'insuffisance ventriculaire droite, de l'hypertension pulmonaire, de l'insuffisance rénale, mais également de la dénutrition. A noter également qu'en l'absence de greffon à la fin de la période de super-urgence de type 1 (priorité nationale) et en l'absence de

dérogation, l'Agence de Biomédecine préconise désormais l'implantation d'un dispositif d'assistance circulatoire.

Une autre situation est celle des patients contre-indiqués à la transplantation en raison d'une hypertension pulmonaire dite fixée, avec élévation des résistances vasculaires pulmonaires. De nombreuses études établissent l'intérêt d'envisager l'implantation d'un dispositif d'assistance circulatoire en pré-transplantation dans ce cas. C'est le « *Bridge to Candidacy* ». Dans une étude publiée en 2011, l'équipe de Mikus à Berlin<sup>xlv</sup> avait montré la réversibilité d'une HTP prétendue fixée, c'est-à-dire ne répondant pas aux tests de réversibilité, après 6 mois d'assistance mono-ventriculaire gauche chez 27 patients. Il est intéressant de noter dans cette étude que l'amélioration des chiffres de PAPs, de RVP et de gradient transpulmonaire était obtenue rapidement après l'implantation (dans les six premiers mois) et qu'il n'existait plus ensuite de bénéfice à attendre de l'assistance concernant l'HTP. Dans une autre étude publiée en 2007, Zimpfer<sup>xlvi</sup> présentait les résultats de l'implantation de dispositifs d'assistance chez 35 patients candidats à la transplantation cardiaque mais contre-indiqués en raison d'une HTP fixée et disproportionnée. Des évaluations hémodynamiques par cathétérisme cardiaque droit étaient réalisées trois jours (J3) et 6 semaines (S6) après l'implantation. Il était observé une diminution des RVP dès J3 post-implantation, et cette diminution se confirmait à S6. La diminution des RVP autorisait donc à envisager une transplantation cardiaque chez ces patients initialement contre-indiqués. Les résultats de la transplantation étaient très encourageants puisqu'ils montraient une survie similaire à une population de patients ne présentant pas d'HTP en pré-transplantation.

Chez des patients contre-indiqués à la transplantation cardiaque en raison de résistances vasculaires pulmonaires trop élevées, l'implantation d'une assistance mono-

ventriculaire gauche peut donc permettre de faire régresser l'HTP, autorisant ainsi de réévaluer le patient et éventuellement de lever la contre-indication à la transplantation.

#### 4) Question de la transplantation cardiaque hétérotopique

Des techniques alternatives comme la transplantation cardiaque hétérotopique ont été proposées dans le passé<sup>xlvi</sup>. Dans cette technique, proposée aux patients avec HTP marquée, le greffon jouait le rôle d'un « dispositif d'assistance ventriculaire gauche biologique », le cœur natif étant laissé en place. Les observations initiales montraient une diminution des pressions artérielles pulmonaires. Cependant, cette stratégie se heurtait à des difficultés techniques lors de l'implantation et était soumise aux mêmes limitations que la transplantation cardiaque orthotopique en terme de disponibilité de greffons. De plus, la survie à un an des patients était d'à peine 59%, contre près de 90% pour les assistances mono-VG en pont vers la transplantation selon le dernier registre INTERMACS<sup>xlvi</sup>. Cette technique n'est donc plus recommandée à l'heure actuelle.

### **D) JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

Les modifications structurelles observées dans l'HTP réactive de certaines insuffisances cardiaques chroniques étaient considérées irréversibles et réfractaires à la transplantation<sup>14</sup>. Les dernières recommandations sur l'HTP secondaire à l'insuffisance cardiaque<sup>9</sup> précisent que les patients avec des RVP supérieures à 6 unités Wood ont un risque important de dysfonction VD post-transplantation et ce risque est déjà présent dès 2,5 UWood. Généralement, on considère que des RVP supérieures à 6 UWood constituent une contre-indication à la transplantation<sup>3</sup>.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution des pressions artérielles pulmonaires chez les patients greffés avec HTP réactive et de comparer l'évolution à celle des patients sans HTP ou avec HTP non réactive.

## **II) MATERIELS ET METHODES**

### **A) GENERALITES**

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective. Nous avons analysé entre juillet 2011 et janvier 2013 les dossiers de tous les patients de notre centre, âgés de plus de 18 ans, greffés entre janvier 2006 et janvier 2012.

### **B) TYPE DE DONNEES RECUEILLIES**

Pour chaque patient ont été recueillies des données cliniques et para-cliniques avant et après la transplantation. Les données de cathétérisme droit ont été recueillies pour chaque patient en pré-transplantation (avec les données des éventuels tests pharmacologiques de réversibilité), dans les 3 mois qui suivent la transplantation, entre 3 et 6 mois, entre 6 et 12 mois, et plus de 12 mois après la greffe cardiaque. Le suivi a été mené jusqu'à fin janvier 2013.

### **C) ANALYSE STATISTIQUE**

Pour l'analyse des données quantitatives, il a été calculé, à partir des données colligées, les moyennes, écarts-types, valeurs minimales et valeurs maximales, ainsi que les médianes. Les résultats sont exprimés en moyenne±écart-type. Pour l'analyse des données qualitatives, les résultats sont exprimés en effectif et pourcentage.

Pour la comparaison des groupes et l'analyse des variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi2 ou le Test exact de Fisher. Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé la méthode ANOVA (*Analyse of Variance*).

Pour l'étude de l'évolution des valeurs dans le temps, nous avons utilisé des modèles mixtes. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du Log-Rank a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie.

Le critère de significativité retenu était une *p-value*<0,05.

#### **D) DEFINITIONS**

La définition de la dysfonction ventriculaire droite pendant l'hospitalisation était la survenue de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, associée à la nécessité d'un support par monoxyde d'azote pendant plus de 48h, et/ou la nécessité d'un support par amines inotropes pendant plus de 14 jours et/ou la nécessité d'une assistance ventriculaire droite mécanique<sup>34</sup>.

L'insuffisance rénale était définie comme une majoration des chiffres de créatininémie pendant la période du premier mois post-transplantation, requérant ou non une épuration extra-rénale. La clairance de la créatinine était calculée par la formule de Cockcroft et Gault et exprimée en mL/min. La fonction hépatique était évaluée par le taux sérique de facteur V (exprimé en %).

## DEFINITION DE L'ETIOLOGIE DES CARDIOPATHIES

La classification en cardiomyopathie dilatée (CMD) devait forcément être associée à l'absence de coronaropathie. Certaines cardiopathies valvulaires comme des insuffisances mitrales sévères non ischémiques ont été incluses dans les cardiopathies dilatées.

Les cardiopathies ischémiques étaient définies par une coronaropathie entraînant une dysfonction myocardique. Les insuffisances mitrales d'origine ischémique ont été incluses dans ces cardiopathies.

Les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), regroupaient les CMH primitives mais également les cardiopathies secondaires entraînant une hypertrophie myocardique et une dysfonction diastolique sévère. Les CMH évoluées vers la dilatation ventriculaire restaient classées en cardiomyopathies hypertrophiques et non en cardiomyopathies dilatées.

## DEFINITION DES SOUS-GROUPES

Nous avons réparti les patients de l'étude en trois sous-groupes en fonction de la présence ou non d'une HTP disproportionnée ou réactive en pré-transplantation :

- Un groupe « HTP réactive » défini par la présence d'une HTP (PAPm supérieure ou égale 25 mm Hg) et par un GTP supérieur à 12 mm Hg.
- Un groupe « HTP passive » avec une PAPm supérieure ou égale à 25 mm Hg et un GTP inférieur ou égal à 12 mm Hg.
- Un groupe « contrôle » sans hypertension pulmonaire (PAPm inférieure à 25 mm Hg).

Il a également été réalisé une analyse portant sur les patients ayant eu un test pharmacologique de réversibilité de l'HTP en pré-transplantation. La définition de la réversibilité de l'HTP lors du test pharmacologique est celle utilisée par l'ISHLT<sup>40</sup> :

diminution des RVP pour atteindre une valeur inférieure à 3 UWood et diminution du GTP à une valeur inférieure ou égale à 12 mm Hg.

### III) RESULTATS

#### A) DESCRIPTION DE LA POPULATION

Nous avons inclus tous les patients transplantés cardiaques au CHU de Nantes entre le 17 janvier 2006 et le 30 décembre 2012, soit 156 patients. Trente-huit patients ont été exclus définitivement en raison d'un manque de données. Dix-neuf patients ont été exclus du fait d'un recul insuffisant (huit étaient des patients greffés après le 12/01/12 et 11 étaient des patients décédés précocement, c'est-à-dire dans les deux premiers mois après transplantation). L'effectif final utilisé pour l'analyse statistique est donc de 99 patients. La figure 4 représente l'organigramme de répartition des patients.

Afin de ne pas fausser les analyses de survie sur une population très sélectionnée, les analyses de survie ont porté sur 118 patients c'est-à-dire les 99 patients de l'étude de suivi, les patients décédés précocement et les patients greffés en 2012 pour lesquels nous disposions des données de cathétérisme pré-transplantation.

Les caractéristiques pré-transplantation des patients de la population étudiée (99 patients) sont présentées dans le tableau 1.

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) étaient majoritairement des cardiopathies primitives, mais on a relevé deux cas de CMD secondaires à des myocardites, deux cas de laminopathies, un cas de myocarde non compacté et un cas de CMD toxique aux anthracyclines. Parmi les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), il existait dans notre série trois cas d'amylose cardiaque et une maladie de Danon. Enfin, les étiologies des

cardiopathies congénitales étaient deux cas de ventricule unique dont un était associé à une transposition des gros vaisseaux, une maladie de Uhl, un cas de tétralogie de Fallot opérée dans l'enfance et une coarctation aortique associée avec une hypoplasie sévère de l'arche aortique.

Il existait dans notre série un cas de re-transplantation à 7 ans de la première greffe pour une dysfonction de greffon en rapport avec un rejet humoral.

Mises à part les cardiopathies congénitales qui par définition sont anciennes, il n'a pas été observé entre les autres cardiopathies de différence significative d'ancienneté quelle que soit l'étiologie.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche avant la transplantation était mesurée à  $25,4 \pm 12,4\%$  (8 ; 80). Les 9 patients avec des FEVG conservées (supérieure ou égale à 45%) étaient des patients atteints de cardiomyopathies hypertrophiques.

En raison d'une dégradation de l'état clinique sur liste d'attente de transplantation, il a du être implanté chez 16 patients (16,2%) des dispositifs d'assistance circulatoire. Les dispositifs implantés ont été des pompes axiales rotatives (HeartMate II<sup>®</sup>) chez 8 patients (50%), des dispositifs de cœur artificiel total (CardioWest<sup>®</sup>) en raison d'une dysfonction ventriculaire droite associée chez 6 patients (37,5%) et des ECMO (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*) chez 2 patients (12,5%). La durée d'assistance circulatoire était de  $4 \pm 3,7$  mois, avec un minimum de 9 jours et un maximum de 14 mois (avec une machine de type HeartMate II<sup>®</sup>), la médiane de durée d'assistance était de 2,8 mois.

## **B) RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION**

### 1) Données de survie

Pour analyser la survie de la population globale, nous avons utilisé les données des 118 patients présentés plus haut. La survie à 12 mois était de  $92,2 \pm 2,5\%$ , les décès étant survenus  $1,6 \pm 2,2$  mois après la transplantation. La survie à 2 ans était de  $90 \pm 2,9\%$ .

La figure 5 présente la survie en fonction du temps, représentée selon la méthode de Kaplan-Meier.

### 2) Complications post-transplantation

Dans notre série, la complication la plus fréquente survenant en post-opératoire était l'insuffisance rénale aigüe, relevée chez 77 patients (soit près de 78% de l'effectif), dont 51 (66%) avaient nécessité une ou plusieurs séances d'épuration extra-rénale.

L'insuffisance ventriculaire droite avait été rencontrée chez 66 patients sur 99 (soit 66,7%), dont près de 35% ( $n=23$ ) avaient nécessité une assistance temporaire par ECMO.

### 3) Données du cathétérisme cardiaque droit

Les données du cathétérisme droit avant et à différents temps après transplantation sont listées dans le tableau 2. Tous les paramètres évoluaient de façon significative vers la baisse en post-transplantation.

La seule exception est le gradient transpulmonaire, qui ne variait pas significativement après transplantation. On peut expliquer ce phénomène par la diminution conjointe et probablement dans des proportions similaires de la pression artérielle pulmonaire moyenne et de la pression capillaire, le gradient transpulmonaire (GTP) étant défini par la différence PAPm-Pcap.

## **C) ANALYSE STATISTIQUE EN SOUS-GROUPES**

### **1) Caractéristiques avant greffe**

Les caractéristiques des trois sous-groupes sont résumées dans le tableau 1. Le groupe « sans HTP » comportait 20 patients (soit 20,2% de l'effectif total), le groupe « HTP passive » 46 patients (46,5%) et le groupe « HTP réactive » 33 patients (33,3%).

Les différents sous-groupes avaient des caractéristiques comparables en termes de sexe, d'âge au moment de la transplantation, de FEVG, de fonction rénale et hépatique. Le sildénafil était uniquement prescrit dans le groupe « HTP réactive » ( $p=0,002$ ).

On ne notait pas de différence significative entre les trois sous-groupes en ce qui concerne l'étiologie de la cardiopathie, même s'il semblait exister une tendance à une plus grande proportion de cardiopathies ischémiques dans le groupe « HTP réactive » (39% des patients) par rapport aux autres groupes. Il n'existait pas de différence sur le taux d'assistance circulatoire pré-transplantation.

### **2) Données de survie**

Les données concernant la survie en fonction des groupes sont illustrées dans la figure 6. Il n'existe pas de différence significative de survie entre les groupes ( $p=0,46$ ).

### **3) Résultats de la transplantation**

Les principales complications en post-transplantation précoce (dans le premier mois qui suit la transplantation) sont présentées dans le tableau 3.

La survenue d'une insuffisance cardiaque droite a été retrouvée dans des proportions similaires dans les trois sous-groupes ( $p = 0,66$ ). Cependant, un seul patient du groupe « sans

HTP » avait nécessité une assistance circulatoire type ECMO (patient atteint d'une cardiopathie congénitale de type tétralogie de Fallot opérée dans l'enfance) contre 8 patients dans le groupe « HTP passive » et 14 dans le groupe « HTP réactive » et cette différence était statistiquement significative ( $p=0,004$ ).

Le taux d'insuffisance rénale aigüe en post-transplantation cardiaque était similaire quel que soit le sous-groupe. On ne retrouvait pas de différence significative sur les taux d'épuration extra-rénale.

#### 4) Données du cathétérisme cardiaque droit

La figure 7 représente les évolutions de différents paramètres (PAPs, PAPm, RVP et GTP) en fonction du temps (en pré et post-transplantation) et des différents groupes.

Sur ces graphiques, on constate que les chiffres de PAPs, PAPm, RVP et GTP sont significativement différents en fonction des sous-groupes en pré-transplantation. Dès le cathétérisme réalisé en période post-transplantation précoce (en moyenne 0,8 mois, c'est-à-dire 25 jours après la transplantation, avec un minimum de 5 jours et un maximum de 66 jours), la différence entre les sous-groupes sur chacun de ces paramètres devient non significative.

Si on considère les paramètres PAPs et PAPm, l'analyse montre que les valeurs du groupe « pas d'HTP » restent stables en fonction du temps. Les chiffres du groupe « HTP passive » diminuent significativement jusqu'à 3-6 mois puis restent stables. Les valeurs de PAP du groupe « HTP réactive » diminuent de façon importante en post-transplantation précoce puis restent stables à partir de 0-3 mois

Les valeurs de résistances vasculaires pulmonaires restent stables au cours du temps dans les groupes « pas d'HTP » et « HTP passive ». En revanche, pour les patients du groupe « HTP réactive », les RVP diminuent rapidement et significativement ( $p<0,0001$ ) en post-transplantation précoce (0-3 mois) puis restent stables dans le temps.

## **D) ANALYSE DES PATIENTS AVEC TEST DE REVERSIBILITE**

### **1) Caractéristiques des patients avant greffe**

Dans notre série, 65 patients sur les 99 ont eu, dans le cadre du bilan pré-transplantation cardiaque un test pharmacologique de réversibilité. Cela concernait 5 patients sur 20 (25%) dans le groupe « sans HTP », chez 30 patients sur 46 (environ 65%) dans le groupe « HTP passive » et chez 30 patients sur 33 (environ 91%) dans le groupe « HTP réactive ». Ce test de réversibilité a donc été réalisé plus fréquemment chez les patients avec HTP réactive ( $p < 0,0001$ ).

Il n'existait pas de différence significative entre les 65 patients ayant eu un test de réversibilité et les autres patients de la population (34 patients) en termes d'âge, de sexe, d'étiologie de la cardiopathie, d'ancienneté de celle-ci, d'assistance pré-transplantation, de fonction rénale ou hépatique. Cependant, on a observé une différence statistiquement significative en ce qui concerne la FEVG, mesurée à  $29 \pm 15\%$  dans le groupe de patients d'ayant pas eu de test contre  $23 \pm 10\%$  chez les patients ayant eu un test de réversibilité ( $p=0,05$ ).

### **2) Résultats**

Les données de cathétérisme cardiaque de ces patients avant et après test de réversibilité sont listées dans le tableau 4.

Parmi les patients qui ont eu un test de réversibilité, 41 (63%) avaient un test positif, c'est-à-dire une HTP réversible. Les 24 autres patients avaient une HTP non réversible lors des épreuves pharmacologiques.

En post-transplantation, il n'a pas été observé de différence significative sur les taux de complication post-opératoire. Il existait une tendance à un taux plus important d'assistance circulatoire par ECMO dans le groupe des patients avec test de réversibilité négatif (10 patients sur 24 soit 42%, contre 19% dans le groupe avec test de réversibilité positif) mais de façon non significative ( $p= 0,08$ ).

La figure 8 présente l'évolution des PAPs, PAPm, RVP et GTP en fonction du temps et de la réversibilité ou non de l'HTP lors du test pharmacologique. Il n'existe statistiquement pas de différence significative sur l'évolution de ces paramètres. Cependant, on observe qu'il existe une tendance, bien que non significative, à une évolution plus favorable du sous-groupe de patients avec réversibilité du test en pré-transplantation.

## IV) DISCUSSION

### A) INDICATIONS DE CATHETERISME CARDIAQUE DROIT

#### 1) Bilan pré-transplantation cardiaque

Les recommandations internationales de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (*International Society of Heart and Lung Transplantation – ISHLT*) publiées en 2006 dans le JHLT<sup>40</sup> sont claires sur les indications de réalisation du cathétérisme cardiaque droit dans le cadre du bilan pré-transplantation cardiaque. Elles précisent que tous les candidats à la transplantation cardiaque doivent avoir un cathétérisme cardiaque droit au cours du bilan pré-transplantation (recommandation de classe I, niveau de preuve C). Ce cathétérisme doit être répété annuellement avant l'inscription sur liste d'attente. Pour les patients inscrits sur liste d'attente, le cathétérisme doit être répété tous les 6 mois, voire plus précocement (3 mois) en présence d'une hypertension pulmonaire, ou en cas d'aggravation des signes d'insuffisance cardiaque (Classe I, niveau de preuve C).

Les tests de réversibilité (utilisation de NO inhalé, diurétiques, inotropes) doivent être réalisés en cas de PAPs supérieure à 50 mm Hg et si le GTP est supérieur ou égal à 15 mm Hg ou que les RVP sont supérieures à 3 UWood. En cas d'échec de réversibilité après le test pharmacologique, il est recommandé une hospitalisation avec surveillance continue de l'hémodynamique, puisqu'il est possible d'observer une décroissance des résistances vasculaires pulmonaires dans les 24 à 48 heures sous traitement. Certains patients nécessitent cependant des traitements prolongés, pendant plusieurs semaines, avant d'observer une réversibilité.

La dysfonction ventriculaire droite est fréquente en post-transplantation et est associée à une morbi-mortalité élevée. Des données provenant du registre de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) montrent qu'approximativement 20% des décès en post-transplantation seraient imputables à une dysfonction ventriculaire droite<sup>xlix</sup>. S'il a été longtemps proposé des critères de contre-indication à la transplantation cardiaque, il est de plus en plus reconnu qu'il n'existe en fait pas de limite stricte en termes de valeur de RVP, dont le niveau ne constitue qu'un facteur de risque de dysfonction VD. Cependant, les valeurs actuellement reconnues de contre-indication à la transplantation cardiaque sont une hypertension pulmonaire, associée à des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 6 UWood, ou à un gradient transpulmonaire supérieur à 16 voire 20 mm Hg. Si une décroissance des RVP obtenue après test pharmacologique de réversibilité est associée à une baisse des valeurs de pression artérielle systémique, il persiste un risque de dysfonction ventriculaire droite et donc de surmortalité en post-transplantation cardiaque.

Par ailleurs, en présence d'une HTP avec composante réactive chez l'insuffisant cardiaque chronique avancé, il est nécessaire d'exclure toute cause non cardiaque à cette HTP réactive comme une pathologie pulmonaire sous-jacente, un syndrome obstructif d'apnée du

sommeil ou une maladie pulmonaire thromboembolique chronique, qui peuvent aggraver le tableau<sup>40</sup>.

## 2) En post-transplantation

On ne dispose pas de données précises sur les indications de réalisation de cathétérisme cardiaque droit en post-transplantation.

Les recommandations de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire publiées en 2010 dans le JHLT<sup>1</sup> précisent que la surveillance post-opératoire immédiate des patients (*Task Force 1 : Peri-operative Care of Heart Transplant Recipients*) doit comporter une mesure invasive continue de la POD ou de la PVC (Pression Veineuse Centrale), de la Pcap, ainsi que de mesures intermittentes du débit cardiaque (Recommandation de classe I, niveau de preuve C).

Les recommandations concernant le suivi à long terme des patients transplantés (*Task Force 3 : Long-term Care of Heart Transplant Recipients*) décrivent les indications de réalisation de coronarographies régulières, associées à des techniques d'échographie endocoronaire (IVUS), pour le dépistage de la coronaropathie du greffon, ainsi que les indications de réalisation de biopsies endomyocardiques à la recherche de signes de rejet, mais ces recommandations ne donnent aucune information sur la fréquence de réalisation de cathétérismes cardiaques droits.

Dans notre centre, le premier cathétérisme cardiaque droit est généralement réalisé dans le premier mois qui suit la transplantation, dans le même temps que la réalisation d'une biopsie endomyocardique. Par la suite, les cathétérismes étaient classiquement réalisés tous les 3 à 6 mois la première année. Cependant, la tendance actuelle revoit à la baisse les indications de réalisation systématique du cathétérisme cardiaque droit, en l'absence de point d'appel clinique ou échographique de dysfonction ventriculaire droite. Actuellement, passée

la première année post-transplantation, les cathétérismes droits sont réalisés environ tous les 5 ans, dans le même temps opératoire qu'une coronarographie de dépistage de la coronaropathie du greffon.

## **B) HYPERTENSION PULMONAIRE DISPROPORTIONNEE OU REACTIVE**

### 1) Pronostic de ces patients

L'étude des caractéristiques des patients de notre cohorte montre que les trois groupes étaient globalement comparables, et bien qu'on ait pu s'attendre à une fonction rénale plus altérée, ou à un taux d'assistance pré-transplantation plus élevée dans le groupe « HTP réactive », il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Les taux de complications des patients avec HTP réactive n'étaient pas significativement différents des patients sans HTP ou avec HTP passive, sur l'insuffisance rénale aiguë post-opératoire, la nécessité d'épuration extra-rénale ou la survenue d'une dysfonction ventriculaire droite. Cependant, on observait une différence statistiquement significative sur le taux d'assistance circulatoire par ECMO dans la période post-transplantation précoce, plus importante dans le groupe avec HTP réactive.

Pourtant, quand on s'intéresse aux courbes de survie de notre série, on constate qu'il n'existe pas de différence significative en termes de survie en fonction des sous-groupes. Ceci peut être dû à un manque de puissance de notre étude. Néanmoins, l'aspect des courbes de survie ne plaide pas en faveur d'un excès de mortalité dans le groupe de patients avec HTP réactive. Au contraire, le groupe de patient avec HTP passive uniquement est celui qui semble avoir la courbe de survie la plus péjorative.

On peut émettre l'hypothèse que les patients les plus sévères porteurs d'une HTP réactive en pré-transplantation ont été contre-indiqués à la greffe, et que les patients retenus éligibles à la transplantation ont fait l'objet d'une préparation et d'une optimisation

minutieuses avant la greffe en ce qui concerne la volémie, la baisse des PAP et résistances vasculaires pulmonaires.

Si on s'intéresse à l'évolution de différents paramètres hémodynamiques en fonction du temps, on constate que, s'il existe une différence significative entre les sous-groupes en pré-transplantation, cette différence devient rapidement non significative, dès le cathétérisme réalisé en post-transplantation précoce (0-3 mois). Cependant, il faut noter que la *p-value* à ce stade post-opératoire est calculée entre 0,06 et 0,10 en fonction des paramètres étudiés, ce qui laisse supposer qu'un effectif de patients plus important aurait pu démasquer une différence significative (possible manque de puissance). A partir de 3-6 mois, la différence entre les sous-groupes devient plus franche puisque la *p-value* est supérieure à 0,20 sur l'ensemble des paramètres mesurés.

Nos résultats sont globalement similaires à ceux retrouvés dans la littérature. La survie des patients de notre cohorte est à 92,2% à un an, sur une population sélectionnée de 118 patients d'où nous avons exclus les patients pour lesquels trop de données étaient manquantes. Certains des patients exclus pour données manquantes étaient des patients greffés en urgence, donc leur exclusion de l'analyse peut discrètement majorer la survie. Dans une étude rétrospective sur 106 patients<sup>li</sup> publiée en 2010, une équipe montrait une survie à un an à 89,5%. Comme dans notre travail, il n'existait pas de différence significative sur la survie à un an entre les patients porteurs d'une HTP et les patients sans HTP. Une autre étude, publiée en 2007 dans le JHLT<sup>liii</sup> sur une cohorte de 222 patients montrait une survie à un an après transplantation à 87% pour les patients avec HTP sévère (tous ces patients avaient une HTP réversible lors des tests pharmacologiques), et à 92% pour les patients sans HTP. Il n'existait pas de différence significative en termes de complications post-opératoires en fonction des groupes.

## 2) Prise en charge de ces patients

### a) *Optimisation pré-transplantation*

A la vue de ces résultats, il apparaît nécessaire de réaliser un bilan pré-transplantation minutieux, en particulier concernant l'évaluation des pressions artérielles pulmonaires et du ventricule droit afin d'essayer de prédire le risque de dysfonction ventriculaire droite sur le greffon, grand pourvoyeur de morbi-mortalité en post-transplantation précoce.

Le cathétérisme cardiaque droit est un temps important de ce bilan pré-opératoire. Il permet en effet la détermination de la fonction systolique ventriculaire droite par l'étude du débit cardiaque en thermodilution. En effet, une étude publiée en 2001 dans le *JACC*<sup>5</sup> montrait l'importance de l'évaluation de la fonction systolique VD, en particulier chez les patients avec HTP. Dans cette étude réalisée chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, l'existence d'une HTP associée à une dysfonction ventriculaire droite était corrélée avec un mauvais pronostic, alors que la survie des patients avec fonction systolique VD conservée même en présence d'une HTP rejoignait celle des patients sans HTP. Cependant, les patients avec dysfonction ventriculaire droite et des PAP basses ont également un mauvais pronostic car cette baisse des PAP signe souvent une dysfonction VD sévère, à un stade évolué de la maladie et doit faire envisager une prise en charge agressive de l'insuffisance cardiaque, type transplantation cardiaque.

Notre travail montre que l'hypertension pulmonaire réactive ou disproportionnée ne doit plus être considérée comme une contre-indication absolue à la transplantation même si l'existence d'une HTP réactive rend ces patients plus fragiles, et plus à risque de dysfonction ventriculaire droite sévère nécessitant un support par assistance mécanique en post-transplantation. Il est donc nécessaire d'optimiser ces patients en pré-opératoire, avec

obtention d'une euvolémie (cure de diurétiques par voie veineuse voire épuration-extra rénale pour contrôle de la volémie), diminution des PAP (dérivés nitrés, amines inotropes), correction d'une dénutrition<sup>liii</sup>, fréquente dans les insuffisances cardiaques avancées et grevant le pronostic<sup>liv,lv</sup>. L'objectif de cette préparation pré-transplantation est également la correction d'une insuffisance rénale, souvent multifactorielle, ou d'une insuffisance hépatocellulaire.

Concernant les tests de réversibilité de l'HTP, comme nous l'avons vu plus haut, il n'existe pas de consensus quant aux modalités de leur réalisation. De plus, même si ils restent recommandés par l'ISHLT dans le cadre du bilan pré-transplantation<sup>40</sup>, l'intérêt même de leur réalisation est remis en question par certaines études. En effet, dans une étude datant de 2003, il apparaît que la réversibilité de l'HTP n'est pas associée à de meilleurs résultats de la transplantation, alors qu'un meilleur devenir était observé chez les patients chez qui il était obtenu une amélioration de la fraction d'éjection du VD après diminution de la pré-charge, attestant d'une « réserve contractile » ventriculaire droite<sup>lvi</sup>.

Une étude réalisée dans notre centre<sup>lvii</sup> en 2009 avait montré que l'étude de la réversibilité par inhalation de monoxyde d'azote doit être complétée par l'utilisation d'autres thérapeutiques. En effet, dans cette étude, le taux de réversibilité obtenu avec l'utilisation du NO inhalé seul était significativement plus faible qu'avec les autres thérapeutiques employées lors de ces tests.

Dans notre étude, l'absence de réversibilité lors des tests pharmacologiques ne semble pas prédicteur de la survenue de complications après la transplantation cardiaque. L'évolution des paramètres hémodynamiques en fonction du temps n'est pas statistiquement différente en fonction de la réversibilité ou non de l'HTP lors du test. Cependant, même si il s'agit d'une différence non significative, probablement en raison d'un manque de puissance de notre

étude, il semble exister une tendance à une normalisation plus rapide des paramètres hémodynamiques chez les patients dont le test de réversibilité est positif.

#### *b) Traitement pharmacologique de l'HTP*

Chez les patients pour lesquels il est difficile d'obtenir une réversibilité de l'HTP lors des tests pharmacologiques, et pour lesquels il existe une composante réactive à l'HTP de l'insuffisance cardiaque avancée malgré un traitement médical maximal, il faut savoir envisager l'introduction de sildénafil, inhibiteur des phosphodiésterases de type 5. Son utilisation n'est pas encore inscrite dans les recommandations de l'ESC mais cette molécule a donné les preuves de son efficacité dans de nombreuses études<sup>28,30,lviii</sup>, même s'il n'a pas encore été fait la preuve d'un effet sur la morbi-mortalité.

Le sildénafil permet la diminution des chiffres de PAP, mais également des résistances vasculaires pulmonaires et améliore le devenir des patients en post-transplantation<sup>lix</sup>.

Ce traitement peut trouver également un intérêt dans l'optimisation des patients porteurs d'un dispositif d'assistance mono-VG en pont vers la transplantation. En 2008 dans *Circulation Heart Failure*, l'équipe de Tedford<sup>lx</sup> a étudié le sildénafil chez des patients appareillés d'une assistance mono-VG dans l'attente d'une transplantation et chez qui il persistait une élévation des résistances vasculaires pulmonaires malgré la normalisation de la Pcap (HTP réactive). Les 26 patients traités par sildénafil en association avec l'assistance ont connu une diminution significative des chiffres de RVP par rapport aux patients sous assistance seule. Ce traitement peut donc être intéressant en association avec ces dispositifs d'assistance.

#### *c) Assistance mono-ventriculaire gauche*

Le temps d'attente d'un greffon a eu tendance à augmenter ces dernières années, d'après plusieurs rapports d'activité<sup>41, lxi</sup>. Selon l'agence de biomédecine en 2011, la durée médiane d'attente sur liste était de 3,2 mois pour la totalité des patients, de 0,3 mois pour les patients inscrits en Super-Urgence de type 1 et s'élevait à 6,2 mois pour les patients sans dérogation, c'est-à-dire sur liste d'attente conventionnelle. L'allongement de ces délais d'attente a pour conséquence une progression de la dysfonction ventriculaire droite, de l'hypertension pulmonaire et en particulier de sa composante réactive, mais également de l'insuffisance rénale et de la dénutrition. Tous ces éléments peuvent grever le pronostic du patient en post-transplantation.

Les dispositifs d'assistance mono-ventriculaire ont connu ces dernières années d'importants progrès techniques, associés à l'augmentation de l'expérience des équipes médico-chirurgicales sur la technique d'implantation et la gestion péri-opératoire et à long terme des patients implantés. Les dispositifs de dernière génération (pompes axiales rotatives type HEARTMATE II<sup>®</sup> ou JARVIK 2000<sup>®</sup>, pompes centrifuges type HEARTWARE<sup>®</sup>) sont donc devenus des solutions d'assistance circulatoire fiables. En effet, selon le rapport annuel du registre INTERMACS aux Etats-Unis<sup>48</sup>, la survie à un an dans le cadre de la stratégie de pont vers la transplantation sur plus de 1200 patients (*Bridge to Transplantation – BTT*) est de 85%. Si on considère les dispositifs d'assistance mono-VG à flux continu, le taux de survie est de 83% à un an, toute stratégie incluse (implantation définitive en alternative à la transplantation ou en pont vers celle-ci). Les complications les plus fréquentes restent les infections, les complications hémorragiques et ischémiques (accident vasculaire cérébral (AVC) principalement). Dans une étude de 2007 publiée dans le NEJM<sup>lxii</sup> portant sur 133 patients implantés dans le cadre d'une stratégie de pont vers la transplantation, les complications hémorragiques graves nécessitant une reprise chirurgicale représentaient 0.78

évènement par patient et par an, les infections au niveau du câble d'alimentation de la machine 0.37 évènement par patient et par an, les AVC ischémiques 0.19 évènement par patient et par an et les dysfonctions ventriculaires droites sévères nécessitant un support mécanique du VD 0.08 évènement par patient et par an. Ces taux de complications semblent plutôt faibles et le risque à l'implantation de ces dispositifs est désormais raisonnable, en comparaison au risque d'aggravation sur liste d'attente.

Il est prouvé que les dispositifs d'assistance mono-VG peuvent avoir des effets bénéfiques sur la levée de contre-indications à la transplantation<sup>lxiii</sup>. En effet, ils améliorent l'hémodynamique VG et donc peuvent avoir des effets bénéfiques sur le VD. Dans une étude de 2010 réalisée chez 40 patients<sup>lxiv</sup>, implantés d'un HEARTMATE II® (dispositif de dernière génération avec pompe axiale rotative) en pont vers une transplantation, il a été prouvé une amélioration significative de l'index cardiaque sous machine, associée à une amélioration des paramètres de fonction ventriculaire droite (« *RV stroke index* », TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)), ainsi qu'une diminution du grade de la régurgitation tricuspide. L'étude en cathétérisme cardiaque montrait une diminution de la pression intra-atriale droite, des chiffres de PAP et des résistances vasculaires pulmonaires<sup>lxv</sup>.

Une autre étude publiée en 2010 dans le JHLT<sup>lxvi</sup> montrait les résultats de la transplantation chez des patients porteurs d'une HTP fixée, implantés d'une assistance mono-VG de longue durée. La décharge du VG permettait dans certains cas une réversibilité de l'HTP prétendue fixée. En effet dans cette étude, dans le groupe de patients avec HTP fixée avant l'implantation de l'assistance mono-VG, si les valeurs de PAP restaient plus élevées en pré-transplantation que dans le groupe de patients sans HTP, il était observé une normalisation rapide des valeurs de PAP en post-transplantation cardiaque. L'incidence de la dysfonction ventriculaire droite n'était pas significativement différente dans les 2 groupes.

Les dispositifs d'assistance mono-VG ont également fait la preuve de leur efficacité dans l'amélioration de la fonction rénale et hépatique. En effet, dans l'étude de 2007 publiée dans le NEJM<sup>62</sup>, il était observé à 3 mois une amélioration de la fonction rénale (diminution significative des chiffres de créatininémie) et hépatique (diminution significative des valeurs des enzymes hépatiques).

Par ailleurs, la miniaturisation des dispositifs permet un regain d'autonomie chez le patient et donc une reprise de l'activité physique. Dans cette étude de 2007 du NEJM<sup>62</sup>, à 3 mois d'implantation, les patients présentaient une amélioration fonctionnelle d'au moins deux classes NYHA et une amélioration moyenne de plus de 200 mètres au test de marche de 6 minutes. Une autre étude a montré l'intérêt de ce type d'assistance en phase de pré-transplantation afin d'aider à la perte de poids chez les patients obèses, dans le cas d'obésités morbides contre-indiquant la greffe cardiaque<sup>lxvii</sup>. Cependant, comme on l'a vu plus haut, les patients insuffisants cardiaques terminaux sont le plus souvent dénutris et l'implantation d'un tel dispositif d'assistance peut également aider à la renutrition en pré-transplantation<sup>53</sup>, en améliorant le débit cardiaque et en permettant au patient d'attendre dans de meilleures conditions.

D'après le dernier rapport du registre INTERMACS<sup>48</sup>, le taux d'assistance circulatoire pré-transplantation aux Etats-Unis était de près de 36% en 2010 tous dispositifs d'assistance confondus, contre environ 10% en France<sup>41</sup>. Dans notre série, on a dénombré 14 patients implantés d'un dispositif d'assistance mono-VG ou cœur artificiel total dans le cadre d'une stratégie de pont vers la transplantation, soit 14% de l'effectif.

Au total, les machines d'assistance mono-VG sont désormais des dispositifs d'assistance fiables, pour lesquels le risque est devenu acceptable. Il faut donc savoir envisager l'implantation de ces dispositifs chez les patients en attente de transplantation

(« *Bridge to Transplantation* ») afin d'éviter la progression de conditions pathologiques pouvant compromettre la transplantation dans un second temps. Ces dispositifs peuvent également être envisagés dans le but de lever une contre-indication à la transplantation (« *Bridge to Candidacy* »).

### **C) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REVERSIBILITE : REMODELAGE INVERSE**

Comme nous l'avons vu lors de l'introduction, le remodelage structurel des vaisseaux pulmonaires dans l'hypertension pulmonaire réactive ou disproportionnée secondaire à l'insuffisance cardiaque était prétendu fixé et irréversible ou ne pouvant se résoudre que très lentement après une transplantation cardiaque<sup>11</sup>.

Cependant, depuis quelques années, plusieurs études sont venues remettre en question cette hypothèse. En effet, en 2007 dans le JHLT<sup>lxviii</sup>, une étude montrait les résultats de 410 patients en attente de greffe cardiaque évalués par cathétérisme cardiaque droit en pré-transplantation puis à un mois et un an post-transplantation. 84% des patients avec une HTP réactive sévère (RVP > 6 UWood, GTP > 20 mm Hg) avaient un test de réversibilité de l'HTP positif en pré-transplantation. Il n'était pas observé de différence significative sur la mortalité à 30 jours et à un an post-transplantation quels que soient les niveaux de PAP pré-transplantation, y compris dans le groupe de patients avec HTP réactive et test de réversibilité positif. Les patients de ce groupe qui gardaient des RVP élevées en post-transplantation (supérieures à 3 UWood), avaient une mortalité à un an plus élevée que les patients pour lesquels il était observé une diminution des RVP post-transplantation.

En 2010, une autre publication<sup>39</sup> relance également le débat de l'impact pronostique de l'hypertension pulmonaire avant et après transplantation cardiaque. Dans cette étude, sur les

500 patients étudiés, les patients transplantés qui gardaient une PAPm supérieure à 20 mm Hg à un an post-transplantation avaient une survie significativement moins bonne que les patients avec PAPm inférieure à 20 mm Hg au même stade. Il apparait donc que, plus que la réversibilité de l'HTP lors des tests pharmacologiques pré-transplantation, c'est sa persistance en post-transplantation qui constitue un facteur de mauvais pronostic.

Cependant, les mécanismes physiopathologiques du remodelage inverse ne sont pas parfaitement connus. En effet, on ne dispose pas de modèles animaux satisfaisants, mimant la physiopathologie de l'HTP chez l'humain et la majorité des travaux dont on dispose portent sur l'HTAP primitive. On sait que les lésions histologiques s'installent de façon temps-dépendante, avec aux stades précoces une hypertrophie de la média et un épaississement de l'adventice et aux stades tardifs des lésions néointimales complexes et des lésions plexiformes artériolaires pulmonaires pouvant aboutir à l'occlusion du vaisseau<sup>lxi</sup>. Certains modèles animaux ont pu reproduire les lésions histologiques observées dans les HTAP sévères chez l'humain<sup>lxx</sup>, mais on ne dispose pas de données sur l'évolution de ces lésions histologiques sous traitement. De plus, les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer les conséquences hémodynamiques de ces lésions. En effet, il est difficile d'obtenir chez l'humain des échantillons tissulaires pulmonaires associés à des données hémodynamiques pour l'évaluation précise de la morphologie pulmonaire et de sa contribution à la modification de l'hémodynamique pulmonaire.

Dans le cas de l'HTP post-capillaire disproportionnée ou réactive, on ne retrouve pas dans la littérature de données sur la réversibilité des lésions histologiques.

#### **D) PERSPECTIVES**

L'engouement observé ces dernières années pour l'HTAP primitive a donné lieu à de nombreuses études sur le sujet, et les connaissances sont croissantes sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie. Dans l'HTAP familiale, la mutation du gène *BMPR2* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*) a été identifiée dans les années 2000 comme étant responsable de 80% des HTAP héréditaires<sup>lxxi</sup> mais serait également responsable de 15 à 25% des HTAP dites idiopathiques<sup>lxxii</sup>. Le *BMPR2* est un récepteur de type sérine-thréonine kinase, appartenant à la super-famille de récepteurs au TGF- $\beta$ , avec un rôle dans l'activation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire (voie MAP-kinases, voie ERK 1/2...). La transmission de cette mutation est de type autosomique dominante et la pénétrance est incomplète<sup>lxxiii</sup> (seulement 20% des sujets porteurs de la mutation vont développer une HTAP), phénomène en partie expliqué par une altération de l'épissage alternatif du gène<sup>lxxiv</sup>. On évoque également la responsabilité d'une stimulation antigénique qui, sur un terrain génétique commun (mutation du gène *BMPR2*) peut déterminer l'évolution vers l'HTAP chez certains patients<sup>lxxv</sup>. Une des hypothèses physiopathologiques expliquant l'implication de cette mutation dans le développement de l'HTAP est une progression de la dysfonction endothéliale par défaut de phosphorylation de la NO-synthase endothéliale (eNOS) par *BMP2* et *BMP4* qui sont deux ligands du récepteur *BMPR2*, et dont l'action est inhibée par la mutation du récepteur *BMPR2*<sup>lxxvi</sup>.

Par ailleurs la physiopathologie de l'HTAP inclut des mécanismes de vasoconstriction pulmonaire, ainsi que de prolifération et de migration des cellules endothéliales pulmonaires et des cellules musculaires lisses vasculaires, or on connaît le rôle des petites protéines G de la famille Rho dans ces phénomènes cellulaires, et en particulier de la voie RhoA et ses effecteurs Rho kinases<sup>lxxvii</sup>. La sensibilisation de l'appareil contractile cellulaire au calcium médiée par la voie RhoA/Rho kinase semble avoir un rôle important. Il a également été montré le rôle de Rho kinase dans la diminution de l'expression de la eNOS induite par

l'hypoxie. Le fasudil, inhibiteur de Rho kinase, a prouvé son efficacité dans la réduction de l'HTAP et le remodelage vasculaire induits par l'hypoxie. Ces voies de signalisation intracellulaires pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Cependant, les données sont encore imprécises sur les mécanismes de la réversibilité des lésions histologiques sous traitement. Dans le cas de l'HTP de l'insuffisance cardiaque évoluée, les données sont encore plus parcellaires.

Dans notre centre, nous avons le projet de réaliser une étude translationnelle et multidisciplinaire incluant une grande partie des forces de l'Institut du Thorax (service de cardiologie, d'hémodynamique, équipe Signalisation et Hypertension de l'institut de recherche thérapeutique (IRT), plateforme de génétique de l'IRT...). Ce grand projet de recherche pourrait permettre de comprendre les mécanismes qui aboutissent à une hypertension pulmonaire disproportionnée chez certains patients et non chez d'autres avec pourtant des caractéristiques cliniques et biologiques similaires (recherche de mutations connues dans l'HTAP primitive familiale comme BMPR2, réalisation de biocollections, étude transcriptomique...). L'existence de plateaux techniques dans l'équipe pourraient permettre de réaliser des études de remodelage vasculaire *in vivo*, par exemple par l'utilisation de techniques d'imagerie endovasculaire coronaire comme l'IVUS (*Intravascular Ultrasound*) ou l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) dans les artères pulmonaires afin d'évaluer le remodelage vasculaire (prolifération néointimale, épaissement de la média). Il pourrait également être intéressant de comparer les lésions histologiques des artères pulmonaires dans le cas d'une insuffisance cardiaque avancée, comparée à des sujets sains, par exemple en prélevant des échantillons d'artère pulmonaire au moment d'une transplantation cardiaque, chez le donneur et chez le receveur.

La réalisation de tels protocoles de recherche, s'inscrivant dans une démarche de collaboration forte entre les différentes unités, pourrait permettre de déterminer plus précisément les voies de remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTP post-capillaire disproportionnée de l'insuffisance cardiaque terminale et ainsi définir de nouvelles cibles thérapeutiques qui pourraient permettre d'accélérer le remodelage inverse en post-transplantation cardiaque et améliorer la réversibilité de l'HTP.

## V) CONCLUSION

L'hypertension pulmonaire post-capillaire réactive est fréquente et complique de très nombreuses insuffisances cardiaques et en particulier les insuffisances cardiaques avancées, pour lesquelles le traitement de référence reste la transplantation cardiaque. Ce travail a permis de montrer la réversibilité de ce type d'hypertension après une transplantation cardiaque et de montrer que le pronostic de ces patients n'était pas si péjoratif, à condition d'une sélection rigoureuse des patients, et une optimisation pré-opératoire minutieuse.

Les mécanismes précis qui aboutissent au remodelage inverse après transplantation cardiaque doivent encore être découverts. Nous avons dans l'équipe des projets de recherche translationnelle et multidisciplinaire qui permettraient d'élucider ces mécanismes, et ainsi définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour prendre en charge nos patients insuffisants cardiaques avancés et améliorer encore leur devenir après une transplantation cardiaque.

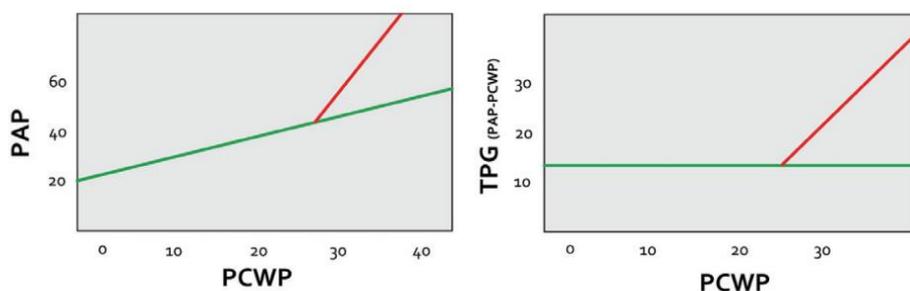


## VII) ANNEXES

**FIGURE 1 : CLASSIFICATION DANA POINT 2008 DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE**  
Galiè et al. *Eur Heart J* 2009 ; 30 (20) : 2489-537

<p><b>1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopathic</li> <li>1.2 Heritable               <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1 BMPR2</li> <li>1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)</li> <li>1.2.3 Unknown</li> </ul> </li> <li>1.3 Drugs and toxins induced</li> <li>1.4 Associated with (APAH)               <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Connective tissue diseases</li> <li>1.4.2 HIV infection</li> <li>1.4.3 Portal hypertension</li> <li>1.4.4 Congenital heart disease</li> <li>1.4.5 Schistosomiasis</li> <li>1.4.6 Chronic haemolytic anaemia</li> </ul> </li> <li>1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn</li> </ul> <hr style="border-top: 1px dotted red;"/> <p><b>1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis</b></p> <hr style="border-top: 1px dotted red;"/> <p><b>2 Pulmonary hypertension due to left heart disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Systolic dysfunction</li> <li>2.2 Diastolic dysfunction</li> <li>2.3 Valvular disease</li> </ul>	<p><b>3 Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Chronic obstructive pulmonary disease</li> <li>3.2 Interstitial lung disease</li> <li>3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern</li> <li>3.4 Sleep-disordered breathing</li> <li>3.5 Alveolar hypoventilation disorders</li> <li>3.6 Chronic exposure to high altitude</li> <li>3.7 Developmental abnormalities</li> </ul> <hr style="border-top: 1px dotted red;"/> <p><b>4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</b></p> <hr style="border-top: 1px dotted red;"/> <p><b>5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy.</li> <li>5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li> <li>5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders</li> <li>5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis</li> </ul>
--	--

ALK-1 = activin receptor-like kinase 1 gene; APAH = associated pulmonary arterial hypertension; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2; HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension.



**Fig. 2.** Passive (green) versus reactive (red) elevation of pulmonary arterial pressure in patients with left heart disease (according to C. Opitz). PAP, pulmonary arterial pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; TPG, transpulmonary gradient.

**FIGURE 2 : VALEURS DE PRESSION CAPILLAIRE EN FONCTION DE LA PAP ET EN FONCTION DU GRADIENT TRANSPULMONAIRE.** (à partir de la conférence de Consensus de Cologne en 2011 : « Pulmonary Hypertension due to left heart disease ». Rosenkranz et al. *Int J Cardiol.* 2011 Dec ; 154 Suppl 1 : S34-44)

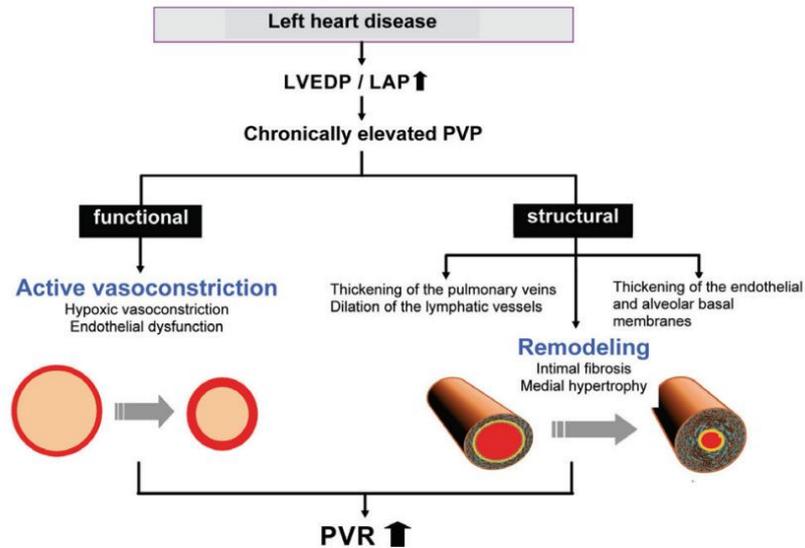
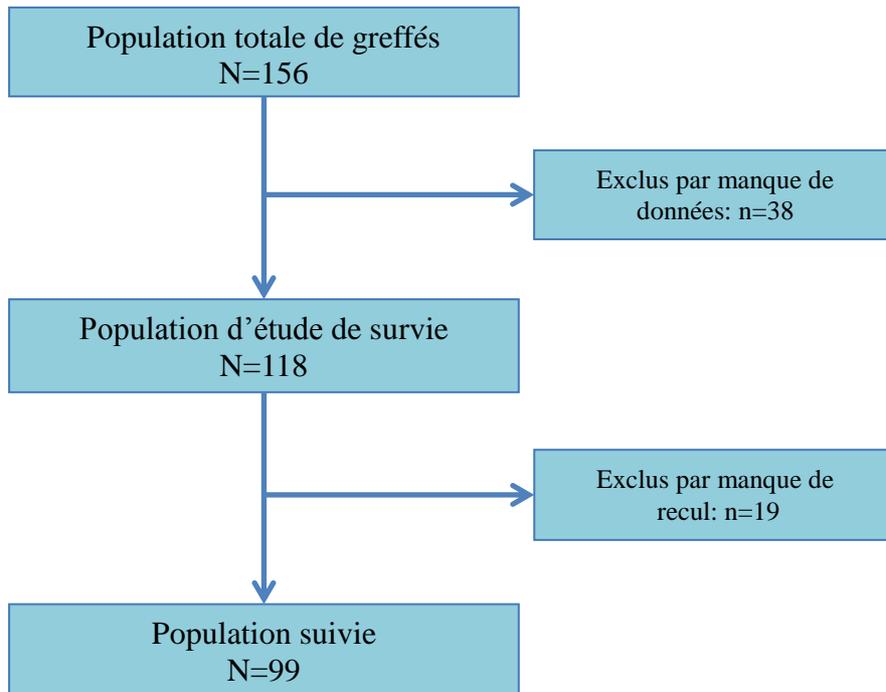


Fig. 3. Pathophysiology of elevated pulmonary arterial pressure in heart failure: Functional (reversible) versus structural (irreversible) changes of the pulmonary circulation ("congestive arteriopathy"). LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LAP, left atrial pressure; PVP, pulmonary venous pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

**FIGURE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTP DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE** (à partir de la conférence de Consensus de Cologne en 2011 : « Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease ». Rosenkranz et al. *Int J Cardiol.* 2011 Dec ; 154 Suppl 1 : S34-44)



**FIGURE 4 : ORGANIGRAMME DE REPARTITION DES PATIENTS DE L'ETUDE.**

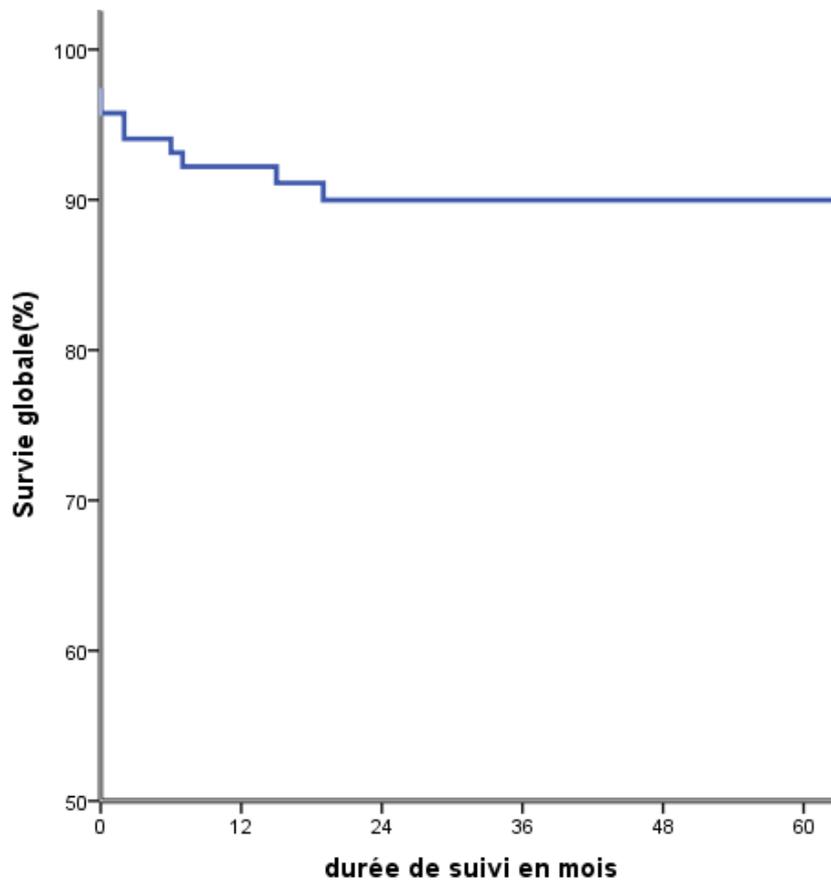
- Parmi les 38 exclus par manque de données, 12 sont des patients greffés en 2012, et 6 sont des patients décédés précocement. Les 20 autres sont des dossiers inexploitable par impossibilité de récupérer les informations.

- Parmi les 19 patients exclus par manque de recul, 8 sont des patients greffés en 2012 et 11 sont des patients décédés précocement (< 2 mois post-transplantation).

**TABEAU 1 : CARACTERISTIQUES PRE-GREEFE DES PATIENTS. (POPULATION GLOBALE ET ETUDE EN SOUS-GROUPES)**

Définitions : FEVG = Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche. IMC= Indice de Masse Corporelle

	Population générale (n=99)	Pas d'HTP (n=20)	HTP passive (n=46)	HTP réactive (n=33)	p
Sexe masculin	72 (73%)	15 (75%)	34 (74%)	23 (70%)	0,89
Age (années)	47±13	44±15	49±12	46±12	0,29
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,6±4,7	22,9±3,4	24,5±4,4	25,9±5,3	0,06
Etiologie Cardiopathie:					
- Dilatée	49 (49%)	9 (45%)	27 (59%)	13 (39%)	0,12
- Ischémique	29 (29%)	4 (20%)	12 (26%)	13 (39%)	
- Hypertrophique	16 (16%)	4 (20%)	7 (15%)	5 (15%)	
- Congénitale	5 (5%)	3 (15%)	0 (0%)	2 (6%)	
FEVG (%)	25,4±12,4 (8; 80)	29,4±12,4	23,7±11,7	25,6±13,2	0,25
Ancienneté de la cardiopathie (années)	8,2±8,9	10,2±7,2	8,1±7,4	10±11,5	0,43
- Cardiopathie dilatée	8±8	8,6±6,4	6,9±6,4	9,9±11,6	
- Cardiopathie ischémique	7,2±8,6	10,8±6,4	6,7±7	6,6±10,6	
- Cardiopathie hypertrophique	12,7±9,3	6±2,2	15,4±8,6	14,4±12,4	
- Cardiopathie congénitale	20,8±8,2	20±8,2	**	22±11,3	
Traitement par sildénafil	6 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (18,2%)	<b>0,002</b>
Clairance de créatinine (mL/min)	76,4±33,2	78,3±26,1	73,8±35,7	78,7±34,3	0,78
Facteur V (%)	82±16	79±16	80±15	86±17	0,27
Assistance pré-transplantation	16 (16%)	2 (10%)	6 (13%)	8 (24%)	0,36



**FIGURE 5 : COURBE DE SURVIE GLOBALE.** Analyse effectuée sur la population des patients nommée « population d'étude de survie » (n=118), après exclusion des patients pour données manquantes, mais conservation des patients avec manque de recul.

Survie à 12 mois : 92,2+/-2,5%

Survie à 24 mois : 90+/-2,9%

**TABLEAU 2 : DONNEES DU CATHETERISME CARDIAQUE DROIT SUR LA TOTALITE DE L'EFFECTIF DE L'ETUDE. (Moyennes  $\pm$  écart-types)**

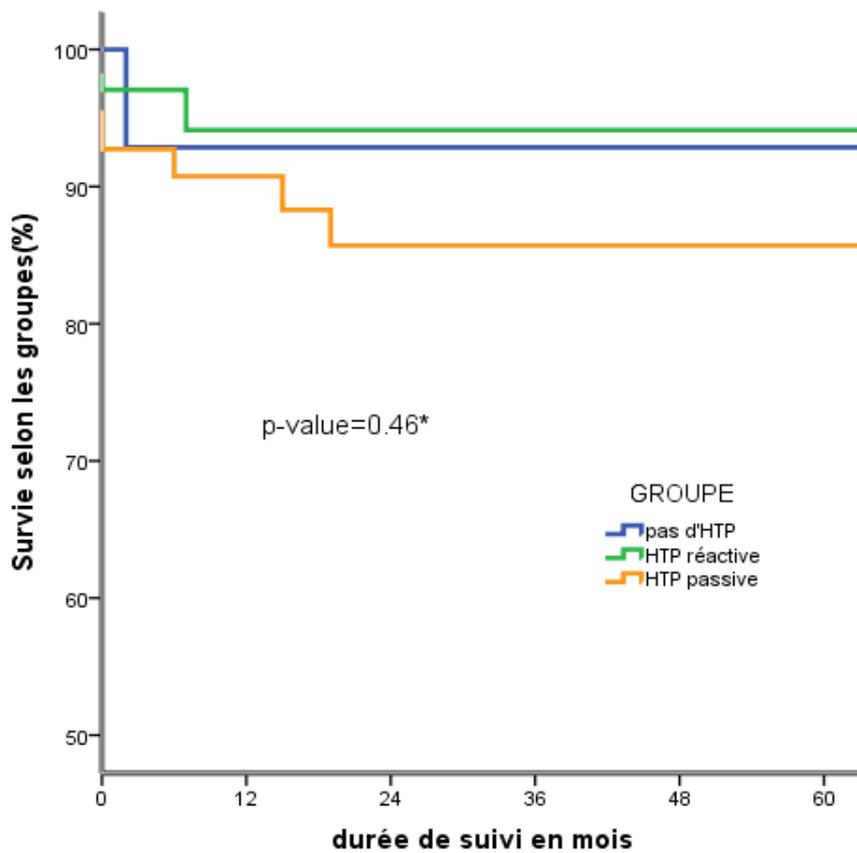
Définitions : Pré = données à l'état basal, avant transplantation ; 0-3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois, > 12 mois = données à différents temps post-transplantation ; PAPs = Pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPd = Pression artérielle pulmonaire diastolique; PAPm = Pression artérielle pulmonaire moyenne ; GTP = Gradient transpulmonaire ; RVP = Résistances vasculaires pulmonaires

	Pré	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	> 12 mois	p
PAPs (mm Hg)	43,7 $\pm$ 12,2	32 $\pm$ 9,9	30,2 $\pm$ 10,3	26,6 $\pm$ 7,5	27,7 $\pm$ 8,1	<0,0001
PAPd (mm Hg)	24,3 $\pm$ 7,4	14,2 $\pm$ 5,6	13,4 $\pm$ 5,9	12,1 $\pm$ 5,5	11,7 $\pm$ 4,5	<0,001
PAPm (mm Hg)	32,1 $\pm$ 8,9	22 $\pm$ 6	20,7 $\pm$ 7,7	18,4 $\pm$ 5,4	18,4 $\pm$ 5,6	<0,0001
Pcap (mm Hg)	22,1 $\pm$ 6,9	12,6 $\pm$ 5,8	10,4 $\pm$ 5	9,9 $\pm$ 4,9	10,1 $\pm$ 4,4	<0,0001
GTP (mm Hg)	10 $\pm$ 4,5	9,6 $\pm$ 4,7	10,5 $\pm$ 5,1	8,8 $\pm$ 4,3	8,6 $\pm$ 5,1	0,12
RVP (UWood)	2,8 $\pm$ 1,4	1,8 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 1	1,5 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 1	<0,0001

**TABLEAU 3 : SURVENUE DE COMPLICATIONS EN POST-TRANSPLANTATION CARDIAQUE.**

Définitions : IVD= Insuffisance ventriculaire droite ; ECMO = Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; IRA = Insuffisance rénale aigüe ; EER = Epuration extra-rénale

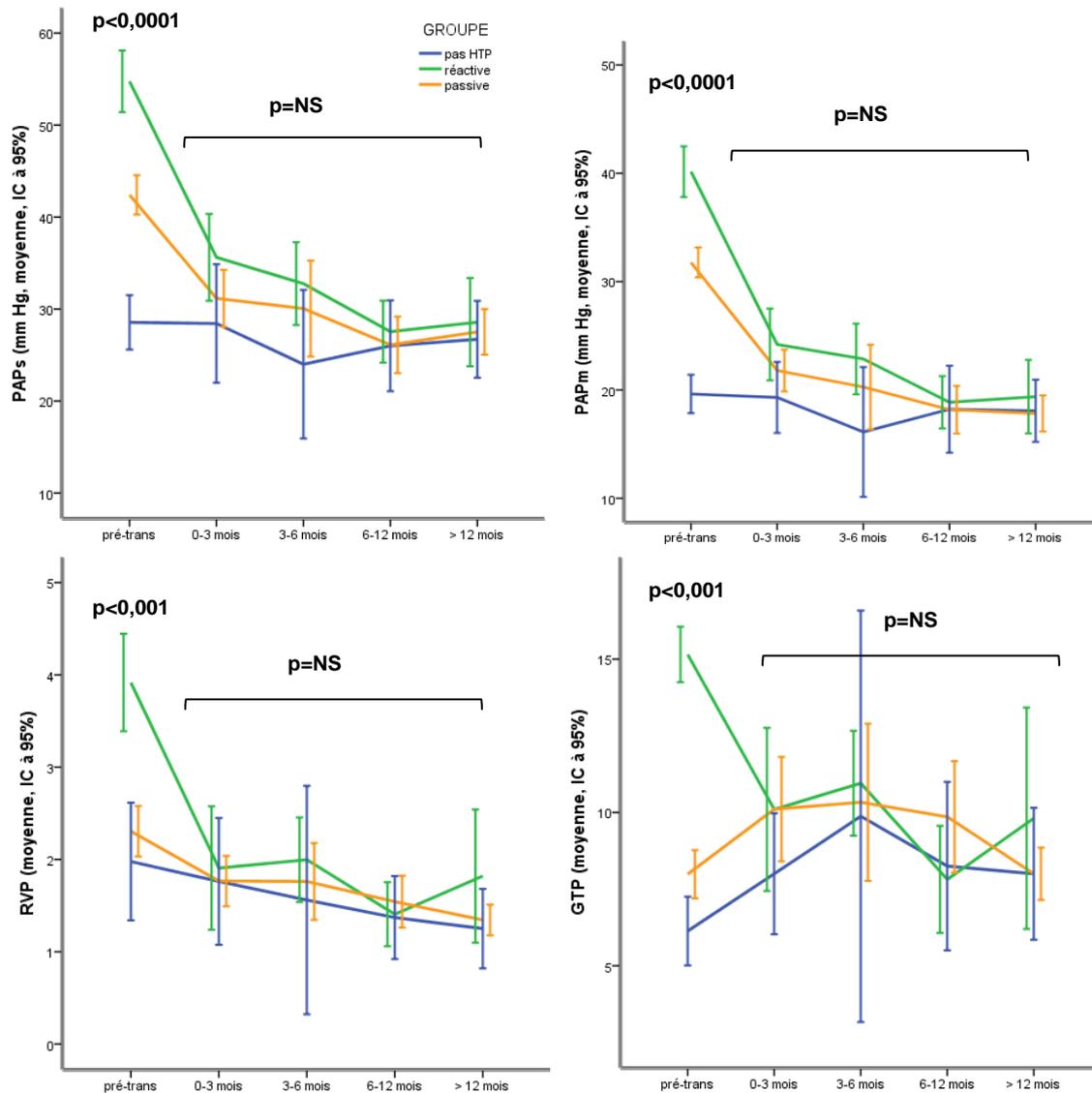
	Pas d'HTP (n=20)	HTP passive (n=46)	HTP réactive (n=33)	p
IVD	13 (65%)	29 (63%)	24 (68%)	0,66
ECMO	1 (5%)	8 (17%)	14 (42%)	<b>0,004</b>
IRA	16 (80%)	36 (78%)	25 (76%)	0,95
EER	9 (45%)	22 (48%)	20 (61%)	0,43



\* modèle de Cox

**FIGURE 6: COURBE DE SURVIE PAR SOUS-GROUPE.** Analyse effectuée sur l'effectif des patients pour lesquels on dispose de données (n=118), avant exclusion des patients pour données manquantes.

- Groupe sans HTP : survie à 12 mois = 92.9+/-4.9% ; survie à 24 mois = 92.9+/-4.9%
- Groupe HTP passive : survie à 12 mois = 90.8+/-3.9% ; survie à 24 mois = 85.7+/-5.1%
- Groupe HTP réactive : survie à 12 mois = 94.1+/-4.0% ; survie à 24 mois = 94.1+/-4.0%

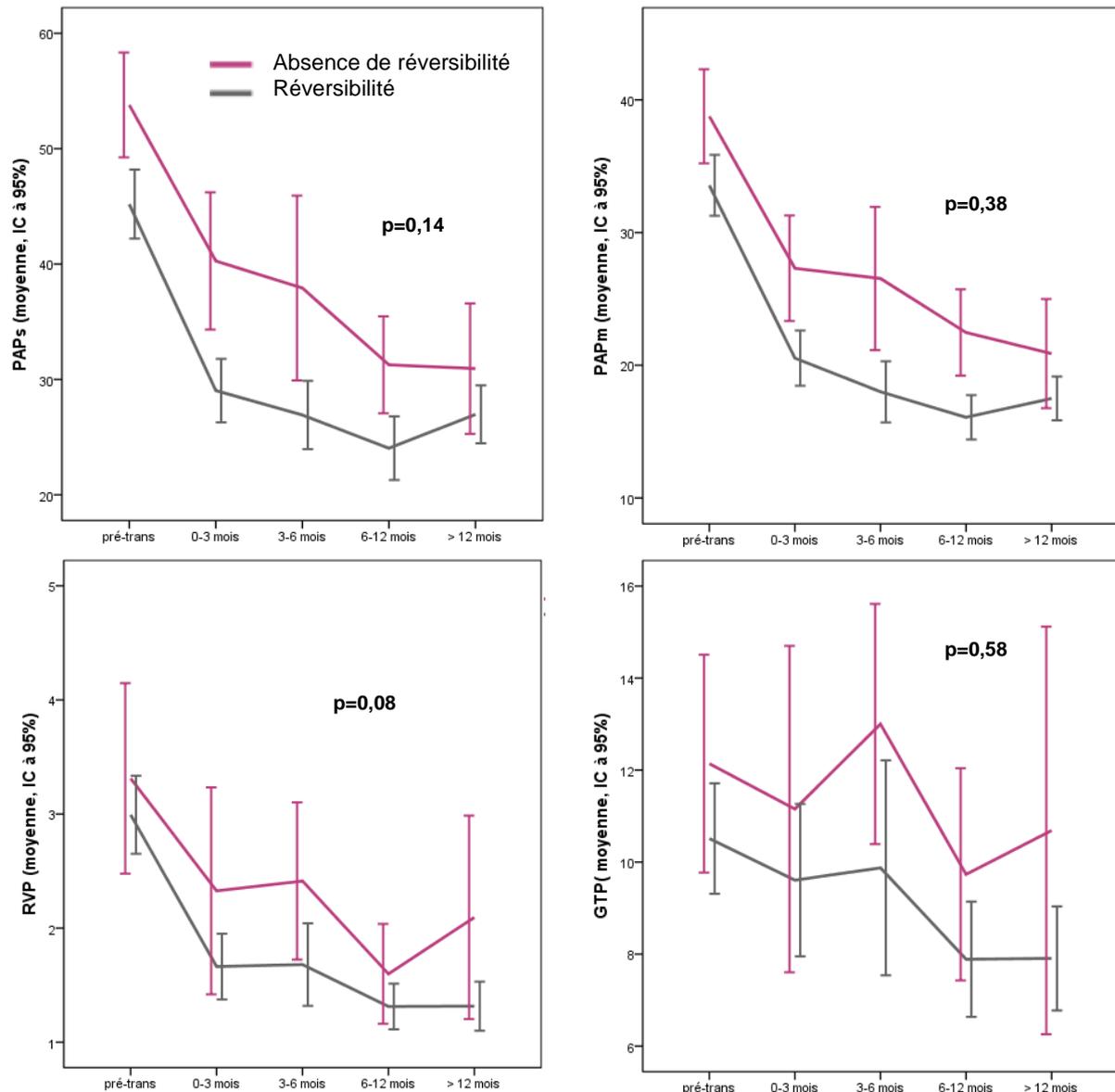


**FIGURE 7 : ÉTUDE EN SOUS-GROUPES : CATHETERISME CARDIAQUE DROIT EN FONCTION DU TEMPS**

Définitions : Pré = données pré-transplantation ; 0-3 mois = données en post-transplantation immédiat et jusqu'à 3 mois post-transplantation ; 3-6 mois = données entre 3 et 6 mois post-transplantation ; 6-12 mois = données entre 6 et 12 mois post-transplantation ; > 12 mois = données après 12 mois post-transplantation.

p=NS : p-value non significative.

PAPs= Pression artérielle pulmonaire systolique (mm Hg) ; PAPm= Pression artérielle pulmonaire moyenne (mm Hg) ; RVP= Résistances vasculaires pulmonaires (UWood) ; GTP= Gradient transpulmonaire (mm Hg)



**FIGURE 8: PATIENTS AVEC TEST DE REVERSIBILITE : CATHETERISME CARDIAQUE DROIT EN FONCTION DU TEMPS**

**TABLEAU 4: DONNEES DU CATHETERISME CARDIAQUE DROIT EN PRE-TRANSPLANTATION ET TEST DE REVERSIBILITE. (Moyennes ± écart-types)**

	Basal (n=65)	Test de réversibilité (n=65)
PAPs (mm Hg)	48,4 ± 10,7	35,1 ± 8,2
PAPd (mm Hg)	27,3 ± 6,5	18,7 ± 5,7
PAPm (mm Hg)	35,5 ± 8	25,7 ± 7
Pcap (mm Hg)	24,4 ± 6,4	15,6 ± 6,1
GTP (mm Hg)	11,1 ± 4,6	9,9 ± 3,9
RVP (UWood)	3,1 ± 1,5	2,4 ± 1,2

## VI) BIBLIOGRAPHIE

---

- <sup>i</sup> Galiè N, Hoepfer 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: the Task Force of 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; 30(20): 2493-537. Erratum in *Eur Heart J*. 2011; 32(8): 926
- <sup>ii</sup> Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S1-117
- <sup>iii</sup> Wilson GR, Ghio S, Scelsi L, Horn EM. Pulmonary Hypertension and right ventricular dysfunction in left heart disease (group 2 pulmonary hypertension). *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 55(2):104-18
- <sup>iv</sup> Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gómez de la Cámara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(6): 1011-6
- <sup>v</sup> Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1): 183-8
- <sup>vi</sup> Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(6): 1802-6
- <sup>vii</sup> Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(10): 1241-6
- <sup>viii</sup> Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006; 115(17): 1883-91
- <sup>ix</sup> Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, ten Freyhaus H, Grünig E, de Haan F, Hammerstingl C, Harreuter A, Hohenforst-Schmidt W, Kindermann I, Kindermann M, Kleber FX, Kuckeland M, Kuebler WM, Mertens D, Mitrovic V, Opitz C, Schmeisser A, Schulz U, Speich R, Zeh W, Weil J. Pulmonary hypertension due to left heart disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011; 154 Suppl 1: S34-44

- 
- <sup>x</sup> Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2007; 99(8): 1146-5
- <sup>xi</sup> Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium pathophysiology and management. *Circulation.* 2000; 102(14): 1718-23
- <sup>xii</sup> Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma Endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with Congestive Heart Failure. *Circulation.* 1992; 85(2): 504-9
- <sup>xiii</sup> Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of Endothelin on Collagen Turnover in Cardiac Fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 1993; 27(2): 2130-4
- <sup>xiv</sup> Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in Heart Failure. *J Card Fail.* 2008; 14(8): 695-702
- <sup>xv</sup> Rich S, McLaughlin V. Endothelin Receptor Blockers in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2003; 108(18): 2184-90
- <sup>xvi</sup> Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, BREATHE-5 investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114(1): 48-54
- <sup>xvii</sup> Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, BREATHE-5 investigators. Long-term Bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open label extension study. *Int J Cardiol.* 2008; 127(1): 27-32
- <sup>xviii</sup> Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* 2002; 85(2-3): 195-7
- <sup>xix</sup> Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with Bosentan in patients with chronic severe Heart Failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005; 11(1): 12-20
- <sup>xx</sup> Perez-Villa F, Farrero M, Cardona M, Castel MA, Tatjer I, Penela D, Vallejos I. Bosentan in Heart Transplantation Candidates with severe Pulmonary Hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation. *Clin Transplant.* 2012. Doi: 10.1111/j. 1399-0012 (published online)
- <sup>xxi</sup> McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure

---

2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33(14): 1787-1847

<sup>xxii</sup> De Arcangelis V, Liu R, Soto D, Xiang Y. Differential Association of phosphodiesterase 4D isoforms with Beta-2 adrenoreceptor in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 2009; 284(49): 33824-32

<sup>xxiii</sup> Varma A, Shah KB, Hess ML. Phosphodiesterase inhibitors, congestive heart failure and sudden death: time for re-evaluation. *Congest Heart Fail*. 2012; 18(4): 229-33

<sup>xxiv</sup> Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57

<sup>xxv</sup> Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bachi-Regiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 394-403

<sup>xxvi</sup> Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilatation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 845-50

<sup>xxvii</sup> Dai W, Kloner RA. Is inhibition of phosphodiesterase type 5 by sildenafil a promising therapy for volume overload heart failure? *Circulation*. 2012; 125: 1341-43

<sup>xxviii</sup> Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity exercise, ventilatory efficiency and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(12): 2339-48

<sup>xxix</sup> Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007; 115: 59-66

<sup>xxx</sup> Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long term use of sildenafil in the therapeutic management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(22): 2136-44

<sup>xxxi</sup> Guazzi M, Vincenzi M, Arena R, Guazzi MD. Phosphodiesterase type 5 inhibition with sildenafil improves Left Ventricular diastolic function, cardiac geometry and clinical status in patients with stable systolic heart Failure: results of a 1-year, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(1): 8-17

<sup>xxxii</sup> Redfield MM, Borlaug BA, Lewis GD, Mohammed SF, Semigran MJ, Lewinter MM, Deswal A, Hernandez AF, Lee KL, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Phosphodiesterase-5 Inhibition to improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial: rationale and design. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(5): 653-9

---

<sup>xxxiii</sup> Sitbon O, Morrel N. Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension: The future is here. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(26): 321-7

<sup>xxxiv</sup> Ghio S, Bonderman D, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, Mitrovic V, Oudiz RJ, Frey R, Roessig L, Semigran MJ. Left Ventricular systolic dysfunction associated with Pulmonary Hypertension Riociguat trial (LEPHT): rationale and design. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(8): 946-53

<sup>xxxv</sup> Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(5): 1143-53

<sup>xxxvi</sup> Meyer B, Moertl D, Huelsmann M, R Pacher, R Berger. In the long-term heart transplantation provides additional benefit in transplant candidates with uptitrated ACE-inhibitor and beta-blocker therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: S69

<sup>xxxvii</sup> Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, D'Orio V, Pierard LA. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with Heart Failure. *Eur Heart J.* 2007; 28(5): 569-74

<sup>xxxviii</sup> Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high-risk group. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19(1): 48-54

<sup>xxxix</sup> Gude E, Simonsen S, Geiran OR, Fiane AE, Gullestad L, Arora S, Relbo A, Andreassen AK. Pulmonary Hypertension in Heart Transplantation: discrepant prognosis impact of pre-operative compared with one-year post-operative right-heart hemodynamics. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(2): 216-23

<sup>xl</sup> Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for Heart Transplantation: ISHLT guidelines for the care of Heart Transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(9): 1024-42

<sup>xli</sup> Agence de Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France : Greffe cardiaque. Publication 2012.

<sup>xlii</sup> Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Circulatory Support for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a Left Ventricular Assist Device for end-stage Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(20): 1435-43

<sup>xliii</sup> Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM 3<sup>rd</sup>, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced Heart Failure treated with continuous flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med.* 2009; 361 (23): 2241-51

- 
- <sup>xliv</sup> Hill JD, Farrar DJ, Hershon JJ, Compton PG, Avery GJ 2nd, Levin BS, Brent BN. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1986; 314: 626-8
- <sup>xlv</sup> Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkühl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur Cardiothor Surg*. 2011; 40(4): 971-7
- <sup>xlvi</sup> Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, Grimm M, Rajek A, Wolner E, Wieselthaler G. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(3): 689-95
- <sup>xlvii</sup> Bleasdale RA, Banner NR, Anyanwu AC, Mitchell AG, Khaghani A, Yacoub MH. Determinant of outcome after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 867-73
- <sup>xlviii</sup> Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The fourth INTERMACS annual report: 4'000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(2): 117-26
- <sup>xlix</sup> Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler E. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 923-31
- <sup>1</sup> Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of Heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(8): 914-56
- <sup>li</sup> Zeng Z, Jiang Z, Wang CS, Lou H, Huang YF, Jin XH. Preoperative Evaluation improves the outcome in heart transplant recipients with Pulmonary Hypertension – Retrospective analysis of 106 cases. *Transplant Proc*. 2010; 42(9): 3708-10.
- <sup>lii</sup> Drakos SG, Kfoury AG, Gilbert EM, Horne BD, Long JW, Stringham JC, Campbell BA, Renlund DA. Effect of Reversible Pulmonary Hypertension on outcomes after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(4): 319-23
- <sup>liii</sup> Aggarwal A, Kumar A, Gregory MP, Blair C, Pauwaa S, Tatoes AJ, Pappas PS, Bhat G. Nutrition assessment in advanced Heart Failure patients evaluated for Ventricular Assist Device or cardiac Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28(1): 112-9
- <sup>liv</sup> Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alteration in the wasting syndrome of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1999; 20: 683-93

- 
- <sup>lv</sup> Oeopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body Mass Index and mortality in Heart Failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 156: 13-22
- <sup>lvi</sup> Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, Campana C, Klersy C, Serio A, Raineri C, Tavazzi L. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilatation predicts the outcome in patients with advanced Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Am Heart J.* 2003; 145: 310-16
- <sup>lvii</sup> Roy-Giocosa J, Gueffet JP, Piriou N, Floch F, Trochu JN. Place du test au monoxyde d'azote au cours des épreuves de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire du bilan pré greffe cardiaque, 39p. *Travail de thèse Cardiologie* : Nantes : 2010.
- <sup>lviii</sup> Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA. Cardiac uses of Phosphodiesterase - 5 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(1): 9-15
- <sup>lix</sup> Pons J, Leblanc MH, Bernier M, Cantin B, Bourgault C, Bergeron S, Proulx G, Morin J, Nalli C, O'Connor K, Chateauvert N, Sénéchal M. Effects of chronic sildenafil use on Pulmonary Hemodynamics and clinical outcomes in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(12): 1281-7
- <sup>lx</sup> Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, Mathai SC, Thiemann DR, Hassoun PM, Girgis RE, Orens JB, Shah AS, Yuh D, Conte JV, Champion HC. PDE5A Inhibitor treatment of Persistent Pulmonary Hypertension after Mechanical Circulatory Support. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 213-19
- <sup>lxi</sup> Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) / Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) 2011 Annual Data Report: Heart Transplantation. *Published on the UNOS (United Network for Organ Sharing) website: transplantpro.org*
- <sup>lxii</sup> Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Clinical Investigators. Use of continuous-flow device in patients awaiting Heart Transplantation. *New Engl J Med.* 2007; 357(9) : 885-96
- <sup>lxiii</sup> Choong CK, Pasque MK, Shelton K, Kehoe-Huck B, Ewald GA, Horstmanshof D, Moazami N. The beneficial role of Left Ventricular Assist Device in Destination Therapy in the reversal of contraindications to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130(3): 879-80
- <sup>lxiv</sup> Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, Boyle A, Colvin-Adams M, Pritzker M, John R. Effects of the HeartMate II continuous-flow Left Ventricular Assist Device on Right Ventricular Function. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(2): 209-15
- <sup>lxv</sup> Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G, Berchtold-Herz M, Beyersdorf F. Implantable Left Ventricular Assist Device for treatment of Pulmonary Hypertension in candidates for Orthotopic Heart Transplantation: a preliminary study. *Eur J Cardiothor Surg.* 2004; 25: 971-77

- 
- <sup>lxxvi</sup> Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, Delgado DH. Impact of fixed Pulmonary Hypertension on post-Heart Transplantation outcomes in Bridge to Transplantation recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(11): 1253-8
- <sup>lxxvii</sup> Dhesi P, Simsir SA, Daneshvar D, Rafique A, Phan A, Schwartz ER. Left Ventricular Assist Device as a ‘Bridge to Weight Loss’ prior to transplantation in obese patients with advanced Heart Failure. *Ann Transplant*. 2011 ; 16(1): 5-13
- <sup>lxxviii</sup> Goland S, Czer LS, Kass RM, De Robertis MA, Mirocha J, Coleman B, Capelli C, Raissi S, Cheng W, Fontana G, Trento A. Pre-existing Pulmonary Hypertension in patients with end-stage Heart Failure: impact of clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(4): 312-8
- <sup>lxxix</sup> Stenmark KR, Meyrick B, Galiè N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of Pulmonary Arterial Hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol – Lung Physiol*. 2009; 297(6): 1013-32
- <sup>lxxx</sup> Kohtaro A, Toba M, Alzoubi A, Itol M, Fagan KA, Cool CD, Voelkel NF, Mc Murtry IF, Oka M. Formation of Plexiforms lesions in Experimental Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2010; 121: 2747-54
- <sup>lxxxi</sup> Yang J, Davies RJ, Southwood M, Long L, Yang X, Sobolewski A, Upton PD, Trembath RC, Morell NW. Mutations in bone morphogenetic protein type II receptor cause dysregulation of Id gene expression in pulmonary artery smooth muscle cells : implications for familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2008 ; 102(10) : 1212-21
- <sup>lxxxii</sup> Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet*. 2000 ; 37(10) : 741-5
- <sup>lxxxiii</sup> International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in BMPR2 encoding a TGF-beta receptor cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2000 ; 26(1) : 81-4
- <sup>lxxxiv</sup> Cogan J, Austin E, Hedges L, Womack B, West J, Loyd J, Hamid R. Role of BMPR2 alternative splicing in heritable pulmonary arterial hypertension penetrance. *Circulation*. 2012 ; 126(15) : 1907-16
- <sup>lxxxv</sup> Park SH, Chen WC, Hoffman C, Marsh LM, West J, Grunig G. Modifications of hemodynamics and immune responses to exposure with a weak antigen by the expression of a hypomorphic BMPR2 gene. *PLoS One*. 2013 ; 8(1) : e55180
- <sup>lxxxvi</sup> Gangopahyay A, Oran M, Bauer EM, Wertz JW, Comhair SA, Erzurum SC, Bauer PM. Bone morphogenetic protein receptor II is a novel mediator of endothelial nitric-oxide synthase activation. *J Biol Chem*. 2011 ; 286(38) : 33134-40

---

<sup>lxxvii</sup> Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in Cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res.* 2006 ; 98 : 322-34

NOM : MABIRE-AMER

PRENOM : Léa

**Titre de Thèse :** Réversibilité de l'Hypertension Pulmonaire post-capillaire disproportionnée en post-transplantation cardiaque

---

## RESUME

L'hypertension pulmonaire (HTP) post-capillaire réactive (ou disproportionnée) complique fréquemment l'insuffisance cardiaque avancée. Cette composante réactive est un facteur de risque de mortalité par dysfonction ventriculaire droite en post-transplantation cardiaque. Nous avons étudié les dossiers de 99 patients transplantés dans notre centre, répartis en 3 groupes (Absence d'HTP, HTP passive, HTP réactive). Nous n'avons pas constaté de différence de mortalité entre les différents groupes en post-transplantation, et il a été observé une rapide décroissance des chiffres de pressions artérielles pulmonaires et de résistances y compris chez les patients avec HTP réactive. Sous réserve d'une optimisation minutieuse en pré-transplantation, si besoin à l'aide de traitements adjuvants comme le sildénafil voire l'assistance circulatoire, le pronostic de ces patients en post-transplantation cardiaque est similaire à celui des patients sans HTP réactive.

---

## MOTS-CLES

INSUFFISANCE CARDIAQUE

HYPERTENSION PULMONAIRE

TRANSPLANTATION CARDIAQUE

REVERSIBILITE

REMODELAGE INVERSE