

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N°146

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en pneumologie

Par

Jérôme LE PAVEC

Né le 9 octobre 1974 à Klagenfurt

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2005

HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE :

Caractéristiques clinique, hémodynamique, et pronostic.

A propos d'une série de 198 cas.

Président : Monsieur le Professeur Chailleux

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Olivier Sitbon

ABRÉVIATIONS

BMPR : Bone Morphogenetic Protein Receptor

ET-1 : Endotheline 1

GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension portale

HTPP : Hypertension portopulmonaire

IC : Index cardiaque

NYHA : New York Heart Association

NO : Monoxyde d'azote

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

PAPd : Pression artérielle pulmonaire diastolique

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPO : Pression artérielle pulmonaire occluse

Qc : débit cardiaque

RVP : Résistances vasculaires pulmonaires

RPTi : Résistances pulmonaires totales indexées

TM6' : test de marche de 6 minutes

PLAN

INTRODUCTION (page 6)

PATIENTS ET METHODES (page 8)

1. Patients (page 8)
2. Analyse statistique (page 9)

RESULTATS (page 10)

1. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles (page 10)
2. Caractéristiques hémodynamiques (page 11)
3. Etiologies de l'hypertension portale (page 11)
4. Sous-population des patients infectés par le VIH (page 13)
5. Nature des traitements suivis (page 13)
6. Effets de la transplantation hépatique (page 14)
7. Pronostic et causes de décès (page 15)
8. Analyse de la survie (page 17)
 - . Survie en fonction de l'étiologie et la sévérité de l'hypertension portale (page 18)
 - . Survie en fonction des données démographiques et facteurs associés (page 19)
 - . Survie en fonction de la sévérité de l'HTAP (page 20)
 - . Analyse multivariée des facteurs pronostiques (page 21)
 - . Influence des thérapeutiques spécifiques de l'HTAP sur la survie (page 22)

DISCUSSION *(page 24)*

- I. Définition de l'hypertension portopulmonaire *(page 24)*
- II. Histologie *(page 24)*
- III. Epidémiologie de l'hypertension portopulmonaire *(page 25)*
 - 0. Prévalence *(page 25)*
 - 0. Histoire naturelle et pronostic *(page 27)*
- IV. Physiopathologie *(page 27)*
 - 0. Généralités *(page 27)*
 - 0. Prolifération cellulaire *(page 28)*
 - 0. Génétique *(page 29)*
 - 0. Inflammation *(page 29)*
 - 0. Neurohormones *(page 30)*
- V. Diagnostic *(page 30)*
 - 0. Démographie *(page 30)*
 - 0. Signes fonctionnels *(page 31)*
 - 0. Examen physique *(page 32)*
 - 0. Examens complémentaires *(page 33)*
 - 0. Hémodynamique *(page 34)*
- VI. Traitement *(page 36)*
 - 0. Mesures générales *(page 36)*
 - 0. Anticoagulants *(page 38)*
 - 0. Inhibiteurs calciques *(page 39)*
 - 0. Prostacycline *(page 39)*
 - . Epoprostenol intraveineux *(page 40)*
 - . Tréprostinil *(page 42)*

- . Béraprost oral (*page 43*)
- . Iloprost inhalé (*page 44*)
- 0. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (*page 45*)
- 0. Médicaments agissant sur la voie du monoxyde d'azote (*page 46*)
- 0. Thérapies combinées (*page 47*)
- VII. Pronostic (*page 48*)
- VIII. Hypertension artérielle portopulmonaire et transplantation hépatique (*page 49*)

CONCLUSION (*page 52*)

REFERENCES (*page 53*)

CURRICULUM VITAE (*page 65*)

RESUME (*page 66*)

SUMMARY (*page 67*)

INTRODUCTION

L'hypertension porto-pulmonaire (HTPP) associe une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une hypertension portale (HTP). Même si les mécanismes précis qui régissent les interactions entre ces deux syndromes sont pour l'heure incomplètement élucidés, l'HTP demeure cependant un facteur de risque clairement identifié de développer une HTAP (1). Parce qu'elles sont le lit d'une atteinte des artérioles distales, et qu'elles partagent une même présentation clinique et une sensibilité au traitement proche, HTPP et HTAP idiopathique sont classées dans le même groupe des hypertensions artérielles pulmonaires « proliférantes » au même titre que les HTAP associées à l'infection par le VIH, aux connectivites, aux cardiopathies congénitales et à la prise d'anorexigènes (**Tableau I**) (2).

Il semble que les mécanismes à l'origine de l'HTAP au cours de l'HTP fassent intervenir le syndrome hyperkinétique, habituel au cours des HTP, et la diminution de la clairance de substances vasoactives naturellement éliminées par le foie (3). Ces anomalies aboutissent au développement de lésions de prolifération vasculaire typiques des HTAP (4).

A l'heure actuelle, les données épidémiologiques concernant l'HTPP restent rares et sont issues de courtes séries de malades (5, 6). Par ailleurs les différentes publications sur le sujet peinent à isoler de manière consensuelle les facteurs impliqués dans la survie des malades (7). C'est pourquoi, ce travail fort d'une population de 198 patients porteurs d'HTPP s'est attaché à en décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hémodynamiques. Cette étude détaille aussi la nature des traitements reçus, les causes de décès lorsqu'elles sont identifiées et tente d'individualiser des facteurs pronostiques susceptibles d'influencer la survie.

Tableau I : Classification diagnostique des HTAP (d'après (2))

3. Hypertension artérielle pulmonaire
 - 3.1. Idiopathique
 - 3.2. Familiale
 - 3.3. Associée à :
 - 3.3.1. collagénose
 - 3.3.2. shunts gauche-droit congénitaux
 - 3.3.3. hypertension portale
 - 3.3.4. drogues et toxiques
 - 3.3.5. infection par le VIH
 - 3.3.6. autres : dysthyroïdies, anomalies du stockage du glycogène, maladie de Gaucher, maladie de Rendu Osler, hémoglobinopathies, syndrome myéloprolifératifs, splénectomie.
 - 3.4. Associée à une composante capillaire ou veineuse prépondérante
 - 3.4.1. maladie veino-occlusive
 - 3.4.2. hémangiomatose capillaire
 - 3.5. HTAP persistante du nouveau né
 4. Hypertension pulmonaire associée aux cardiopathies gauches
 - 4.1. Maladies auriculaire ou ventriculaire gauches
 - 4.2. Maladies valvulaires gauches
 5. Hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires
 - 5.1. Maladies pulmonaires obstructives
 - 5.2. Maladies interstitielles
 - 5.3. Troubles du sommeil
 - 5.4. Hypoventilation alvéolaire
 - 5.5. Exposition chronique à l'altitude
 - 5.6. Anomalies du développement
 6. Hypertension pulmonaire d'origine thrombotique ou embolique
 - 6.1. Obstruction thromboembolique proximale
 - 6.2. Obstruction thromboembolique distale
 - 6.3. Embolies non thrombotiques (tumoral, parasites, matériel étranger)
 7. Hypertensions pulmonaires diverses
Hypertension pulmonaire associée à la sarcoidose, à l'Histiocytose X, à la lymphangiomatose, aux compressions des vaisseaux pulmonaires (adénopathies, tumeurs, fibrose médiastinale)
-

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Patients

Le but de ce travail était de caractériser la population d'HTAP associée à une HTP suivie dans le Centre National de Référence sur l'HTAP à l'Hôpital Antoine Bécclère (Clamart, France). Entre 1984 et 2004, environ 1500 patients ont été évalués et suivis dans ce centre pour une HTAP. Cent quatre-vingt dix-huit de ces patients présentaient une hypertension porto-pulmonaire.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- HTAP documentée par cathétérisme cardiaque droit et définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'effort avec pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO) inférieure à 15 mmHg
- Hypertension portale documentée par des signes endoscopiques (présence de varices oesophagiennes), et/ou échographiques (existence d'un flux hépatofuge), et/ou hémodynamiques (existence d'un gradient de pression porto-cave supérieur à 5 mmHg lors de la mesure des pressions sus-hépatiques libre et bloquée).

Étaient exclus de l'étude les patients ayant une autre forme d'hypertension pulmonaire (hypertension pulmonaire post-embolique chronique, hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches, hypertensions pulmonaires légères des maladies respiratoires) et ceux présentant une HTAP « proliférante » associée à un autre facteur de risque comme une cardiopathie congénitale, une sclérodermie ou une autre maladie systémique. Les patients ayant comme co-facteur de risque une infection par le VIH ont été inclus dans la cohorte.

Les données démographiques, fonctionnelles (dyspnée selon la classification de la New York Heart Association, test de marche de 6 minutes) et hémodynamiques (cathétérisme cardiaque droit) ont été recueillies lors de l'évaluation initiale des patients. La nature des traitements reçus a été analysée.

2. Analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS. Les variables quantitatives (âge, test de marche, variables hémodynamiques ...) ont été exprimées sous la forme de moyenne \pm écart type. Les variables qualitatives (sexe, étiologies de l'HTP, classe fonctionnelle ...) ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage de l'ensemble de la cohorte. La comparaison des moyennes des variables quantitatives a été faite par le test t de Student. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

L'analyse de la survie de cette cohorte a été réalisée à partir de l'évaluation clinique et hémodynamique initiale jusqu'au décès. Les patients survivants ont été censurés après 60 mois de suivi (ce qui correspond à la période d'observation de 90% des patients). Les patients perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles. La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. Pour l'étude des facteurs pronostiques, nous avons choisi d'analyser les variables qualitatives selon la méthode du Log Rank. Pour l'analyse des variables quantitatives, l'analyse univariée des facteurs pronostiques a été réalisée selon la méthode de régression de Cox. L'analyse multivariée (méthode de régression proportionnelle de Cox) a ensuite été réalisée en incluant toutes les variables pour lesquelles une valeur de p était $< 0,10$ dans l'analyse univariée. Pour les variables fortement liées entre elles, nous avons choisi d'inclure dans le modèle uniquement celle qui était la plus cliniquement significative.

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients

Les données démographiques, cliniques et fonctionnelles sont résumées dans le **Tableau II**. Cent quatre-vingts dix-huit patients avec une HTPP (116 hommes et 82 femmes) ont été inclus dans cette cohorte. L'âge moyen au diagnostic de l'HTAP était de 47 ans. Des antécédents de syncopes étaient retrouvés chez 29 patients (14,6 %). Soixante cinq patients (32,8 %) présentaient des signes francs de surcharge hydrosodée avec des oedèmes des membres inférieurs et/ou une ascite. Seuls 4 patients présentaient un syndrome de Raynaud. Des facteurs antinucléaires positifs à un titre supérieur au 1/80 étaient retrouvés chez 45 des 160 patients testés (28 %).

Tableau II

| | |
|---|----------------------|
| Sex-ratio : homme/femme, n (%) | 116 (59%) / 82 (41%) |
| Age au diagnostic d'HTAP, années | 47 ± 11 |
| Classe fonctionnelle NYHA au diagnostic d'HTAP, n (%) | |
| Classe I | 6 (3%) |
| Classe II | 79 (40%) |
| Classe III | 101 (51%) |
| Classe IV | 12 (6%) |
| Test de marche de 6 min, m (n =144) | |
| Ensemble de la cohorte | 336 ± 116 |
| Classe NYHA I-II | 408 ± 84 |
| Classe NYHA III | 296 ± 91 |
| Classe NYHA IV | 182 ± 170 |

Lors de l'évaluation initiale, 6 patients étaient en classe fonctionnelle I de la NYHA (3 %), 79 étaient en classe II (40 %), 101 étaient en classe III (51 %), et 12 en classe IV (6 %). Un test de marche de 6 minutes a été réalisé chez 144 des 198 patients. La distance moyenne parcourue était de 336 m (0 à 558 m, médiane 350 m), 408 m pour les patients en classe fonctionnelle I-II de la NYHA, 296 m pour les patients en classe III, et 182 m pour les patients en classe IV (**Tableau II**).

2. Caractéristiques hémodynamiques

Les paramètres hémodynamiques mesurés lors de l'évaluation initiale des patients sont résumés dans le **Tableau III** :

| | Tous (n=198) | Classe NYHA I-II (n=85) | Classe NYHA III-IV (n=113) |
|-------------------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|
| POD, <i>mmHg</i> | 9 ± 6 | 8 ± 3 | 9 ± 3 |
| PAPm, <i>mmHg</i> | 52 ± 13 | 47 ± 12 | 56 ± 13* |
| PAPO, <i>mmHg</i> | 9 ± 3 | 8 ± 3 | 9 ± 3 |
| Qc, <i>l/mn</i> | 5,44 ± 1,78 | 6,22 ± 1,72 | 4,89 ± 1,63* |
| IC, <i>l/mn/m²</i> | 2,97 ± 0,91 | 3,38 ± 0,84 | 2,66 ± 0,83* |
| RVP, <i>Unités Wood</i> | 8,9 ± 4,6 | 6,7 ± 3,3 | 10,4 ± 4,7* |

Abréviations : POD : pression auriculaire droite ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire occluse ; Qc : débit cardiaque ; IC : index cardiaque ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires (PAPm-PAPO/Qc). * : p<0,05 (Test t de Student, comparaison au groupe NYHA I-II)

3. Etiologie de l'hypertension portale

Cent soixante-sept patients présentaient une cirrhose (84 %), principalement d'origine alcoolique (n=76) et virale (n=56) ; les autres étiologies étaient d'ordre cryptogénétique (n=11), auto-immune (n=13), et mixtes (n=6). Enfin, 3 patients étaient porteurs d'une hémochromatose, et 2 patients d'une cirrhose toxique. Concernant la gravité de ces

cirrhoses, le score de Child-Pugh était disponible pour 155 des 167 patients. Quatre-vingts un patients cirrhotiques avaient un score de Child-Pugh A (52 %), 55 un score de Child-Pugh B (36 %) et 19 un score de Child-Pugh C (12 %). Le score de Child-Pugh n'était pas disponible pour 12 patients cirrhotiques. Vingt-deux patients (11 %) présentaient une hypertension portale sans cirrhose. Elle était due à l'existence d'un cavernome portal chez 13 patients, à un syndrome de Budd Chiari chez 3 patients, à une bilharziose hépatique (n=2), à une fistule porto-cave (n=2), et à une thrombose portale (n=2). Enfin, il n'était pas retrouvé d'étiologie précise pour expliquer l'hypertension portale chez 9 patients (5 %).

Le **Tableau IV** suivant résume les caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques des patients en fonction de l'étiologie de l'HTP.

| | HTP sans cirrhose | Ensemble des Cirrhoses | Cirrhose Child-Pugh A | Cirrhose Child-Pugh B | Cirrhose Child-Pugh C |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| TM6', m | 317±138 | 340±112 | 341±102 | 340±111 | 338±133 |
| POD, mmHg | 8±4 | 9±6 | 8±5 | 11±6 | 11±7 |
| PAPm, mmHg | 55±15 | 51±12 | 49±11 | 54±11 | 54±11 |
| IC, l/mn/m ² | 2,27±0,59* | 2,97±0,89 | 2,97±0,83 | 3,10±0,95 | 3,18±0,76 |
| RPTi, mmHg/l/mn/m ² | 23,7±11,1* | 18,9±8,5 | 18,0±7,4 | 19,2±7,5 | 18,5±8,4 |

Abréviations : TM6' : test de marche de 6 minutes ; POD : pression auriculaire droite ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; IC : index cardiaque ; RPTi : résistances pulmonaires totales indexées (PAPm/IC). * : p<0,05 (Test t de Student, comparaison groupes HTP sans cirrhose vs Cirrhoses)

Il n'existe aucune différence significative entre les cirrhoses classées en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique (Child-Pugh A, B, ou C). Les patients présentant une HTP sans cirrhose sont significativement plus sévères au plan hémodynamique (index cardiaque et résistances pulmonaires totales) que les patients cirrhotiques.

4. Sous-population des patients infectés par le VIH

Dans la cohorte étudiée, 33 patients étaient séropositifs pour le VIH. Vingt-neuf d'entre eux étaient porteurs d'une cirrhose identifiée (Child-Pugh A 54 %, Child-Pugh B 24 %, Child-Pugh C 12 %). Les étiologies de l'hépatopathie étaient représentées par les infections virales (n=30), l'intoxication alcoolique (n=2) ou l'association des deux (n=1).

5. Nature des traitements suivis

La nature des traitements suivis a évolué parallèlement à l'avancée des connaissances concernant les mécanismes de la maladie et la disponibilité des thérapeutiques. Le choix de ces traitements a aussi tenu compte des recommandations successives publiées (8, 9).

Dans cette cohorte, 103 patients n'ont jamais reçu aucun traitement spécifique de l'HTAP. Trente-six patients ont bénéficié d'un traitement par prostacycline par voie intraveineuse (époprosténol), soit d'emblée (n = 32), soit après échec d'un traitement de première intention (beraprost dans 3 cas, inhibiteur calcique dans 1 cas). Trente-quatre patients ont reçu un analogue stable de la prostacycline (beraprost oral dans 30 cas, treprostinil sous-cutané dans 3 cas, iloprost inhalé dans 1 cas). Vingt-quatre patients ont été traités par un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline par voie orale (bosentan), en première intention dans 6 cas, en combinaison avec l'époprosténol dans 3 cas, en relais d'un traitement par époprosténol ou d'un analogue de la prostacycline dans 15 cas. Enfin, vingt-trois patients ont reçu un traitement vasodilatateur par voie orale par inhibiteurs calciques (n = 7), dérivé nitré (n = 5), alpha bloquant (n = 9), ou autre (n = 2).

Les trente-six patients traités par injection i.v. continue d'époprostenol ont été suivis pendant une durée moyenne de 35 mois (0,4 à 108 mois). Chez les 28 patients survivants réévalués après un an de traitement, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes avait augmenté de 157 ± 55 m, la PAPm avait diminué de 25 ± 10 %, l'index cardiaque

augmenté de 43 ± 10 % et les RVP chuté 45 ± 8 %. Au terme du suivi, 19 patients étaient décédés (dont deux après transplantation hépatique) et 17 patients étaient toujours vivants (dont un patient ayant une HTAP sans cirrhose ayant bénéficié d'une transplantation cardio-pulmonaire, et un patient ayant reçu une transplantation hépatique après amélioration hémodynamique sous epoprostenol). La survie globale était similaire à celle observée chez les patients ayant une HTAP idiopathique traitée par epoprostenol (survie à 1, 2 et 3 ans de 78 %, 64 % et 57 %, comparée à 85 %, 70 % et 63 % dans l'HTAP idiopathique (10)).

0. Effets de la transplantation hépatique

L'HTAP demeure une contre-indication habituelle de la transplantation hépatique. Toutefois, treize patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique. Les caractéristiques de ces 13 patients sont résumées dans le **Tableau V**. Trois de ces patients (N°1, 2 et 4) ont été préalablement traités par époprosténol i.v. dans les mois précédant la transplantation hépatique. Le but de ce traitement était de diminuer les résistances vasculaires pulmonaires en vue de diminuer la mortalité péri-opératoire liée à la maladie vasculaire pulmonaire. Chez deux de ces deux patients (N°1 et 2), le sevrage en prostacycline a été possible dans les semaines suivant la greffe sans détérioration hémodynamique notable malgré la persistance d'une HTAP modérée. Un de ces deux patients (N°2) est décédé par la suite sans que l'on puisse déterminer la cause du décès. Chez la troisième patiente (N°4), l'HTAP a continué à évoluer après transplantation hépatique entraînant son décès quelques mois plus tard. Dans deux cas (patients N° 3 et 5), l'HTAP est apparue après la greffe hépatique, nécessitant la mise en route d'un traitement par époprosténol dans un cas (N°3) et provoquant le décès du patient dans l'autre cas (N°5). Deux patients transplantés malgré leur HTAP sont décédés en per- ou post-opératoire (patients N°8 et 11). Un autre patient a vu son HTAP s'aggraver après transplantation (N°6),

ce qui a nécessité la mise en route d'un traitement par époprosténol. Ce patient est par la suite décédé d'un sepsis. Un patient (N°12) est décédé de méningite sans que l'on connaisse l'évolution de son HTAP. Enfin, dans 4 cas l'HTAP est restée stable après transplantation hépatique (N°7, 9, 10 et 13). Il faut souligner qu'en aucun cas, l'HTAP ne s'est améliorée après transplantation hépatique.

0. Pronostic - Causes des décès

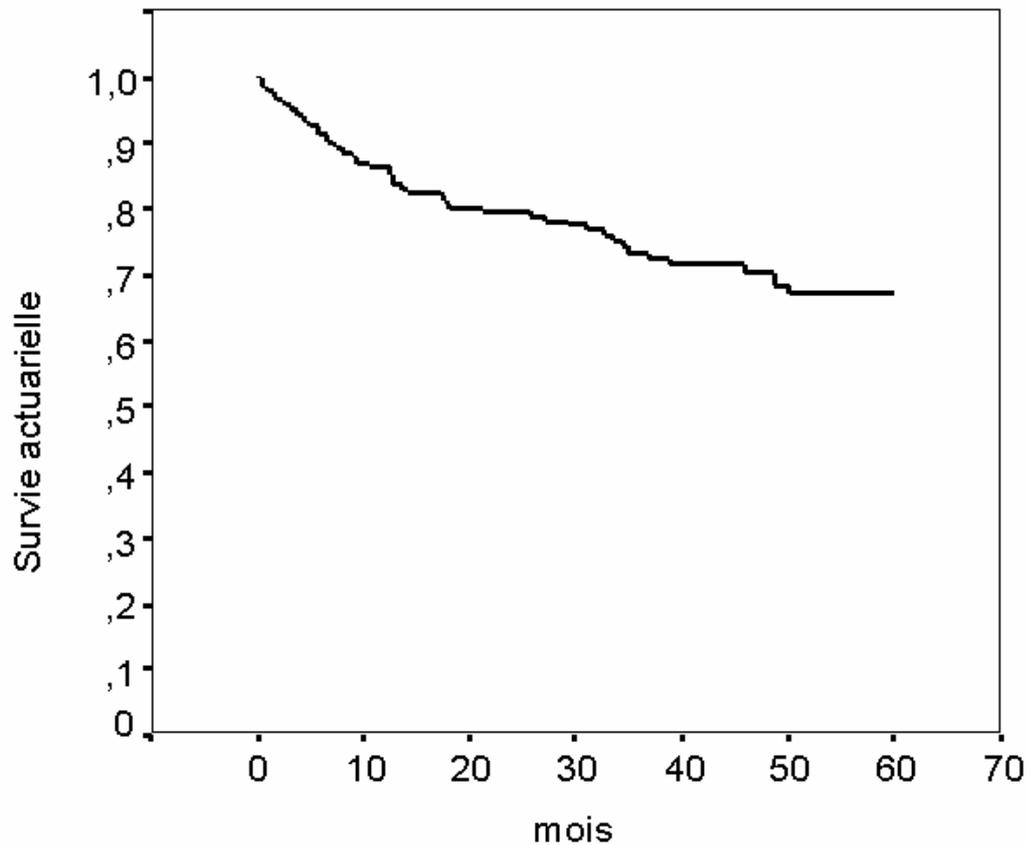
Le suivi moyen de cette cohorte était de 37 ± 31 mois (1 à 214 mois). Au terme du suivi, 100 patients étaient vivants, 32 étaient perdus de vue et 66 étaient décédés. Vingt et un patients sont décédés de complications de l'HTAP (insuffisance cardiaque droite réfractaire, mort subite), 12 patients sont décédés d'une complication hépatique (infection du liquide d'ascite, n=3 ; hépatocarcinome, n=2 ; hémorragie digestive, n=2 ; autre complication de la cirrhose ; n=5), 5 patients sont décédés d'un choc septique, et 5 patients sont décédés d'une autre cause (1 accident vasculaire cérébral, 1 cancer, 1 tuberculose, 1 méningite, 1 occlusion intestinale). Dans vingt-trois cas, la cause du décès n'était pas documentée.

Tableau V : Caractéristiques des 13 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

| N° patient | Maladie sous-jacente | Score de Child-Pugh | Test de marche de 6 min, m | PAPm, mmHg | IC, l/min/m ² | RVP, Unités Wood | Indication de l'époprosténol | Evolution après greffe hépatique |
|------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|------------|--------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Cirrhose éthylique | B | 298 | 35 | 2,52 | 5,2 | Préparation à la greffe | Stabilité HTAP. Arrêt époprosténol |
| 2 | Cirrhose éthylique | C | 350 | 45 | 3,51 | 13,2 | Préparation à la greffe | Décès (cause indéterminée) |
| 3 | Cirrhose éthylique | B | 295 | 67 | 2,16 | 15,1 | Sévérité HTAP (après greffe) | Apparition HTAP après greffe |
| 4 | Cirrhose VHC | A | 208 | 28 | 2,33 | 7,4 | Préparation à la greffe | Aggravation HTAP. Décès |
| 5 | Cirrhose cryptogénétique | C | 345 | 55 | 2,98 | 7,4 | 0 | Apparition HTAP après greffe. Décès |
| 6 | Cirrhose VHC | B | 275 | 60 | 2,80 | 7,2 | Sévérité HTAP (après greffe) | Aggravation HTAP. Décès (sepsis) |
| 7 | Cirrhose VHC | A | 352 | 40 | 3,37 | 6 | 0 | Stabilité HTAP. |
| 8 | Cirrhose VHB | B | ND | 48 | 2,3 | 21 | 0 | Décès per-opératoire (AVC) |
| 9 | Cirrhose VHC | A | 360 | 45 | 3,25 | 6,5 | 0 | Stabilité HTAP |
| 10 | Cirrhose VHC | B | 465 | 37 | 3,01 | 12,3 | 0 | Stabilité HTAP |
| 11 | Cirrhose VHB | B | 440 | 42 | 3,64 | 7,2 | 0 | Décès post-opératoire (HTAP) |
| 12 | Cirrhose VHB | C | ND | 51 | 3,10 | 8,3 | 0 | Décès (méningite) |
| 13 | Cirrhose VHB | B | ND | 30 | 4,42 | 2,8 | 0 | Stabilité HTAP Perdu de vue |

0. Analyses de la survie

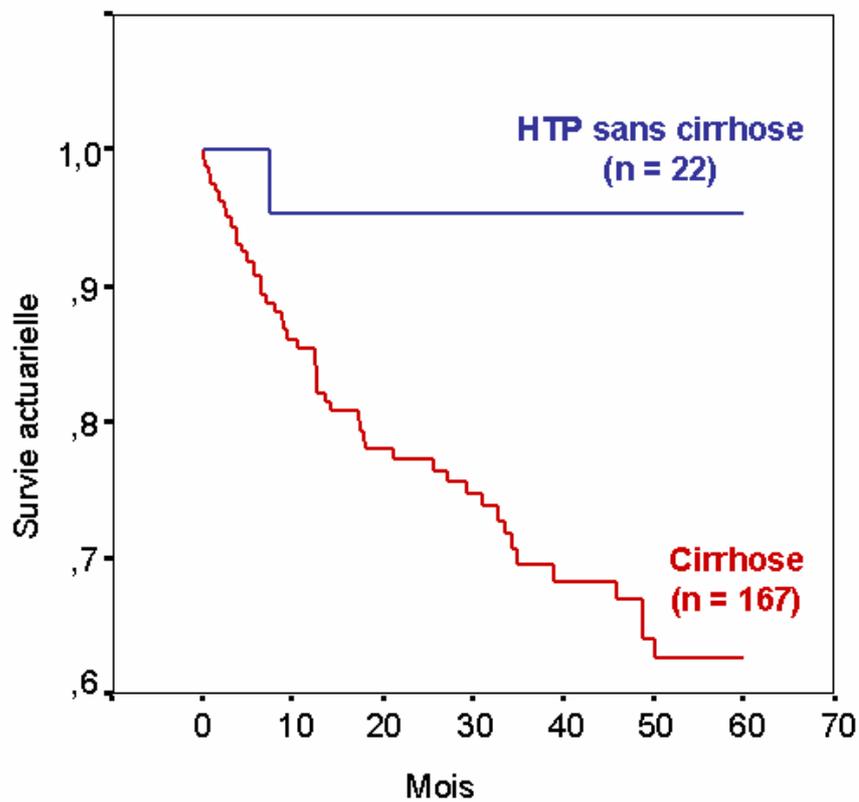
La survie actuarielle globale de cette cohorte était de 86 % à 1 an, 80 % à 2 ans, 74 % à 3 ans, 71 % à 4 ans et 67 % à 5 ans (**Figure 1**).



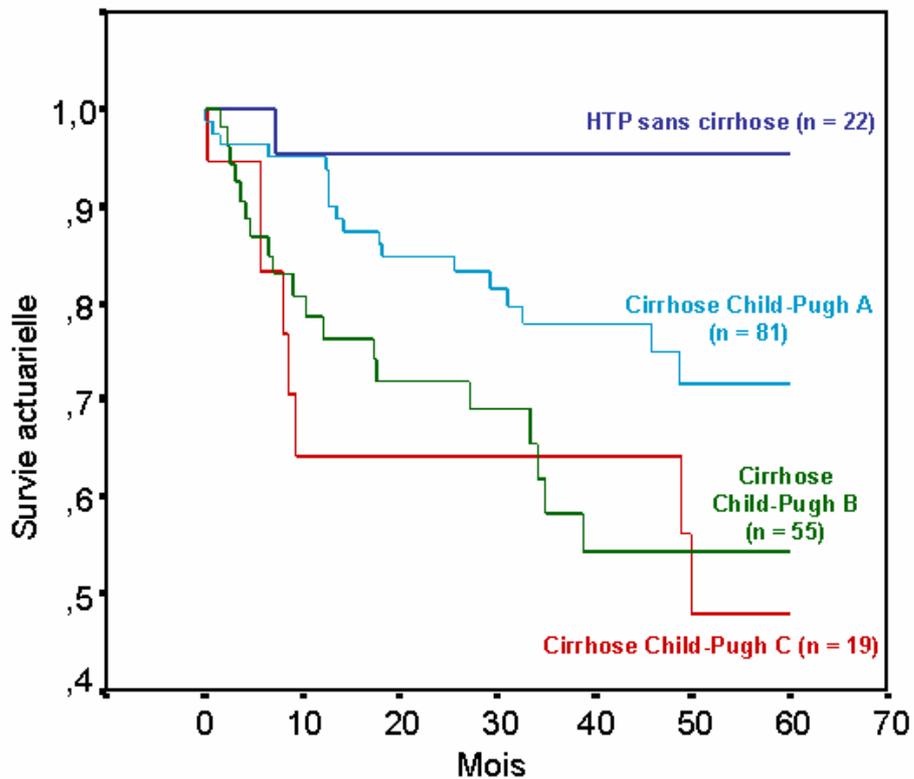
L'analyse des courbes de Kaplan Meier fait apparaître d'importantes différences en terme de survie en fonction de l'étiologie de l'hypertension portale et de la sévérité de l'HTAP.

a. Survie en fonction de l'étiologie et de la sévérité de l'hypertension portale

Il apparaît d'emblée que la survie des HTPP non cirrhotiques est bien meilleure que celle des patients cirrhotiques (**Figure 2**). Ainsi, la survie à 5 ans des patients non cirrhotiques était de 95 % vs 62 % chez les patients cirrhotiques ($p=0.01$, test du Log-Rank).

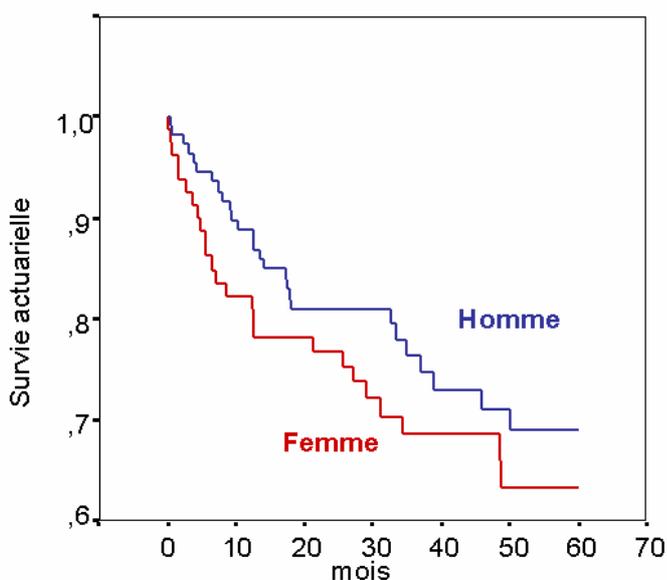


De plus, au sein du groupe de patients cirrhotiques, la probabilité de survie des patients ayant un score de Child-Pugh A est significativement supérieure à celle des patients ayant un score de Child-Pugh B ou C ($p=0.004$, test du Log-Rank, **Figure 3**) : survies à 5 ans de respectivement, 71 %, 54 % et 48 %.

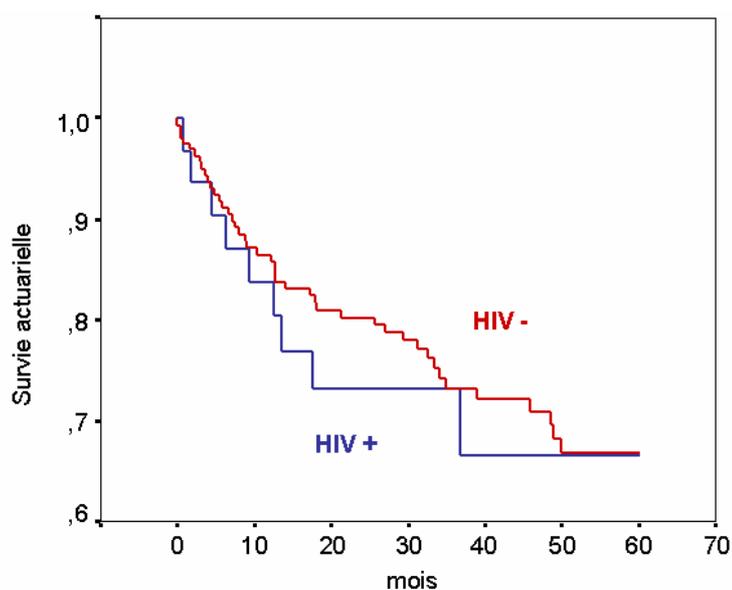


b. Survie en fonction des données démographiques et facteurs associés

L'analyse des courbes de survie ne retrouve aucune influence de facteurs comme l'âge au diagnostic d'HTAP, le sexe ($p=0.29$, test du Log-Rank, **Figure 4**), les antécédents de syncope ($p=0.56$), ou d'insuffisance cardiaque droite ($p=0.93$).

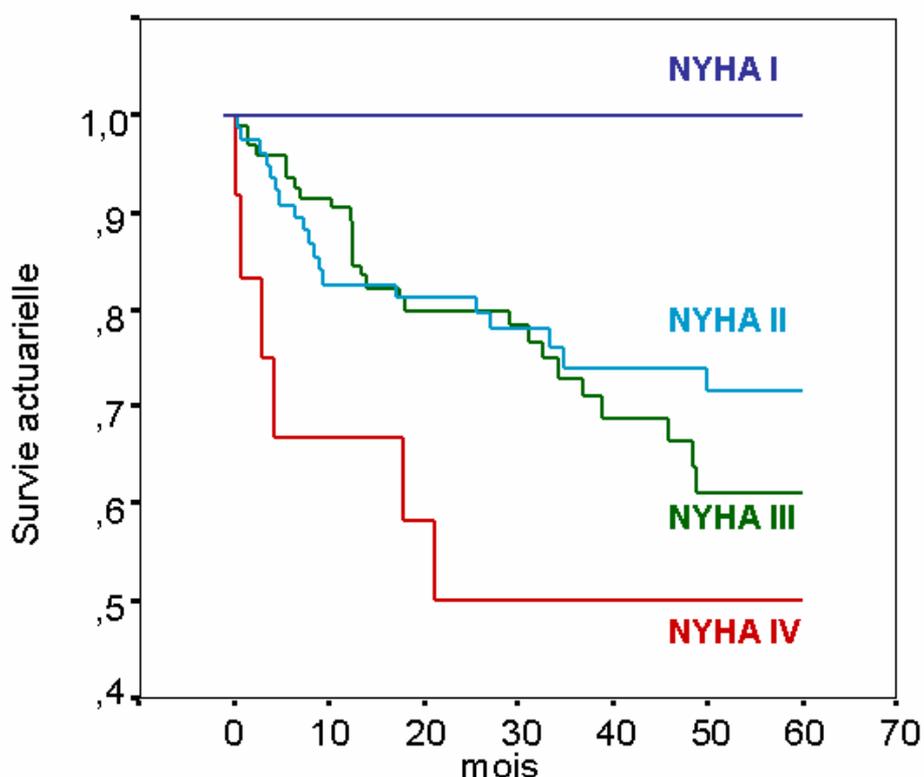


De plus, l'existence d'un cofacteur de risque d'HTAP comme l'infection par le VIH n'influence le pronostic de la maladie ($p=0.65$, test du Log-Rank, **Figure 5**).



c. *Survie en fonction de la sévérité de l'HTAP*

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier en fonction des quatre classes fonctionnelles NYHA ne montre pas de différence significative en terme de survie ($p=0.07$, test du Log-Rank) même si l'on constate une tendance à un meilleur pronostic chez les patients en classe I et une tendance à une survie plus courte chez les patients en classe IV (**Figure 6**).



Cependant, il est possible que ce résultat soit lié au très faible effectif de patients en classe fonctionnelle I et IV. Si on compare la survie respective des patients en classe fonctionnelle NYHA I-II par rapport à celle des patients en classe III-IV, on ne retrouve pas non plus de différence significative ($p=0.17$).

L'analyse univariée incluant les variables hémodynamiques ainsi que le test de marche de 6 minutes au moment de la première évaluation de l'HTAP est résumée dans le **Tableau VI**. Il apparaît que la distance parcourue au test de marche de 6-min, la pression

auriculaire droite, l'index cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires et la SvO₂ sont des variables associées au pronostic de la maladie.

Tableau VI : Effet sur la survie des variables fonctionnelles et hémodynamiques.
Analyse univariée (Régression de Cox).

| | Hazard Ratio* | IC à 95% | p |
|---|---------------|-------------|-------|
| Test de marche de 6-mn | 0.99 | 0.99 – 1.00 | 0.02 |
| Pression auriculaire droite | 1.06 | 1.01 – 1.10 | 0.01 |
| Pression artérielle pulmonaire moyenne | 1.01 | 0.99 – 1.03 | 0.34 |
| Pression artérielle pulmonaire occluse | 0.99 | 0.91 – 1.07 | 0.78 |
| Index cardiaque | 0.59 | 0.41 – 0.85 | 0.004 |
| Résistances vasculaires pulmonaires | 1.03 | 1.00 – 1.06 | 0.03 |
| Fréquence cardiaque | 1.00 | 0.99 – 1.03 | 0.38 |
| Pression artérielle moyenne | 0.99 | 0.98 – 1.01 | 0.59 |
| Saturation en O ₂ du sang veineux mêlé | 0.94 | 0.91 – 0.98 | 0.001 |

* : Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation du risque de décès.
IC = Intervalle de confiance

d. Analyse multivariée des facteurs pronostiques

Après analyse des corrélations entre les variables, celles non linéairement liées et dont la valeur de p était inférieure à 0.10 dans l'analyse univariée, ont été intégrées dans le modèle multivarié (régression de Cox). Seuls l'index cardiaque et la gravité de la maladie hépatique sont des marqueurs indépendants du pronostic (**Tableau VII**).

Tableau VII : Effet sur la survie des variables fonctionnelles et hémodynamiques.
Analyse multivariée (Régression de Cox).

| | Hazard Ratio* | IC à 95% | p |
|-----------------------|---------------|-------------|-------|
| Index cardiaque | 0.55 | 0.37 – 0.82 | 0.003 |
| HTP sans cirrhose | 0.16 | 0.04 – 0.73 | 0.02 |
| Cirrhose Child-Pugh A | 0.98 | 0.51 – 1.87 | 0.95 |
| Cirrhose Child-Pugh B | 2.37 | 1.25 – 4.48 | 0.008 |
| Cirrhose Child-Pugh C | 2.65 | 1.27 – 5.54 | 0.009 |

* : Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation du risque de décès.
IC = Intervalle de confiance

e. Influence des thérapeutiques spécifiques sur la survie

Parmi les 113 patients en classe III ou IV de la NYHA, 56 ont reçu un traitement spécifique pour leur HTAP. On entend par traitement spécifique un traitement approuvé ayant fait l'objet de recommandations internationales (époprosténol, treprostinil, iloprost, beraprost ou bosentan). Les patients ayant reçu un traitement par inhibiteur calcique ou autre vasodilatateur sans réponse positive au test de vasodilatation en aigu ont été considérés comme ne recevant qu'un traitement conventionnel. On entend par traitement conventionnel tous les traitements symptomatiques (anticoagulants, oxygène, diurétiques, vasodilatateurs oraux). La survie du groupe recevant un traitement spécifique (n = 56) a été comparée à celle du groupe de patients n'ayant qu'un traitement conventionnel (n = 57). L'analyse des courbes de Kaplan Meier fait apparaître l'absence d'effet des traitements spécifiques sur la survie (**Figure VII**), les deux groupes étant de même sévérité clinique et hémodynamique (**Tableau VI**).

Figure VII : Effet d'un traitement spécifique de l'HTAP sur la survie des HTPP de classe III ou IV de la NYHA

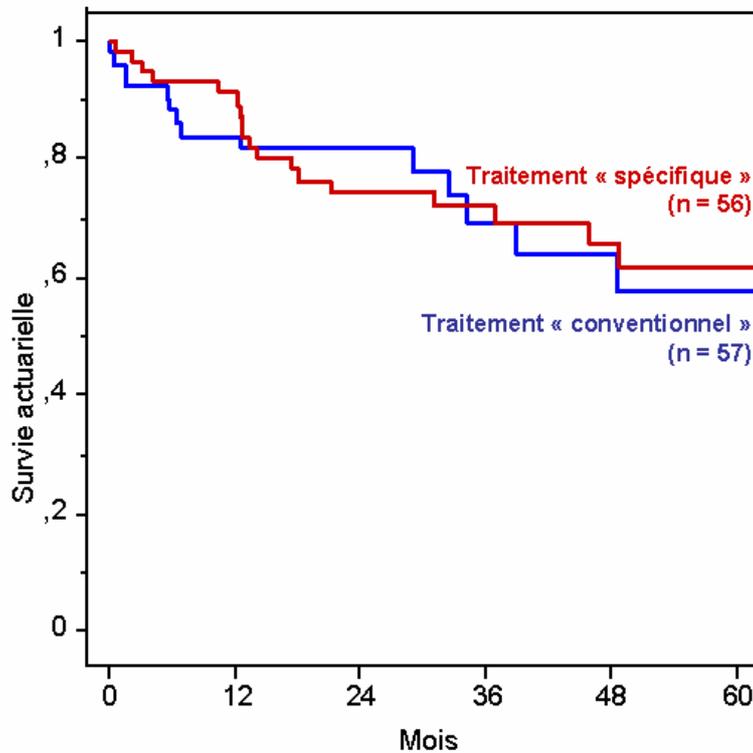


Tableau VIII : Comparaison des données fonctionnelles et hémodynamiques des 113 patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA recevant ou non un traitement spécifique de l'HTAP.

| | Traitement « spécifique » (n = 56) | Traitement « conventionnel » (n = 57) | p |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--|------|
| Test de marche de 6 mn, m | 280 ± 99 | 287 ± 120 | 0.79 |
| Pression auriculaire droite, mmHg | 10 ± 6 | 11 ± 6 | 0.40 |
| PAP moyenne, mmHg | 58 ± 12 | 55 ± 13 | 0.17 |
| Index cardiaque, l/mn/m ² | 2.5 ± 0.7 | 2.8 ± 0.9 | 0.14 |
| RPTi, mmHg/l/mn/m ² | 24.7 ± 9.3 | 21.9 ± 9.2 | 0.10 |
| SvO ₂ , % | 62 ± 8 | 62 ± 8 | 0.99 |

Légende : PAP= pression artérielle pulmonaire ; RPTi = résistance pulmonaire totale indexée ; SvO₂ = saturation en oxygène du sang veineux mêlé.

DISCUSSION

I. Définition de l'hypertension porto-pulmonaire

L'HTAP est définie par la mesure au cathétérisme cardiaque droit d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos et 30 mmHg à l'effort. On parle d'HTAP précapillaire lorsque la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO improprement appelée pression « capillaire » pulmonaire) est inférieure à 15 mmHg et qu'il existe un gradient de pression supérieur à 10 mmHg entre la pression diastolique de l'artère pulmonaire et la PAPO (11). Cependant, la plupart des experts s'accordent pour prendre également compte la mesure des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) dans la définition de l'HTAP (2). Ainsi, on parle d'HTAP quand les RVP, définies par le rapport $(PAPm - PAPO) / \text{débit cardiaque}$, sont supérieures à 3 Unités Wood.

L'hypertension porto-pulmonaire associe une HTAP et une hypertension portale, qu'il existe ou non une maladie hépatique (5, 12). En effet, des cas d'HTPP ont été rapportés chez des malades porteurs de thromboses extra-hépatiques de la veine porte sans hépatopathie sous jacente (13, 14). Au cours des maladies chroniques du foie, le facteur déterminant dans la survenue d'une HTAP semble donc être plus l'HTP que l'insuffisance hépato-cellulaire (3).

II. Histologie

La description de l'atteinte histologique dans l'HTPP n'est pas différente de celle de l'HTAP idiopathique (15). Prolifération de l'intima, hypertrophie de la média et fibrose sont observées dans la paroi des artères de petit calibre (16). La thrombose in situ et les phénomènes de recanalisation qui sont aussi observés, sont attribuées à la dysfonction endothéliale, à l'origine d'une augmentation de l'activité thrombolytique et d'une

hypercoagulabilité (17). Comme pour l'HTAP idiopathique, une lésion histologique caractéristique est également retrouvée dans l'HTPP : il s'agit de la lésion plexiforme qui correspond à une dilatation anévrysmale d'une artère musculaire associée à une prolifération de néo-vaisseaux immatures effondrant la paroi du vaisseau dont ils sont issus (4, 16).

III. Epidémiologie de l'hypertension porto-pulmonaire

1. Prévalence

Initialement décrite en 1951 par Mantz et Craige chez un patient ayant une thrombose portale sans hépatopathie mais avec anastomose porto-cave spontanée, l'association d'une HTAP et d'une HTP n'est pas une coïncidence (18). Ainsi, l'HTAP est décrite chez 0,13% de patients non sélectionnés contre 0,73 % de patients porteurs d'une cirrhose (19).

Au cours de l'HTP, deux types d'HTAP sont à distinguer : le premier correspond à une augmentation modérée de la PAPm (25-35 mm Hg) en rapport avec une augmentation du débit cardiaque et/ou de la volémie. Dans ce cas, les résistances vasculaires pulmonaires restent normales ou basses. Cette élévation de la PAP sans élévation des résistances survient chez 20% des patients porteurs d'une cirrhose avec HTP (3, 20). Le deuxième type, moins fréquent, est représenté par les « vraies » HTAP dues à l'existence d'un remaniement de la structure de la paroi vasculaire (remodelage vasculaire) secondaire à une prolifération cellulaire des 3 tuniques de la paroi (12, 21). Dans ce cas, l'HTAP est en général plus sévère avec une augmentation plus importante de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) toujours élevées. Ainsi, dans une étude prospective chez 502 patients cirrhotiques consécutifs ayant eu une exploration hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit, on retrouve 10 patients avec une HTAP (PAPm > 25 mmHg), ce qui représente 2% de l'ensemble des patients explorés (22). Quand

on analyse les données individuelles de ces 10 patients, on constate que sept d'entre eux ont une HTAP très modérée avec un débit cardiaque très élevé et donc des résistances pulmonaires proches de la normale. Seuls trois patients ont une HTAP sévère (PAPm > 35 mmHg) avec des RVP élevées. La prévalence de l'HTPP serait donc autour de 0,6%, ce qui correspond aux données autopsiques (23). Chez les patients en attente de transplantation, cette prévalence pourrait être plus élevée. Dans la plupart des études récentes issues de centres de transplantation hépatique, la proportion de patients porteurs d'une HTAP modérée à sévère associée à une cirrhose est estimée entre 3,1 et 6,1 % (20, 24-26). Deux études se sont intéressées à l'HTPP d'origine extra-hépatique (sans cirrhose associée) et ont retrouvé une prévalence d'HTAP allant jusqu'à 10% des patients ayant une HTP sans cirrhose(27, 28). Enfin selon certaines données récentes, la proportion des HTP dans le groupe des HTAP « proliférantes » serait d'environ de 7,3 à 10,4 % (29, 30).

Dans l'étude de Hadengue et Kuo, les deux principales causes d'HTP sont d'abord représentées par la cirrhose éthylique, puis les cirrhoses en rapport avec les hépatites virales (5, 22). Viennent ensuite les cirrhoses autoimmunes pour Kuo (5) et cirrhoses cryptogénétiques pour Hadengue (22). Dans notre étude, on retrouve les étiologies habituelles d'hypertension portale avec par ordre de fréquence décroissante les cirrhoses éthyliques, cirrhoses virales, cirrhoses autoimmunes et cirrhoses cryptogénétiques. On note cependant une fréquence élevée d'hypertensions portales d'origine extra-hépatique (22 / 198, 11 %) comme cela a été décrit dans la littérature (13, 14). Ceci pourrait laisser suggérer une plus forte prévalence d'HTAP dans cette catégorie d'HTP. Ce résultat renforce le rôle déterminant de l'HTP dans les mécanismes qui régissent le développement de l'HTPP.

Enfin, le risque de développer une HTAP lorsqu'il existe une HTP pourrait être corrélé à la durée d'évolution de l'HTP (22, 31). Toutefois, dans la plupart des séries, il ne semble pas y

avoir de corrélation entre l'étiologie de l'hépatopathie ou la gravité de l'hypertension portale et la sévérité de l'HTAP (22), même si certains auteurs sont moins formels (31-33).

2. Histoire naturelle et pronostic

L'HTP précède en général l'HTAP chez la majorité des malades atteints d'HTPP (22, 27, 34). Le délai entre le diagnostic de l'HTP et celui de l'HTAP est de 84 ± 63 mois dans la série de Hadengue et 70 ± 68 mois dans la revue de la littérature rapportée dans la même étude (22).

A une époque antérieure à la transplantation, la médiane de survie des patients porteurs d'une d'HTPP était d'environ 6 mois (35). Ces données contrastent avec la médiane de survie de 2,8 ans rapportée chez les patients porteurs d'une HTAP idiopathique sans traitement spécifique (36).

Concernant les causes de décès, deux études semblent confirmer qu'elles se répartissent de manière égale entre les causes pulmonaires et digestives (22, 37). Ainsi la moitié des patients décède de complications de leur cirrhose (hémorragies digestives, infections, hépatocarcinome ...), l'autre moitié d'insuffisance cardiaque droite réfractaire ou de mort subite qui sont les complications habituelles de l'HTAP.

IV. Physiopathologie

1. Généralités

La pathogénie exacte des changements structuraux survenant dans l'HTPP est mal comprise. En 1980, Kibria tenta de reproduire une HTPP chez le rat en liant la veine portale (38). Malgré l'existence d'une HTP, aucun de ces animaux ne reproduit d'HTAP, ce qui conforta l'hypothèse suivante : une simple hyperpression portale ne peut suffire à expliquer une augmentation passive de la pression artérielle pulmonaire. En 1989, Hiyama étudia les

changements hémodynamiques et structurels chez 97 rats plusieurs mois après la réalisation chirurgicale de shunts porto-systémiques (39). Cette étude mit en évidence une augmentation des pressions artérielles pulmonaires associée à des lésions plexiformes et une hypertrophie de la média des artérioles pulmonaires (39). Les dosages de thromboxane B2 pulmonaires se révélaient augmentés, tandis que les taux de prostaglandine F1 étaient effondrés (39). Si l'existence de shunts porto-systémiques peut favoriser une augmentation du débit sanguin intra-pulmonaire, seule une faible catégorie de patients vont développer une HTAP, laissant penser que c'est au croisement de plusieurs phénomènes que la maladie doit se développer : susceptibilité génétique, facteurs environnementaux, médiateurs humoraux ...

2. Prolifération cellulaire

Le concept de prolifération des cellules de la paroi vasculaire est une théorie émergente selon laquelle cette prolifération pourrait, par l'épaississement de la paroi, augmenter le niveau des résistances vasculaires pulmonaires (40). Une prolifération monoclonale des cellules endothéliales a été démontrée pour l'HTAP idiopathique mais pas dans le cas de l'HTPP (40).

Une diminution du taux de prostacycline dans les artères des patients porteurs d'une HTPP a par ailleurs été notée (15). Cette constatation pourrait être expliquée par l'enchaînement de plusieurs mécanismes. Tout d'abord, l'hypertension portale pourrait alimenter une inflammation systémique et induire une augmentation des forces de cisaillement la paroi des vaisseaux, déclenchant ainsi une cascade de signaux intra-cellulaires (3). La répression ou l'activation de certains gènes du contrôle du cycle cellulaire pourrait ainsi alimenter un remodelage vasculaire chez les patients génétiquement prédisposés (41, 42). Une perturbation des taux sériques de vasoconstricteurs (noradrénaline, rénine-angiotensine-

aldostérone) et de vasodilatateurs (NO, glucagon, substance P) ont été identifiés chez des patients porteurs d'hypertension portale (43, 44). Certains auteurs ont envisagé que ces substances vasoactives pourraient gagner la circulation pulmonaire et y jouer un rôle pathogène grâce aux shunts porto-systémiques ou par la diminution de leur catabolisme secondairement à la baisse du métabolisme hépatique (3, 12).

1. Génétique

La mutation du gène codant pour le BMPR-2, récepteur de la superfamille du TGF- β a récemment été identifiée dans l'HTAP idiopathique, familiale ou sporadique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée au syndrome de Rendu Osler (42, 45, 46). Ces récepteurs semblent impliqués dans les processus de contrôle de la différenciation, de prolifération cellulaires et de l'apoptose. De telles anomalies n'ont pas été retrouvées chez les patients porteurs d'HTPP (*M. Humbert, communication personnelle 2002*).

1. Inflammation

Le développement de shunts porto-systémiques et la diminution des capacités phagocytaires du foie autorise le passage dans la circulation générale de bactéries et d'endotoxines d'origine digestive qui peuvent atteindre la circulation pulmonaire (47, 48). Ce phénomène expliquerait une augmentation de l'activité phagocytaire pulmonaire, due à une accumulation de macrophages intravasculaires. Ces cellules adhèrent à la paroi vasculaire et, après activation, libèrent des nombreuses molécules comme le NO, le TNF alpha, ou des facteurs de croissance. Cette induction de la phagocytose pulmonaire a pu être démontrée, suggérant que les macrophages intravasculaires pulmonaires pourraient jouer un rôle dans le développement de pathologies vasculaires pulmonaires telles que le syndrome hépatopulmonaire et l'HTPP (49).

2. Neuro-hormones

L'endothéline-1 (ET-1) et la sérotonine sont deux hormones capables d'induire vasoconstriction et prolifération des cellules de la paroi vasculaire (50, 51). La perturbation de leur métabolisme dans l'hypertension portale pourrait en faire d'importants acteurs de la physiopathologie de l'HTPP.

Une élévation du taux circulant de sérotonine est corrélée à l'augmentation des RVP dans l'HTAP idiopathique (50). La sérotonine est synthétisée par le système entérochromatoffine du tube digestif. La circulation pulmonaire est protégée d'un taux circulant élevé de sérotonine par le métabolisme hépatique et les capacités de stockage de la molécule dans les plaquettes (52). L'HTP est associée à une diminution du taux circulant de plaquettes, une baisse du stockage de la sérotonine et un taux de sérotonine circulante élevé (52).

L'ET-1 est synthétisée par l'endothélium pulmonaire et le foie (53, 54). La fixation de l'ET-1 sur ses récepteurs A ou B du muscle lisse vasculaire aboutit à une vasoconstriction et une prolifération cellulaires. Une fixation de l'ET-1 sur les récepteurs B de l'endothélium entraîne une vasodilatation par synthèse accrue de NO et de prostaglandine I₂ (55). La concentration d'ET-1 est augmentée dans l'HTAP idiopathique et elle est corrélée au pronostic (51). On retrouve également des taux élevés d'ET-1 dans les HTAP associées aux cardiopathies congénitales (56), ainsi que dans d'autres formes d'HTAP « associées » (51).

V. Diagnostic

1. Démographie

D'après les différentes séries ayant étudié des patients souffrant d'HTPP, l'âge moyen lors du diagnostic de l'HTAP est de 45 ans (3, 22, 57, 58). Dans une série comparant des patients ayant une HTPP avec des patients souffrant d'HTAP idiopathique, on constate que les patients atteints d'HTPP sont plus âgés (49 ± 13 ans contre 41 ± 15 ans) (3). Enfin dans l'HTPP une sensible prédominance masculine est observée contrairement à l'HTAP idiopathique plus fréquente chez la femme (3, 22, 35, 57). Dans notre série, on retrouve comme dans la littérature une prédominance masculine et un âge au diagnostic plus élevé qu'au cours de l'HTAP idiopathique. L'âge moyen est ici de 47 ans contre 46 ans dans l'étude de Hadengue (22), 47 ans dans l'étude de Kuo (5), ou 41 ans dans l'étude de Robalino (35). La prédominance masculine dans notre travail est une donnée qui est retrouvée dans les études de Robalino (35) et Hadengue (22) mais pas dans celle de Kuo (5). Ces données contrastent quelque peu avec celles qui concernent l'HTAP idiopathique dont l'âge moyen au diagnostic est classiquement plus jeune et la prédominance féminine (11, 30).

6. Signes fonctionnels

L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classe fonctionnelle NYHA adaptée pour les patients atteints d'HTAP, permettant une évaluation simple et reproductible au cours du suivi. Dans l'HTAP idiopathique, la classification NYHA est un élément pronostique majeur, les patients en classe fonctionnelle III ou IV ayant une survie très inférieure à celle des patients en classe fonctionnelle I ou II.

Dans l'HTPP, 60 % des patients sont asymptomatiques dans la série de Hadengue et coll. (22) contre 20 % dans la série de Yang (57). Quand les patients sont symptomatiques,

la dyspnée d'effort est le signe fonctionnel le plus fréquemment rencontré (3, 22, 35, 57). Dans ce cas, la dyspnée est souvent sévère, puisque 40 % des patients sont en classe fonctionnelle III ou IV de la classification de la New York Heart Association (NYHA) (3). Syncopes et douleurs thoraciques sont ensuite les signes les plus fréquents, survenant dans 15 à 30 % des cas, puis viennent les hémoptysies, l'orthopnée et l'asthénie, rencontrées dans 5 à 10 % des cas (3).

La dyspnée est rencontrée chez 98 % des patients de notre étude et reste le symptôme le plus fréquent, comme dans les séries publiées (22, 35) où respectivement 96 % et 81 % des patients étaient dyspnéiques. La prédominance de patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA retrouvée dans notre étude se rapproche de ce qui est observé chez les patients porteurs d'HTAP idiopathique où environ 75 % des patients présentent une dyspnée de classe III-IV (30). Cependant, il semble que, contrairement à ce que l'on observe dans l'HTAP idiopathique, la classe fonctionnelle NYHA ne soit pas un marqueur fiable du pronostic de la maladie. Il faut probablement nuancer cet argument en rappelant que la dyspnée reste chez les patients porteurs de pathologies hépato-portales, un symptôme très fréquent (3, 59) et dont l'origine est très discutée (60). Ainsi dans l'HTAP, la dyspnée et l'hypoxémie sont principalement attribuées à la baisse du débit cardiaque et/ou la réouverture du foramen ovale (61), et la classe fonctionnelle NYHA reste un facteur bien corrélé à la gravité de la maladie (10). Concernant la dyspnée associée aux hépatopathies, l'hypoxémie fait appel à des mécanismes plus complexes comme la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, diminution de la diffusion alvéolo-artérielle de l'oxygène (62), shunt porto-pulmonaire (3, 59, 60). Ceci pourrait expliquer l'absence de lien entre classe fonctionnelle et pronostic de l'HTPP.

7. Examen physique

L'éclat du 2^{ème} bruit au foyer pulmonaire et le souffle systolique au foyer tricuspide sont les anomalies auscultatoires les plus fréquemment rapportées, dans plus de 60 % des cas (3). Plus rarement, un souffle d'insuffisance pulmonaire peut être retrouvé (35). Des signes d'insuffisance cardiaque droite sont retrouvés chez près d'un tiers des patients (22, 35, 57), leur interprétation reste parfois difficile chez ce type de patient où la rétention hydrosodée n'est pas rare. Pour les mêmes raisons, alors que l'existence d'oedèmes des membres inférieurs ou d'une ascite peuvent être des marqueurs de sévérité de la maladie vasculaire pulmonaire dans l'HTAP idiopathique, leur présence dans l'HTPP est plus équivoque (22, 35, 57).

2. Examens complémentaires

Comme dans toutes les formes d'HTAP, l'*électrocardiogramme* est souvent anormal et révèle une hypertrophie ventriculaire droite avec déviation axiale droite, un bloc de branche droit et/ou une hypertrophie auriculaire droite (35). Ces signes sont non spécifiques et ne témoignent que du retentissement de l'HTAP sur le cœur droit.

La *radiographie thoracique* montre dans plus de 75 % des cas une cardiomégalie qui peut être associée à une hypertrophie des artères pulmonaires (63). Là encore ces signes n'ont aucun caractère spécifique et sont communs à toutes les HTAP.

Les *épreuves fonctionnelles respiratoires* sont le plus souvent normales mais peuvent révéler parfois, comme dans toutes les HTAP, un trouble ventilatoire restrictif modéré associé à une diminution du transfert de l'oxyde de carbone (34). Il n'est cependant pas rare d'observer également un trouble ventilatoire obstructif chez ces patients souvent tabagiques.

L'évaluation de la dyspnée est complétée par un *test de marche de 6 minutes*. Il s'agit d'un moyen simple et facilement reproductible d'évaluer le handicap fonctionnel (64). Ce test doit être associé à la mesure continue de l'oxymétrie, de la fréquence cardiaque et l'évaluation par le patient d'un score de dyspnée (échelle de Borg). Certains auteurs effectuent des *épreuves d'effort cardio-respiratoires* afin de définir plus précisément les capacités du patient et son pronostic. Néanmoins, chez les patients instables, les épreuves d'exercice doivent être évitées, du fait du risque d'accidents graves (syncopes, mort subite).

L'*échocardiographie couplée au Doppler continu* est l'examen de choix pour le dépistage de l'HTAP (65). Cet examen permet de mettre en évidence une dilatation des cavités cardiaques droites, une insuffisance tricuspide et/ou pulmonaire, une hypertrophie de la paroi ventriculaire droite ou un septum interventriculaire paradoxal (65). Le couplage au doppler permet de calculer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (65). L'injection simultanée d'une solution saline contenant des microbulles (échographie de contraste) peut permettre d'améliorer la visualisation du flux de régurgitation tricuspide (66). Une vitesse de régurgitation tricuspide supérieure à 2,5 m/s témoigne de l'existence d'une PAPs supérieure à 40 mmHg et évoque fortement la présence d'une HTAP (11, 65).

Pour le diagnostic d'HTP, la *fibroscopie oesogastroduodénale* permet la mise en évidence de varices œsophagiennes et /ou d'une gastrite, tandis que le *cathétérisme cardiaque droit* par cathétérisation des veines sus-hépatiques met en évidence un gradient de pression porto-cave supérieur à 5 mmHg.

3. Hémodynamique

Le *cathétérisme cardiaque droit* est l'examen de référence indispensable au diagnostic d'HTAP (11, 65). On mesure à l'état basal la pression auriculaire droite, les

pressions artérielles pulmonaires systolique, diastolique et moyenne (PAPm), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO, improprement appelée pression « capillaire » pulmonaire), le débit cardiaque (Qc) ainsi que la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂). Ces mesures permettent de calculer les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) définies par le rapport (PAPm – PAPO) / Qc. Après évaluation hémodynamique à l'état basal, un test pharmacologique de vasodilatation est réalisé par inhalation de monoxyde d'azote (NO) pendant 5 à 10 minutes. Une réponse est considérée comme positive lorsqu'on constate une diminution de la PAPm d'au moins 10 mmHg jusqu'à un niveau inférieur à 40 mmHg, avec un débit cardiaque qui reste dans les limites de la normale (8, 9, 65, 67). Ces critères permettent de prédire une réponse favorable à long terme aux inhibiteurs calciques (67). Cependant, seule une minorité de malades, ne souffrant que d'HTAP idiopathique ou associée à la prise d'anorexigènes, peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs calciques au long cours (moins de 10 % des malades dans ces formes d'HTAP) (67). Dans les autres formes d'HTAP, une réponse favorable à ces médicaments est exceptionnelle (67). Dans l'HTPP, des études réalisées sur de petits effectifs de malades décrivent une sensibilité variable aux vasodilatateurs, selon des critères de réponse hétéroclites (3, 68, 69).

Dans notre série, les données hémodynamiques rejoignent de manière générale les données rapportées dans la littérature concernant l'HTPP. Si la PAPm est en moyenne à 52 mmHg dans notre étude, elle est de 49 mmHg dans l'étude Hadengue (22), 48 mmHg dans l'étude de Kuo (5), et plus élevée (59 mmHg) dans l'étude de Robalino (35). Cependant, comme dans toutes les formes d'HTAP, le niveau de PAPm n'est pas corrélé au pronostic de la maladie. Concernant le débit cardiaque, on retrouve, comme dans la littérature, une valeur moyenne proche de la normale avec un index cardiaque moyen à 2,97 l/mn/m² (3,35 l/mn/m² dans l'étude de Hadengue, 3,30 l/mn/m² dans l'étude de Robalino et 3,80 l/mn/m²

dans l'étude de Kuo) (5, 22, 35). Cependant, une valeur « normale » de débit cardiaque peut être considérée comme anormalement basse chez ces patients ayant habituellement un syndrome hyperkinétique. En ce qui concerne le nombre de patients vasoréactifs en aigu, seuls deux patients de notre série présentaient une réponse positive définie par une baisse d'au moins 20% de la PAPm et des RVP mais un seul de ces deux patients a été amélioré par un traitement par inhibiteur calcique au long cours. Comme dans toutes les formes d'HTAP associée à une pathologie concomitante, seule une infime minorité de patients répond en aigu au test de vasoréactivité et tire un bénéfice d'un traitement par inhibiteur calcique (67).

VI. Traitement

En l'absence d'étude spécifique concernant le traitement de l'HTPP, et compte tenu des similitudes entre HTPP et HTAP idiopathique en ce qui concerne la physiopathologie et la présentation anatomopathologique, ce chapitre décrira la prise en charge de l'HTAP idiopathique et précisera les particularités propres à l'HTPP.

1. Mesures générales

Les patients porteurs d'une HTAP présentent une réduction de la circulation pulmonaire. Une augmentation de la demande en oxygène peut aggraver l'HTAP et la défaillance cardiaque droite (61, 70). Ainsi, lorsque l'HTAP est sévère, accompagnée d'une dyspnée de classe III ou IV de la NYHA, et s'il y a des antécédents de syncopes, une extrême prudence doit être adoptée concernant les efforts physiques car ces patients sont exposés au risque de mort subite (61, 70, 71). Par contre, lorsque l'HTAP est modérée (dyspnée de classe I ou II de la NYHA), il est conseillé aux malades de garder une activité

adaptée à leur capacité physique afin de lutter contre l'effet défavorable du déconditionnement (71).

La grossesse est formellement contre indiquée au cours de l'HTAP car cette situation et celle de l'accouchement aggravent le travail de la fonction cardiaque (61, 70, 71). Le risque de décès est ainsi majeur au cours du troisième trimestre de grossesse et dans la période *postpartum* (72). Aussi, chez les femmes en période d'activité génitale une contraception efficace doit être impérativement poursuivie (61). En l'absence de maladie veineuse thrombo-embolique ou de thrombophilie, et en association avec un traitement anticoagulant efficace, une contraception par oestro-progestatifs minidosés ou progestatifs microdosés être proposée. Dans les autres cas, on préférera une contraception mécanique.

L'hypoxémie chronique rencontrée dans la maladie est en général une conséquence de l'altération du débit cardiaque, mais peut parfois être le résultat d'un shunt droit-gauche par réouverture de foramen ovale (71). En cas d'hypoxémie importante, une oxygénothérapie peut être indiquée afin d'assurer une saturation artérielle en oxygène supérieure à 90 % (71).

L'existence d'une insuffisance cardiaque droite permanente est le signe d'une HTAP évoluée et justifie la prescription de diurétiques afin de réduire la précharge ventriculaire (61, 71). Le furosémide et le spironolactone sont les diurétiques les plus fréquemment prescrits. Des doses très importantes de furosémide (jusqu'à 1 gramme par jour) sont parfois nécessaires pour diminuer la surcharge ventriculaire droite (61, 71). Depuis qu'une activation sympathique a pu être identifiée dans l'HTAP, il a été suggéré que la digoxine pourrait avoir un intérêt thérapeutique en raison de ses propriétés sympatholytique et chronotrope négative (73). Toutefois, il n'existe aucune étude sérieuse permettant de confirmer le bénéfice de ce traitement.

Au cours des HTPP, en plus des mesures préventives applicables à toute HTAP, il convient de proscrire les médicaments β -bloquants, très fréquemment prescrits au cours des HTP en prévention primaire et/ou secondaire des hémorragies digestives (74). En effet, ces médicaments sont responsables d'une baisse du débit cardiaque pouvant aggraver le retentissement fonctionnel de l'HTAP. Récemment, il a été montré que l'arrêt des β -bloquants chez des patients présentant un HTPP permettait une amélioration significative du test de marche de 6 minutes et des paramètres hémodynamiques avec en particulier une augmentation franche du débit cardiaque (74).

2. Traitement anticoagulant

Le rationnel pour l'utilisation des anticoagulants repose sur l'existence de facteurs de risque thromboembolique bien identifiés (sédentarité, insuffisance ventriculaire droite) et sur la mise en évidence sur les prélèvements histologiques de malades avec une HTAP idiopathique ou d'HTPP de lésions thrombotiques chroniques dans le lit vasculaire pulmonaire (75, 76). En 1984, Fuster et coll. rapportent dans une série rétrospective de malades atteints d'HTAP primitive une amélioration significative de la survie des 78 malades recevant un traitement anticoagulant par rapport aux 37 patients non anticoagulés (probabilité de survie à 3ans de respectivement 49 % et 21%) (77). En 1992, Rich et coll. montrent dans une série prospective une amélioration de la survie chez les malades avec HTAP idiopathiques traités par anticoagulants (78). Il n'existe pas dans la littérature d'étude randomisée contre placebo ayant évalué l'efficacité du traitement anticoagulant dans l'HTAP et l'indication de ce traitement repose uniquement sur le rationnel physiopathologique et le résultat de ces deux études cliniques. Les anticoagulants les plus utilisés sont les antivitamines K avec un objectif d'anticoagulation optimal qui n'est pas déterminé dans la littérature. Cependant, la majorité des experts recommande une

anticoagulation suffisante pour maintenir un INR entre 1,5 et 2,5 (61). Dans l'HTPP, le traitement anticoagulant n'a jamais fait la preuve d'une quelconque efficacité (3). De plus, il est parfois difficile de proposer un traitement anticoagulant à ces patients ayant souvent des anomalies de l'hémostase en raison d'une insuffisance hépato-cellulaire et/ou d'un hypersplénisme (3).

3. Les inhibiteurs calciques

La vasoconstriction artérielle pulmonaire est un facteur pouvant participer à la pathogénie de la maladie (78). Certaines études non contrôlées suggèrent que l'administration prolongée de fortes doses d'inhibiteurs calciques prolonge la survie des patients considérés comme répondeurs à ce traitement (seuls 10 % environ des patients présentant une HTAP idiopathique) (67, 78). Les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement peuvent être identifiés par la réalisation d'un test de vasodilatation à l'aide d'agents de courte durée d'action comme la prostacycline IV, l'adénosine, ou le monoxyde d'azote inhalé durant un cathétérisme cardiaque droit (8, 9, 65, 67). Bien qu'une diminution d'au moins 20 % de la PAPm et des RVP suggère une réponse au traitement, ce critère ne permet pas de discriminer les patients qui garderont une réponse durable aux inhibiteurs calciques à long terme (67). Dans une étude rétrospective de 557 patients présentant une HTAP idiopathique, 7 % seulement présentaient une réponse prolongée aux inhibiteurs calciques (67). Pendant le test de vasodilatation, la plupart de ces patients ont présenté une amélioration importante de leurs paramètres hémodynamiques (diminution > 10 mmHg de la PAPm pour atteindre une valeur < 40 mmHg, avec normalisation du débit cardiaque). Un traitement au long cours par inhibiteurs calciques n'est pas recommandé quand ces critères ne sont pas réunis.

Aucun essai contrôlé n'a évalué l'efficacité des inhibiteurs calciques dans l'HTPP. Bien que la place des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTPP soit inconnue, leur utilisation doit être, comme dans les autres formes d'HTAP, limitée aux patients répondeurs en aigu au NO, à la prostacycline ou à l'adénosine. Les autres vasodilatateurs n'ont jamais été évalués dans cette indication. Une publication rapporte le cas d'un patient ayant répondu favorablement aux dérivés nitrés (isosorbide-5-mononitrate) (79).

3. Prostacycline

La prostaglandine I₂ (prostacycline), principal dérivé de l'acide arachidonique, induit une relaxation du muscle lisse par la synthèse d'AMPC et inhibe la synthèse de facteurs de croissance de l'endothélium (80). De plus, la prostacycline est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (80).

a. Époprosténol par voie intraveineuse

La prostacycline fut utilisée par voie intraveineuse dans le début des années 80 pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (81). Il semblait déjà qu'une absence de réponse vasodilatatrice en aiguë ne préjugait pas de l'effet du traitement à long terme (82). Ceci a conduit à la réalisation d'une étude randomisée chez 81 patients porteurs d'HTAP idiopathique, en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA (83). Les patients recevaient soit un traitement conventionnel (anticoagulants, diurétiques, oxygène...), soit un traitement continu par époprosténol intraveineux en complément du traitement conventionnel (83). Contrairement au groupe ne recevant qu'un traitement conventionnel, une amélioration clinique et hémodynamique était observée dans le groupe recevant l'époprosténol (83). De plus, après 12 semaines de traitement, aucun décès n'était survenu dans le groupe de 41 patients recevant l'époprosténol tandis que 8 patients sur 40

étaient décédés dans le groupe recevant le traitement conventionnel (83). Cette différence significative en terme de survie à court terme a fait interrompre l'étude et a permis au médicament d'être très rapidement approuvé par la *Food and Drug Administration*. A ce jour, il s'agit de la seule étude randomisée ayant montré un bénéfice sur la survie à court terme avec un médicament dans l'HTAP. L'époprosténol est approuvé dans le traitement de l'HTAP idiopathique et associée aux connectivites aux Etats Unis et dans certains pays européens depuis le milieu des années 90. L'analyse de grandes cohortes de patients traités par époprosténol a permis de confirmer le bénéfice de ce traitement sur la survie à long terme (10, 84).

Malgré le bénéfice apporté par ce traitement, environ un tiers des patients sous ce traitement décède dans les trois ans qui suivent le diagnostic (10). La survie est corrélée aux antécédents d'insuffisance ventriculaire droite, et à la réponse au traitement. Ainsi les patients dont la dyspnée s'améliore avec reclassement de la dyspnée en classes fonctionnelles 1-2, ont une meilleure survie (10). De plus, la valeur absolue du test de marche à trois mois est aussi un facteur pronostic significatif (10). Une autre étude (84) portant sur 162 patients présentant une HTAP idiopathique a confirmé l'existence à 1 an d'une amélioration clinique significative en dépit d'une amélioration hémodynamique modeste. Ces résultats confirment que la connaissance des effets biologiques et hémodynamiques de l'époprosténol ne suffisent pas à expliquer les mécanismes de l'amélioration clinique. Enfin, le traitement par époprosténol a permis de diminuer sensiblement le nombre de transplantation pulmonaire chez certains patients (85). Une étude américaine a permis d'indiquer qu'environ un tiers des patients sous époprosténol inscrits sur liste de transplantation avaient présentés une amélioration clinique suffisante pour être retirés de la liste de transplantation pulmonaire (85). Toutefois, les patients demeurant en

classe fonctionnelle III ou IV après 3 mois de traitement par époprosténol doivent demeurer des candidats à la transplantation pulmonaire (10).

Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été réalisée dans l'HTPP, plusieurs publications rapportent des résultats favorables avec l'utilisation de la prostacycline en injection i.v. dans le traitement de cette affection (69, 86, 87). Dans une étude préliminaire, Kuo *et al.* rapportent les résultats hémodynamiques du traitement par prostacycline chez 4 patients présentant une HTPP sévère (86) : après 6 à 14 mois de traitement par époprosténol à la dose de 10 à 28 ng/kg/min, la baisse de la PAPm était de 29 à 46 % et la baisse des RVP de 22 à 71 %. En 1999, Mc Laughlin et coll. rapportent les résultats de l'utilisation à titre compassionnel de l'époprostenol chez 33 malades présentant une HTAP associée à une maladie systémique, une cardiopathie congénitale, ou une HTP (87). Dans cette étude, les résultats hémodynamiques les plus spectaculaires sont observés chez les 7 malades présentant une HTPP, dont trois décéderont d'une complication de leur cirrhose. Dans une étude plus récente, dix malades présentant une HTPP ont été traités de façon prolongée par époprostenol à une dose de 6 à 48 ng/kg/min (69). Six d'entre eux ont été évalués sur le plan hémodynamique, et une baisse de la PAP de 17 % et des RVP de 47 % a été constatée. Dans cette étude, six décès sont survenus malgré le traitement par époprostenol après une durée médiane de 5,5 mois (complication de la cirrhose dans 3 cas). Un malade a pu bénéficier de la transplantation hépatique après trois mois de traitement par époprostenol. En 2002, dans une présentation faite au congrès de l'American Thoracic Society, Murray *et al.* décrivent l'évolution de 12 malades traités au long cours par époprostenol pour une HTPP sévère (88). Dix ont bénéficié d'une réévaluation hémodynamique après 4 à 28 mois de traitement montrant une baisse moyenne de la PAPm de 25 % et une chute des RVP de 47%. De plus l'époprostenol a pu être arrêté après transplantation hépatique chez un patient (88). Dans l'HTPP, les effets secondaires rencontrés avec l'époprostenol sont similaires à ceux

observés dans l'HTAP idiopathique. Cependant, il a été rapporté récemment l'apparition d'une splénomégalie avec aggravation de la thrombopénie et de la leucopénie chez 4 patients traités par epoprostenol pour une HTPP (89). Cette complication pourrait limiter l'intérêt de l'epoprostenol dans cette indication.

b. Tréprostnil sous cutané

Les complications potentielles liées l'administration intraveineuse continue de la prostacycline ont motivé le développement d'autres molécules comme le tréprostnil, un analogue stable de la prostacycline, qui peut être administré par voie sous cutanée. Cette molécule a été testée dans une étude multicentrique randomisée incluant 470 patients classes NYHA 2, 3 et 4, porteurs d'HTAP idiopathique, associées aux cardiopathies congénitales ou aux connectivites. Une amélioration modeste mais significative du test de marche était confirmée chez les patients sous traitement par rapport au placebo. Les meilleurs bénéfices étaient obtenus chez les patients porteurs d'HTAP idiopathique et ceux qui pouvaient tolérer les plus fortes doses de traitement (90). Le principal effet secondaire était la douleur au point d'injection chez 85 % des patients, conduisant à un arrêt prématuré du traitement. Malgré ces limitations, certains patients ayant été exposés à des complications sévères de l'injection intraveineuse d'époprostenol ont pu bénéficier d'un relais de traitement par tréprostnil (91) A ce jour, 37 patients porteurs d'une HTPP ont été traités en « ouvert » par treprostnil mais aucun résultat concernant cette cohorte n'est actuellement disponible. Dans notre expérience, seuls trois patients ont bénéficié de ce type de traitement, un est décédé après 6 mois de traitement, un autre n'a pas toléré la perfusion sous-cutanée de tréprostnil (douleurs au site de perfusion) et a été traité par la suite par beraprost, et une patiente est toujours en vie sous traitement avec un suivi de 54 mois.

h. Beraprost oral

Le bérapiroprost est le premier analogue biologiquement stable de la prostacycline dans sa forme orale (92). Son absorption est rapide après administration orale et un pic sérique est obtenu après 30 minutes, pour une demi-vie de 35 à 40 minutes (93). Dans une étude à 12 semaines randomisée incluant 130 patients porteurs d'HTAP de nature variable (HTAP idiopathiques, HTPP, HTAP associées aux cardiopathies congénitales ou HIV), la moyenne d'augmentation du test de marche était de 25 m et 46 m pour les HTAP idiopathiques. Malheureusement il n'est pas noté d'amélioration significative des HTAP associées à une pathologie concomitante (notamment 21 HTPP). Une étude randomisée à 12 mois en double aveugle contre placebo confirme que les patients en classe fonctionnelle NYHA classe II ou III traités par bérapiroprost améliorent leur test de marche à 3 et 6 mois comparés au placebo. Mais cet effet n'est plus retrouvé à 9 et 12 mois (94). Le beraprost est approuvé pour le traitement de l'HTAP au Japon.

i. Iloprost inhalé

L'iloprost est un analogue chimiquement stable de la prostacycline délivré par voie inhalée (95). Une administration par aérosols de particules de taille appropriée (0,3 à 0,5 µm) confère une délivrance alvéolaire satisfaisante et augmente la sélectivité pulmonaire (96). Toutefois, la courte durée d'action de la molécule suppose une administration répétée d'inhalation, 9 à 12 fois par jour. Une étude de 12 semaines, multicentrique, contre placebo, a inclus 207 patients en classe fonctionnelle III ou IV porteurs d'HTAP idiopathiques, associées aux connectivites et HTAP thromboemboliques inopérables. L'amélioration moyenne du test de marche était de 36 m, et 59 m dans le groupe HTAP idiopathique. A 12 semaines, une amélioration hémodynamique significative était obtenue après inhalation dans le groupe traité. Les effets secondaires principaux incluaient toux et vasodilatation

périphérique (97). Aucun malade porteur d'HTPP n'était inclus dans cet essai. Le cas anecdotique d'un patient porteur d'HTPP recevant de l'époprosténol en inhalation a été rapporté, montrant une baisse de la PAPm de 26 % et des RVP de 42 % (98). Halank et coll. rapportent le cas d'un patient ayant une HTPP traitée avec efficacité pendant 6 mois par aérosols d'iloprost (99). Si les résultats d'études non contrôlées sont encourageants, les effets à long terme de l'iloprost restent à préciser. L'iloprost a été récemment approuvé en Europe pour le traitement de l'HTAP idiopathique.

5. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Associée à un effet direct de vasoconstriction, l'endothéline-1 stimule la prolifération des cellules musculaires lisses, induit la formation de fibrose et reste un médiateur pro-inflammatoire par sa capacité à augmenter l'expression de molécules d'adhésion (100). Ces effets sont médiés par 2 types de récepteurs ETA et ETB (101). L'activation des récepteurs A entraîne une vasoconstriction et une prolifération des cellules musculaires lisses, tandis que la stimulation des récepteurs B augmente la clearance de l'endothéline-1 et induit la production de NO et de prostacycline par la cellule endothéliale (101). Le bosentan est un antagoniste de ces 2 types de récepteurs.

Deux études randomisées, double aveugle, contre placebo ont évalué l'efficacité du traitement oral par bosentan chez les patients porteurs d'HTAP idiopathique ou associée à la sclérodermie (102, 103). Une étude pilote a inclus 33 patients en classe fonctionnelle NYHA 3 recevant le Bosentan ou le placebo évalués à 12 semaines de traitement (102). Un gain de 76 m au test de marche associé à une amélioration significative des paramètres hémodynamiques étaient constatés dans le groupe bosentan. Dans une étude plus large incluant 213 patients en classe fonctionnelle III ou IV, assignés à recevoir du bosentan ou un placebo, une amélioration moyenne du test de marche de 44 m était obtenue dans le

groupe bosentan. Par ailleurs, dans ce groupe, le délai d'aggravation de la maladie (décès, intensification des thérapies médicales, transplantation pulmonaire, septostomie atriale) était significativement retardé. Enfin il n'était pas noté d'effet dose réponse par le bosentan entre les doses de 125 mg x 2 / j et 250 mg x 2 / j. Le bosentan étant métabolisé par le foie et cette molécule peut induire une cytolyse hépatique, une augmentation des transaminases à plus de 3 fois la normale survenant dans 10% des cas environ. A ce jour, aucun cas d'hépatite chronique ou d'hépatite fulminante n'a été rapporté avec le bosentan. Certains travaux récents confirment à long terme les résultats encourageants observés à court terme avec en particulier un effet bénéfique sur la survie (104). Le bosentan (Tracleer[®]) a été approuvé pour le traitement de l'HTAP aux Etats Unis et en Europe. Une surveillance mensuelle du bilan hépatique reste cependant nécessaire dans le suivi du traitement.

En raison du risque d'hépatite, ce traitement doit être utilisé avec précaution chez les patients porteurs d'HTPP et reste une contre-indication habituelle en cas de cirrhose sévère Child-Pugh B ou C (105). Le faible risque d'hépatotoxicité de ce traitement en cas d'atteinte hépatique moins sévère est suggéré par les résultats d'une étude parue en 2005 (105). Dans cette étude rétrospective portant sur 11 patients souffrant d'une HTPP avec une cirrhose Child-Pugh A, en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, une amélioration de 25 % du test de marche, de 45 % des RVP et de 24 % de l'index cardiaque était constaté après un an de traitement (105). Aucun de ce onze patient n'a présenté de signes de toxicité hépatique (105). Deux autres observations confirment l'efficacité de ce traitement chez deux patients porteurs d'HTPP sans retentissement du bosentan sur la fonction hépatique (106, 107).

Des antagonistes sélectifs des récepteurs A tels que sitaxsentan et ambrisentan sont actuellement en cours d'évaluation dans le traitement de l'HTAP (108, 109). En théorie, de telles molécules offrent l'avantage d'inhiber les effets de vasoconstriction induit par les récepteurs A en préservant les effets de vasodilatation et clearance de l'endothéline dus aux

récepteurs B. Des cas d'hépatites graves (dont une mortelle) ont été décrits avec le sitaxsentan à forte dose (110). Aucune donnée concernant l'utilisation de ces molécules dans l'HTPP n'est actuellement disponible.

6. Médicaments agissant sur la voie du monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote est un médiateur synthétisé par l'endothélium induisant une relaxation des cellules musculaires lisses par l'activation de la guanylate cyclase et la production intra cellulaire de GMPc. Dans la mesure où la production de ce médiateur est diminuée, et à travers elle la vasodilatation NO dépendante, le monoxyde d'azote est devenu une cible thérapeutique potentielle (111, 112). Si l'on sait que l'inhalation ponctuelle de NO est suivie d'un effet substantiel de vasodilatation chez l'homme (113), l'effet d'une inhalation prolongée n'a démontré un effet bénéfique que sur de rares malades sélectionnés (114). De plus, l'interruption de son administration après utilisation prolongée peut se révéler délétère sur le plan hémodynamique (115). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de NO au long cours dans l'HTPP.

Une autre stratégie pour augmenter l'activité endogène de NO et la vasodilatation artérielle médiée par le GMPc, consiste à augmenter la production de GMPc en inhibant la dégradation de GMPc par la phosphodiesterase de type 5. Quelques cas anecdotiques ont rapporté des effets bénéfiques de l'administration orale au long cours de sildenafil, inhibiteur des phosphodiesterases 5, chez des patients souffrant d'HTAP sévère. D'autres ont montré que l'association du sildenafil à l'iloprost inhalé entraînait une vasodilatation artérielle pulmonaire additionnelle et surtout un effet vasodilatateur prolongé (116). Ces résultats sont pour l'instant préliminaires et des études contrôlées sont actuellement en cours pour déterminer l'efficacité et la tolérance du sildenafil dans le traitement de l'HTAP. Malgré des résultats encourageants, il existe peu de données concernant les effets à long

terme de cette nouvelle classe pharmacologique. Dans l'HTPP, deux cas cliniques publiés suggèrent l'intérêt de cette nouvelle classe pharmacologique en décrivant le cas de deux patients porteurs d'une HTPP sévère dont l'évolution hémodynamique après quelques mois de traitement par sildénafil a été favorable permettant une inscription sur liste de transplantation hépatique pour le premier patient (117) ou une transplantation hépatique pour le second (118).

7. Thérapies combinées

L'utilisation de plusieurs molécules aux mécanismes d'action différents, en vue d'augmenter l'effet thérapeutique est une option émergente dans la prise en charge de l'HTAP (61). Plusieurs publications rapportent des résultats intéressants avec des associations médicamenteuses diverses incluant une prostacycline, du bosentan et du sildénafil (119). Malheureusement, la seule étude contrôlée comparant époprosténol à l'association époprosténol et bosentan n'a pas pu démontrer la supériorité de l'association par rapport à la monothérapie par époprosténol (120).

Concernant l'HTPP, une observation rapporte le cas d'un patient traité par iloprost intraveineux chez qui l'adjonction d'un traitement par bosentan a permis une stabilisation hémodynamique, et disparition de poussées d'insuffisance ventriculaire droite pendant deux ans (121).

VII. Pronostic

Les données concernant le pronostic des HTAP associées à l'HTP sont contradictoires. Dans une étude rétrospective ancienne, la survie moyenne d'un groupe de 78 HTPP n'était que de 15 mois (35). Dans une série rétrospective de 39 patients ayant une

HTPP comparés à 140 patients ayant une HTAP idiopathique, la médiane de survie des HTPP était de 57 mois vs 31 mois dans l'HTAP idiopathique (3). Récemment, Kawut et coll. rapportent une série de 13 patients porteurs d'HTPP comparée une série de 33 patients ayant une HTAP idiopathique (7). Ces auteurs montrent que le risque de décès est plus important dans le groupe de patients HTPP (Hazard ratio 2.8), avec une survie à 3 ans de 38% vs 72 % pour les HTAP idiopathiques. Au contraire, dans notre série de 198 patients HTPP, la survie globale semble supérieure à celle des HTAP idiopathiques avec une probabilité de survie à 1, 3, et 5 ans de 86%, 74% et 67%. Les seules variables associées indépendamment au pronostic sont l'index cardiaque et la sévérité de l'atteinte hépatique. Ainsi, les patients non cirrhotiques ou avec une cirrhose Child-Pugh A ont un bien meilleur pronostic que les patients avec cirrhose Child-Pugh B ou C. Il faut d'ailleurs constater que seuls 21 des 43 patients dont la cause du décès était documentée sont décédés de complications de leur HTAP tandis que 17 sont décédés de complications directe ou indirecte (infections) de leur cirrhose.

Dans notre étude, il est intéressant de constater que les traitements actuels de l'HTAP, dont l'efficacité clinique et hémodynamique est indéniable dans l'HTPP, ne semblent pas avoir d'influence sur le pronostic à long terme de cette affection. En effet, s'il est bien démontré que des traitements par époprosténol i.v. ou bosentan oral prolongent la survie de patients présentant une HTAP idiopathique de classe III ou IV de la NYHA (10, 84, 104), aucune donnée de la littérature n'a jamais été publiée sur l'effet de ces traitements sur la survie de patients présentant une HTPP. Cette absence d'effet sur la survie pourrait être liée au fait qu'une forte proportion de patients décèdent de complications de leur hépatopathie. On ne peut cependant pas écarter l'hypothèse d'une aggravation de l'HTP induite par des drogues puissamment vasodilatatrices comme la prostacycline, plusieurs cas

d'apparition de splénomégalie avec leucopénie et thrombopénie ayant été rapporté chez des patients traités par époprosténol pour une HTPP sévère (89)

VIII. Hypertension portopulmonaire et transplantation hépatique

Contrairement au syndrome hépatopulmonaire, l'HTPP n'est pas considérée comme une indication à la transplantation hépatique (59, 122). Chez les patients ayant une HTPP, l'évolution hémodynamique après transplantation hépatique est très incertaine, certains auteurs ayant décrit des améliorations, d'autres des stabilisations et des aggravations de l'HTAP au décours de la greffe (6, 123, 124). Dans notre étude, 13 patients ont pu bénéficier d'une transplantation hépatique. L'évolution de l'HTAP après la transplantation était globalement défavorable car même si l'HTAP est restée stable chez 4 patients, elle s'est aggravée chez 4 patients entraînant pour 3 d'entre eux leur décès. Les différentes données de la littérature tendent à rapporter la mortalité liée à la transplantation à la gravité de l'HTAP préexistante. Ainsi, il existe une corrélation entre la mortalité et l'augmentation des RVP dans la mesure où 61 % des patients étudiés par Krowka et décédés après greffe hépatique présentaient des RVP $> 250 \text{ dyne.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ (6). Dans notre série, la moyenne des RVP des patients transplantés décédés était de $965 \pm 518 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ et tous les patients décédés avaient des RVP $> 250 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$.

Ainsi, une HTAP modérée à sévère, définie par une PAPm $> 35 \text{ mmHg}$, augmente considérablement la morbi-mortalité périopératoire, et représente en règle générale une contre-indication à la transplantation hépatique (125). Une PAPm $> 35\text{-}45 \text{ mmHg}$ avec des RVP $> 250 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$ est associée à une mortalité périopératoire supérieure à 50 %, alors que la mortalité liée aux complications cardiovasculaires est nulle si la PAPm préopératoire est $< 35 \text{ mmHg}$ (125). Néanmoins, quelques rares patients ont pu bénéficier avec succès d'une transplantation hépatique malgré une PAPm $> 50 \text{ mmHg}$ et des RVP élevées. Lors de la

reperfusion du greffon, le débit cardiaque augmente en général de 5 à 10 %, mais cette augmentation est imprévisible et peut atteindre 300 % chez certains patients, entraînant ainsi une insuffisance cardiaque droite aiguë. Cette élévation de débit cardiaque est le résultat d'une part de l'augmentation brutale du retour veineux par libération de l'obstruction portale, et d'autre part de la libération accrue de substances vasodilatatrices systémiques par le greffon. Chez les patients ayant des résistances vasculaires pulmonaires élevées et fixées, cette élévation du débit cardiaque s'accompagne d'une augmentation brutale de la pression artérielle pulmonaire avec pour conséquence une insuffisance cardiaque droite aiguë. Cette réponse hémodynamique variable et imprévisible à la reperfusion du greffon peut rendre compte des différences observées en termes de morbi-mortalité chez les patients ayant une HTPP (126).

Les recommandations suivantes sont basées sur les données actuelles de la littérature (59, 125) :

- si PAPm < 35 mmHg : transplantation hépatique possible
- si PAPm > 35 mmHg et < 50 mmHg :
 - o si RVP < 250 dynes.s.cm⁻⁵ : transplantation hépatique possible
 - o si RVP > 250 dynes.s.cm⁻⁵ : transplantation hépatique contre-indiquée
- si PAPm > 50 mmHg : transplantation hépatique contre-indiquée

La constatation de critères contre-indiquant la transplantation hépatique doit faire proposer au patient candidat un traitement spécifique de son HTAP. A l'heure actuelle, le traitement considéré comme étant le plus efficace dans cette situation reste l'époprosténol en injection intraveineuse continue. Dans ce cas une réévaluation clinique et surtout hémodynamique après 3 mois de traitement est impérative afin de vérifier les critères d'acceptabilité de la transplantation hépatique.

CONCLUSION

L'hypertension portopulmonaire (HTPP) qui associe hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et hypertension portale (HTP) est une complication rare mais grave des HTP, qu'il y ait ou non une maladie chronique du foie. Par rapport aux formes idiopathiques d'HTAP, les patients atteints d'HTPP sont plus âgés, il n'y a pas de prédominance féminine, et l'HTAP est un peu moins sévère au plan hémodynamique.

Dans la cohorte de 198 patients consécutifs analysée dans ce travail, la survie actuarielle était de 86 % à 1 an, 74 % à 3 ans, et 67 % à 5 ans. Toutefois, les patients présentant une cirrhose sévère (Score de Child-Pugh B ou C) avaient un pronostic plus sombre que ceux ayant une cirrhose Child-Pugh A ou une HTP sans cirrhose. En analyse multivariée, le score de Child-Pugh et l'index cardiaque ont été retrouvés comme seuls facteurs pronostiques indépendants. La place précise des traitements spécifiques de l'HTAP (prostacycline, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs des phosphodiésterases) reste cependant à définir dans l'HTPP. En effet, la survie des patients traités n'était pas différente de celle des patients de même sévérité non traités.

Dans l'HTPP, la transplantation hépatique est un traitement lourd dont la mortalité élevée est directement liée à la gravité de l'HTAP. Nos résultats confirment que dans l'HTPP la transplantation hépatique reste une thérapeutique d'exception envisageable uniquement en cas d'HTAP légère (Résistances Vasculaires Pulmonaires $< 250 \text{ dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$). En aucun cas, l'HTAP ne semble régresser après transplantation hépatique.

REFERENCES

1. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* **2001**;22:459-75.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2004**;43:5S-12S.
3. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, *et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* **1998**;11:1153-66.
4. Krowka MJ, Edwards WD. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* **2000**;6:241-2.
5. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, *et al.* Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* **1997**;112:980-6.
6. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, *et al.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* **2004**;10:174-82.
7. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, *et al.* Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* **2005**;11:1107-11.
8. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **2004**;126:1S-92S.
9. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology, Pathobiology, Assessment, and Therapy. *J Am Coll Cardiol* **2004**;43:1S-90S.
10. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* **2002**;40:780-8.
11. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1997**;336:111-7.
12. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* **2003**;9:1336-7.

13. Woolf D, Voigt MD, Jaskiewicz K, Kalla AA. Pulmonary hypertension associated with non-cirrhotic portal hypertension in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* **1994**;70:41-3.
14. Goenka MK, Mehta SK, Malik AK, Kumar YR. Fatal pulmonary hypertension complicating non cirrhotic portal fibrosis. *Am J Gastroenterol* **1992**;87:1203-5.
15. Lee SD. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not in secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* **1998**;101:927-34.
16. Ruttner J, Bartschi J, Niedermann R, Schneider J. Plexigogenic arteriopathy and liver disease. *thorax* **1980**;35:133-6.
17. Sankey E, Crow J, Mallot S. Pulmonary platelet aggregates: possible cause of sudden perioperative death in adult undergoing liver transplantation. *J Clin Path* **1993**;46:222-6.
18. Mantz FA, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resulting cor pulmonale. *Arch Pathol* **1951**;52:91.
19. Mc Donnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related ? *Am Rev Resp Dis* **1983**;127:437-441.
20. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, *et al.* Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* **1996**;71:543-51.
21. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, *et al.* Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* **1999**;67:1087-93.
22. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* **1991**;100:520-8.
23. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* **1983**;127:437-41.
24. Tamara P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, *et al.* Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anaesth Analg* **1996**;83:675.

25. Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, *et al.* Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* **2001**;71:572-4.
26. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, *et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* **2003**;37:401-9.
27. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* **1979**;120:849-56.
28. Portmann R, Stewart S, Higenbottam T, Clayton PT, Williams R. Nodular transformation of the liver associated with portal and pulmonary artery hypertension. *Gastroenterology* **1993**;104:616-21.
29. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* **1996**;335:609-16.
30. Humbert M, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Durand-Zaleski I, Gressin V, *et al.* ItinerAIR-HTAP: A French National Prospective Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**;169:A56 (Abstract).
31. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* **2000**;51:1013-20.
32. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J. Moderate pulmonary hyperension in patients undergoing liver transplantation. *Anaesth Analg* **1996**;71:675-80.
33. Maev IV, Merzlikin LA, Vorob'ev LP. Study of the right heart and external respiratory functions in patients with liver cirrhosis by doppler echocardiography. *Sov Med* **1991**;8:11-13.
34. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* **1996**;17:17-33.
35. Robalino BD. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* **1991**;17:492-8.

36. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. *Ann Intern Med* **1991**;115:343-349.
37. Swanson KL. Survival in porto-pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med* **2003**;167:A 683.
38. Kibria G, Smith P, Heath D. Observations on the rare association between portal and pulmonary hypertension. *Thorax* **1980**;35:945-9.
39. Hiyama E. Pulmonary vascular changes after portosystemic shunt operation in rats. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* **1989**;90:874-885.
40. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, *et al.* Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**;159:1925-32.
41. Lane K, Machado RD, Pauciulo MW. Heterozygous germline mutations in BMPR 2 encoding a TGF beta receptor causes a familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* **2000**;26:81-4.
42. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, *et al.* Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* **2001**;345:325-34.
43. Moller S, Hendriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohormonal aspects. *Semin Nephrol* **1997**;17:505-19.
44. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* **2001**;89:273-93.
45. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, *et al.* Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* **2000**;67:737-44.
46. Harisson RE, Flanagan JA, Sankela M. Molecular and functional analysis identifies ALK-las the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* **2003**;40:865-71.

47. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, *et al.* Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **1995**;151:1628-31.
48. Laffy G, Foshi M, Simoni A, Lavilla G, Barletta G, Mannaionni PF. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* **1995**;22:1666-73.
49. Keyes JW, Wilson GA, Quinones JD. An evaluation of lung uptake of technetium during liver imaging. *J Nucl Med* **1973**;14:687-91.
50. Kereveu A, Callebert J, Humbert M, Herve P, Simonneau G, Launay JM, *et al.* High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2000**;20:2233-9.
51. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **1991**;114:464-9.
52. Ahtee L. Reduced up-take of serotonin but unchanged H-impiramine binding in the platelets from cirrhosis patients. *Life sci* **1981**;29:2323-29.
53. Bernardi M, Gulberg V, Colantoni A, Trevisani F, Gasbarrini AJ, Gerbes AL. Plasma endothelin-1 and -3 in cirrhosis: role of splanchnic and renal function and neurohumoral systems. *J Hepatol* **1996**;24:161-8.
54. Gerbes AL, Moller S, Gulberg V, Hendriksen JH. Endothelin-1 and -3 plasma concentrations in patients with cirrhosis. *Hepatology* **1995**;21:735-9.
55. Matsumoto H, Uemasu J, Kitano M, Kawasaki H. Clinical significance of plasma endothelin-1 in patients with chronic liver disease. *Dis Dis Sci* **1994**;2665-70.
56. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* **1992**;85:504-9.
57. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, *et al.* Portal pulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* **2001**;36:181-6.
58. Sen S, Biswas PK, Biswas J, T.K. D, De BK. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol* **1999**;18:158-60.

59. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* **2004**;24:861-880.
60. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* **2003**;133:163-9.
61. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* **2004**;351:1425-1436.
62. Melot C, Naeije R, Dechamps P, Hallems R, Lejeune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Resp Dis* **1989**;139:632-40.
63. Chan T, Palevsky H. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Findings on chest radiographs. *Am J Roentgenol* **1988**;151:909-14.
64. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor D, *et al.* The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* **1985**;132:919-923.
65. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, *et al.* Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **2004**;126:14S-34.
66. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* **1984**;70:657-62.
67. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *circulation* **2005**;111:3105-11.
68. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, Krowka MJ. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* **1999**;5:381-7.
69. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol

- (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* **1999**;30:641-8.
70. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* **2003**;361:1533-44.
71. Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* **2001**;22:517-27.
72. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, *et al.* Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* **2005**;102:1133-7; discussion 5A-6A.
73. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, *et al.* The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* **1998**;114:787-92.
74. Provencher S, Hervé P, Ioos V, Jais X, Lebrec D, Humbert M, *et al.* Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2005**;26:Abstract N°3125.
75. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykosky RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* **1987**;1987:1233-8.
76. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension : a pathological study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* **1970**;42:1163-84.
77. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* **1984**;70:580-587.
78. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1992**;327:76-81.
79. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, Garcia-Pagan JC, Roca J, Bosch J, *et al.* Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* **1999**;13:210-2.

80. Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. Differential effects of stable prostacyclin analogues on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2002**;26:194-201.
81. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* **1984**;1:1046-7.
82. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, *et al.* Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* **1990**;112:485-91.
83. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* **1996**;334:296-302.
84. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* **2002**;106:1477-82.
85. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* **1998**;114:1269-75.
86. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* **1997**;63:604-6.
87. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* **1999**;130:740-3.
88. Murray ER, Merriman R, Delen FM, DeMarco T, Bass N. Response of portopulmonary hypertension to epoprostenol therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;165:A570 (abstract).
89. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ, Sack EM, Porayko MK. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* **1999**;5:362-5.

90. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, *et al.* Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;165:800-804.
91. Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2002**;121:1561-5.
92. Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* **1997**;349:1365.
93. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, *et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* **2002**;39:1496-502.
94. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, *et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2003**;41:2119-25.
95. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, *et al.* Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* **2000**;342:1866-70.
96. Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H, *et al.* Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2001**;17:14-9.
97. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **2002**;347:322-9.
98. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi VK, Kuo PC. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* **2000**;70:548-50.
99. Halank M, Marx C, Miehlke S, Hoeffken G. Use of aerosolized inhaled iloprost in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol* **2004**;39:1222-3.
100. Yanisagawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *nature* **1988**;332:441-5.

101. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* **1999**;353:133-8.
102. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* **2001**;358:1119-23.
103. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2002**;346:896-903.
104. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, *et al.* Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2005**;25:244-9.
105. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, *et al.* Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2005**;25:502-8.
106. Kuntzen C, Gulberg V, Gerbes AL. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and effective therapy? *Gastroenterology* **2005**;128:164-8.
107. Hinterhuber L, Graziadei IW, Kahler CM, Jaschke W, Vogel W. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2004**;2:1039-42.
108. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, *et al.* Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**;169:441-7.
109. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, *et al.* Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **2005**;46:529-535.
110. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* **2002**;121:1860-8.
111. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1995**;333:214-221.
112. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* **2003**;123:989-92.

113. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, *et al.* Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **1998**;12:265-70.
114. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Williams PJ, Auger WR, Fedullo PF, *et al.* Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* **1996**;109:1545-9.
115. Hasuda T, Satoh T, Shimouchi A, Sakamaki F, Kyotani S, Matsumoto T, *et al.* Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* **2000**;101:2066-70.
116. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, *et al.* Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **2002**;136:515-22.
117. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* **2005**;24:498-500.
118. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* **2004**;10:945-50.
119. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J* **2004**;24:339-40.
120. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* **2004**;24:353-9.
121. Halank M, Kolditz M, Miehke S, Schiemanck S, Schmeisser A, Hoeffken G. Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr* **2005**;155:376-80.
122. Krowka MJ. Pulmonary hypertension, (high) risk of orthotopic liver transplantation, and some lessons from "primary" pulmonary hypertension. *Liver Transpl* **2002**;8:389-90.
123. De Wolf AM, Scott VL, Gasior T, Kang Y. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* **1993**;1993:213-4.

124. Kikuchi H, Ohkohchi N, Orii T, Satomi S. Living-related liver transplantation in patients with pulmonary vascular disease. *Transplant Proc* **2000**;32:2177-8.
125. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* **2000**;6:443-50.
126. Sitbon O. [Therapeutic management of porto-pulmonary hypertension. Complication of portal hypertension: how to treat pleuro-pulmonary complications?]. *Rev Mal Respir* **2004**;21:637-43.

Jérôme Le Pavec
Né le 09/10/74 à Klagenfurt (Autriche)
Demeurant
10 rue des filles du calvaire
75003 Paris
Tel : 06 64 89 65 32
jlepavec@hotmail.com

DIPLOMES et TITRES UNIVERSITAIRES

Baccalauréat série C, mention assez bien. Année 1992.

C2 physiologie des communications inter-cellulaires, CHU St Antoine. Année 1995.

C1 Méthologie en anatomopathologie, CHU Broussais. Année 1996.

Validation CSCT, CHU St ANTOINE. Année 1999.

Concours de l'internat, spécialités médicales. Année 2000.

DIU infectiologie et antibiothérapie, CHU Nantes. Année 2003.

DEA de biologie et physiologie de la circulation et de la respiration option respiration.
Année 2004

CURSUS HOSPITALIER

Médecine interne (Pr. Cocheton, hôpital Tenon, Paris). Mai 2000, novembre 2000.

Pneumologie (Dr. Berruchon, CHD La Roche sur Yon). Novembre 2000, Mai 2001.

USI Cardiologie (Dr. Fagart, CHG Le Mans). Mai 2001, Novembre 2001.

USI Pneumologie (Pr. Chailleux, Dr. Ordronneau, CHU Nantes). Novembre 2001, Mai 2002.

Pneumologie (Pr. Chailleux, Dr. Haloun, CHU Nantes). Mai 2002, Novembre 2002.

Réanimation polyvalente (Dr. Reignier, CHR La Roche sur Yon). Novembre 2002, Mai 2003.

Médecine interne (Dr. Hamidou, CHU Nantes). Mai 2003, Novembre 2003.

Pneumologie (Pr Simonneau, hôpital Antoine Bécclère, CHU Paris sud). Novembre 2004, Mai 2005.

Médecine infectieuse (Pr Raffi, CHU Nantes). Mai 2005, Novembre 2005.

RÉSUMÉ

L'hypertension portopulmonaire (HTPP) associe une hypertension portale (HTP) et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Peu de données sont disponibles sur la description clinique, l'histoire naturelle, l'effet des traitements et les facteurs pronostiques de cette affection. Ce travail a porté sur une cohorte de 198 malades consécutifs porteurs d'HTPP évalués entre 1984 et 2004 à l'hôpital Antoine Bécère (Clamart, France). L'âge moyen au diagnostic de l'HTAP était de 47 ans. Lors de l'évaluation initiale, 85 patients étaient en classe fonctionnelle NYHA I ou II (43%), 101 étaient en classe III (51%) et 12 en classe IV (6%). La pression artérielle pulmonaire moyenne était de 52 ± 13 mmHg, l'index cardiaque de $2,97 \pm 0,91$ l/min/m², et les résistances vasculaires pulmonaires de $8,9 \pm 4,6$ Unités Wood. Les étiologies principales étaient représentées par les cirrhoses alcooliques (n=76) et virales (n=56). La majorité des patients avaient un score de Child-Pugh A (52 %), 36 % un score B et 12% un score C. Seule une minorité de patients (n=22) présentait une HTP sans atteinte hépatique. Trente trois patients étaient séropositifs pour le VIH. Cent trois patients n'ont reçu aucun traitement spécifique pour leur HTAP au cours du suivi, 36 ont été traités par époprosténol i.v., 34 ont reçu un analogue stable de la prostacycline et 24 un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, le bosentan. Seuls 13 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique qui n'a jamais permis une régression de l'HTAP. Le suivi moyen était de 37 ± 31 mois (1 à 214 mois). La survie actuarielle était de 86% à 1 an, 74% à 3 ans, et 67% à 5 ans. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à une augmentation du risque de décès étaient le score de Child-Pugh et le niveau de l'index cardiaque. Dans cette cohorte, les traitements spécifiques de l'HTAP ne semblaient pas avoir d'influence sur la survie à long terme.

Mots clés : *Hypertension artérielle pulmonaire – Hypertension portale – Hypertension portopulmonaire – Cirrhose – Analyses de survie*

SUMMARY

Portopulmonary hypertension (PoPH) is defined as pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with portal hypertension with or without hepatic disease. There are few data on clinical characteristics, natural history, effect of PAH therapy and prognostic factors in PoPH. We reviewed 198 consecutive PoPH patients seen at the National Referral Center for PAH between 1984 and 2004. The mean age at PAH diagnosis was 47 years. At baseline evaluation, 85 patients were classified as NYHA functional class I or II (43%), 101 as class III (51%) and 12 as class IV (6%). Mean pulmonary artery pressure was 52 ± 13 mmHg, cardiac index 2.97 ± 0.91 l/min/m² and pulmonary vascular resistances 8.9 ± 4.6 Wood units. Alcoholic (n=76) and viral (n=56) cirrhosis were the most frequent causes of portal hypertension. Most of the patients had a Child-Pugh score A (52%), 36% Child-Pugh B and 12% Child-Pugh C. Twenty two patients had PoPH without cirrhosis. Thirty patients were infected with HIV. The mean follow-up was 37 ± 31 months (1 to 214 months). Survival rates were 86%, 74% and 67% at 1, 3 and 5 years, respectively. One hundred and three patients have not received any specific PAH therapy during the observation period, 36 have been treated with i.v. epoprostenol, 34 with a stable prostacyclin analogue and 24 with the endothelin receptor antagonist bosentan. No significant difference in survival was found between the group of class III-IV patients with and without specific PAH therapy. Thirteen patients underwent orthotopic liver transplantation without any positive effect on PAH. Multivariate analysis showed that only Child-Pugh score and cardiac index were independently associated with an increased risk of death. In this cohort of PoPH patients, long-term outcome was mainly related to the severity of liver disease without any significant improvement with the use of specific PAH therapies.

Key-words : *Pulmonary arterial hypertension – Portal hypertension – Portopulmonary hypertension
– Cirrhosis – Survival analyses*