

UNIVERSITE DE NANTES



FACULTE DE MEDECINE



Année 2011

N° 58

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de cardiologie et maladies vasculaires)

Par

Jérôme SASSIER

Né le 17 novembre 1982 à Caen



Présentée et soutenue publiquement le 26 *Septembre 2011*



INTERET DU SILDENAFIL DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
SYSTOLIQUE AVANCÉE COMPLIQUÉE D'HYPERTENSION
ARTERIELLE PULMONAIRE



Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Docteur Nicolas PIRIOU

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	7
1.1 Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque.....	7
1.2 Traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque.....	7
1.3 Facteurs pronostiques dans l'insuffisance cardiaque.....	9
1.4 L'hypertension pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque avancée.....	9
1.4.a Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire réactive dans l'insuffisance cardiaque avancée.....	10
1.4.b Exploration et évaluation des pressions pulmonaires.....	11
1.4.c Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire.....	12
2. MATERIEL ET METHODE.....	14
2.1 Etude.....	14
2.2 Objectif.....	14
2.2.a Objectif primaire.....	14
2.2.b Objectif secondaire.....	14
2.3 Population.....	15
2.3.a Description de la population.....	15
2.3.b Critères d'inclusions.....	15
2.3.c Critères d'exclusions.....	15
2.3.d Choix du groupe témoin.....	16
2.4 Protocole.....	16
2.4.a Instauration du traitement par sildénafil.....	16
2.4.b Protocole du cathétérisme cardiaque droit.....	16
2.4.c Protocole de l'échographie.....	18
2.5 Critères de jugements.....	18
2.5.a Critères de jugements de l'objectif primaire.....	18
2.5.b Critères de jugements de l'objectif secondaire.....	19
2.6 Analyse statistique.....	20
3. RESULTATS.....	20
3.1 Caractéristiques générales de la population.....	20

3.2 Impact du sildénafil sur l'hémodynamique pulmonaire et la fonction ventriculaire droite.....	22
3.2.a Effet du sildénafil sur les paramètres hémodynamiques à l'état basal.....	22
3.2.b Effet du sildénafil sur la réponse aux tests de réversibilité.....	23
3.2.c Effet du sildénafil sur la fonction ventriculaire droite en échographie	24
3.3 Comparaison de l'évolution clinique avant et après transplantation ou assistance circulatoire entre le groupe traité et le groupe témoin.....	25
3.3.a Comparaison des paramètres hémodynamiques à m0 entre le groupe traité et le groupe contrôle	25
3.3.b Comparaison de l'évolution pré-greffe ou assistance circulatoire	26
3.3.c Comparaison de l'évolution en réanimation après greffe cardiaque ou assistance circulatoire.....	26
4. DISCUSSION.....	27
4.1 Impact du sildénafil sur l'hémodynamique pulmonaire.....	27
4.1.a Impact du sildénafil sur des paramètres hémodynamiques à l'état basal.....	27
4.1.b Impact du sildénafil sur la réponse aux tests de réversibilité	29
4.2 Impact du sildénafil sur la fonction ventriculaire droite.....	31
4.3 Impact du sildénafil sur l'évolution pré et post greffe cardiaque.....	32
4.3.a Evolution pré-greffe.....	32
4.3.b Evolution en réanimation post-greffe.....	32
5. CONCLUSION.....	33
REFERENCES.....	34
ANNEXES.....	42

INTRODUCTION :

1) Epidémiologie :

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente et grave. Elle concerne 1 à 2 % de la population générale et est la deuxième cause de mortalité en France avec environ 32 000 décès par an. Avec 150 000 hospitalisations par an, elle représente 1% des dépenses totales de santé¹.

L'insuffisance cardiaque avancée définie par une dégradation de la qualité de vie quotidienne et l'apparition d'épisodes de décompensations cardiaques à répétition concerne 10 % de la population d'insuffisants cardiaques. A ce stade, l'évolution est rapidement défavorable avec une mortalité à un an de 50%². L'intérêt d'une greffe cardiaque chez les patients de moins de 65 ans ou d'une assistance ventriculaire mécanique se discute alors.

Deux pathologies sont principalement responsables d'insuffisance cardiaque avancée : les cardiopathies ischémiques et des cardiomyopathies dilatées primitives. Les autres étiologies rencontrées sont les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives, les cardiopathies valvulaires et congénitales.

2) Prise en charge conventionnelle de l'insuffisance cardiaque :

Afin de ralentir l'évolution vers l'insuffisance cardiaque avancée, nous disposons de traitements médicamenteux et électriques efficaces^{3,4}. Le traitement médical comprend les traitements neuro-hormonaux, les diurétiques, les inhibiteurs des canaux If, la digoxine.

Les traitements neuro-hormonaux visent à bloquer la stimulation β -adrénergique via les β -bloquants spécifiques de l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol,

métoprolol, nébivolol) ; et à bloquer le système rénine angiotensine aldostérone via les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, et les anti-aldostérones. Les diurétiques (diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques) permettent de limiter les signes congestifs en contrôlant la volémie. Les inhibiteurs des canaux If (ivabradine) vont avoir un effet bénéfique en ralentissant la fréquence cardiaque chez les patients en rythme sinusal. La digoxine peut être utilisée pour son effet inotrope positif et en cas de fibrillation auriculaire permanente.

Le traitement électrique de l'insuffisance cardiaque consiste en l'implantation d'un stimulateur cardiaque (pacemaker ou défibrillateur) resynchronisateur en cas de persistance de symptômes malgré un traitement médical optimal associés à des signes de désynchronisation électriques (bloc de branche gauche) ou échographiques.

Lorsque l'insuffisance cardiaque devient réfractaire aux traitements conventionnels, se discute l'indication d'une greffe cardiaque pour les patients de moins de 65 ans ou d'une assistance ventriculaire mécanique. Ces dernières années ont été marquées par une raréfaction des greffons cardiaques et une modification de leur mode de répartition avec l'instauration du système de la super urgence. Cela a conduit à un allongement du temps d'attente sur liste qui varie actuellement entre 3.6 et 11.7 mois⁵ en moyenne avec pour conséquence l'évolution des patients en attente de greffe cardiaque vers des stades d'insuffisance cardiaque de plus en plus avancés. Le taux de décès sur liste d'attente est ainsi actuellement d'environ 10% par an⁶. Il est donc capital de contrôler au mieux les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque avancée afin de préparer au mieux les patients à la greffe.

3) Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque :

Les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque avancée sont principalement l'hypertension pulmonaire et la dysfonction ventriculaire droite⁴. L'hypertension pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque a été définie comme un facteur de mortalité indépendant pendant et dans les suites d'une greffe cardiaque^{7,8}. Il a été montré que des résistances pulmonaires élevées lors du bilan pré-greffe sont associées à une surmortalité post-greffe à court et moyen terme⁹⁻¹³. En effet l'augmentation brutale de la post-charge ventriculaire droite liée à l'hypertension pulmonaire du receveur pourra entraîner une dysfonction ventriculaire droite aigüe du greffon qui est une des complications les plus fréquentes et les plus graves en post-greffe immédiat puisque responsable de 50 % des complications sévères et de 20 % des causes de mortalité post-greffe immédiate^{14,15}.

4) L'hypertension pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque avancée :

L'hypertension pulmonaire dans l'insuffisance cardiaque est de type post-capillaire, elle correspond au groupe II de la classification de Dana Point¹⁶ (figure 1). Elle est secondaire à l'élévation chronique des pressions de remplissages ventriculaires gauches et donc de la pression veineuse pulmonaire. La pression capillaire (Pcap) s'élèvera ensuite par transmission passive de l'hyperpression du compartiment veineux vers le réseau capillaire. A ce stade, l'hypertension pulmonaire peut être passive, c'est à dire uniquement liée à l'hypertension veineuse pulmonaire ou réactive¹⁷ (ou disproportionnée) lorsqu'une composante intrinsèque artériolaire se surajoute. Le gradient trans-pulmonaire (GTP) défini par la différence entre la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et la Pcap s'élève alors au delà de 12 mm Hg et les résistances artérielles pulmonaires (RAP) estimées par le rapport entre le GTP et le débit cardiaque (DC) deviennent supérieures à 3 unités wood (UW) (figure 2).

a) Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire réactive dans l'insuffisance cardiaque avancée :

La physiopathologie de l'hypertension pulmonaire réactive est complexe. Elle fait appel à des phénomènes de remodelage vasculaire du réseau artériolaire pulmonaire et à des modifications du tonus musculaire lisse vasculaire¹⁸ (figure 3). L'endothélium pulmonaire a un rôle fondamental¹⁹⁻²⁰ via la voie du monoxyde d'azote (NO), de l'endothéline et des prostacyclines.

Le NO est synthétisé via la NO-synthétase à partir de la L-arginine. Au niveau de la cellule musculaire lisse, elle entraîne l'activation d'une guanylate cyclase et la production de guanylate monophosphate cyclique (GMPc). Cette élévation du taux de GMPc est responsable d'une vasodilatation artériolaire par relaxation du muscle lisse et d'un effet antiprolifératif via l'activation des protéines kinases G²¹ (figure 4). L'élévation chronique des pressions pulmonaires va entraîner une dysfonction endothéliale responsable d'une diminution de production de NO et donc d'un déséquilibre du tonus musculaire lisse entraînant une vasoconstriction et une prolifération endothéliale. Une des cibles de la voie du NO est l'enzyme phosphodiesterase-5 spécifique de la GMPc²². Cette enzyme va cataboliser la GMPc et donc entraîner un effet prolifératif et vasoconstricteur. Elle peut être inhibée par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5.

L'endothéline est synthétisée à partir de la pré-pro-endothéline et de la pro-endothéline²¹. En se fixant aux récepteurs de l'endothéline présents sur les cellules endothéliales pulmonaires, elle aura un effet prolifératif et vasoconstricteur. Cet effet peut être inhibé par les inhibiteurs des récepteurs à l'endothéline.

Les prostacyclines sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique et vont entraîner par l'intermédiaire de l'adénosine monophosphate cyclase (AMPC) une relaxation du muscle lisse et un effet antiprolifératif²¹.

b) Exploration et évaluation des pressions pulmonaires:

Le cathétérisme cardiaque droit (KTD) et les tests de réversibilité permettent une évaluation objective et complète des pressions pulmonaires.

Il est réalisé en salle technique d'hémodynamique et mesure les pressions artérielles pulmonaires grâce à un cathéter de Swan-Ganz. Les paramètres mesurés sont les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPs), diastoliques (PAPd) et moyennes (PAPm) ; la Pcap ; le GTP ; le gradient PAPd – Pcap ; les RAP ; le débit et l'index cardiaque et la pression auriculaire droite (POD) correspondant à la pression veineuse systémique.

Lorsque le GTP est supérieur à 15 mm Hg et les RAP supérieures à 3 UW, des tests de réversibilité sont pratiqués. En effet il est prouvé que des RAP élevées entraînent une surmortalité post transplantation¹³ et plus les RAP sont élevées, plus l'évolution post greffe sera difficile. Il est donc admis que des RAP supérieures à 5 UW et/ou un GTP supérieur à 15 mm Hg sont des contre-indications à une greffe cardiaque^{23,24}. L'objectif de ces tests est donc de faire baisser le GTP et les RAP en deçà respectivement de 15 mm Hg et 3 UW. On dit dans ce cas que l'hypertension pulmonaire est réversible et une greffe cardiaque isolée est envisageable. Les traitements dont nous disposons pour réaliser ces tests sont les diurétiques de l'anse afin d'optimiser la volémie lorsque la pression veineuse systémique est trop élevée ; les traitements inotropes (dobutamine, enoximone) lorsque le débit cardiaque est abaissé ; les vasodilatateurs systémiques (nitroprussiate de sodium, trinitrine). Ceux sont ajoutés récemment les traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire et en

pratique courante, le NO inhalé est utilisé. Ce traitement a un effet vasodilatateur pulmonaire similaire au NO endogène et il a l'avantage d'avoir un effet limité à la circulation pulmonaire car une fois dans la circulation systémique, il est fixé par l'hémoglobine et immédiatement inactivé.

c) Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire :

La médiatisation de l'HTP pré-capillaire ces dernières années a permis le développement de traitements spécifiques de l'HTP. Ces traitements ont été développés grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'HTP (figure 5).

La première grande classe thérapeutique est donc les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (bosentan). En inhibant l'endothéline, le bosentan a un effet antiprolifératif et vasodilatateur²⁵. La deuxième classe thérapeutique est les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (sildénafil). Cette classe agit sur la voie du NO en inhibant le catabolisme du GMPc. Elle aura donc également un effet antiprolifératif et vasodilatateur²⁶. Enfin la dernière classe thérapeutique est les dérivés de la prostaglandine. Ils vont activer la production d'AMPc et avoir également un effet antiprolifératif et vasodilatateur²⁷.

Ces différents traitements sont validés dans l'HTP pré-capillaire^{25,28,29}, ils permettent une amélioration de la qualité de vie et une augmentation du périmètre de marche. Ils ne sont en revanche pas encore validés, voire sont délétères, dans HTP secondaire à une cardiopathie gauche. Ainsi le bosentan a montré un effet délétère dans l'HTP de type 2 en augmentant le nombre de décompensation cardiaque et d'évènements indésirables graves³⁰⁻³² et l'époprostenol a montré une diminution de la survie à un an dans la population d'insuffisants cardiaques³³.

Concernant le sildénafil, de nombreuses études pharmacologiques in vivo et sur l'animal ont été réalisées ces dernières années pour étudier l'effet de cette molécule sur l'hémodynamique cardio-pulmonaire et sur le myocarde. Il a été démontré dans un premier temps que la PDE-5 était surexprimée dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et son inhibition améliore la diffusion pulmonaire et la fonction endothéliale avec un effet vasodilatateur et anti-prolifératif²². Ainsi en étudiant l'effet du sildénafil sur des rats présentant une HTP secondaire à l'injection de monocrotaline (modèle d'HTP pré-capillaire), Schäfer et al³⁴ prouvent que le sildénafil entraîne une diminution des pressions pulmonaires. Récemment, plusieurs travaux^{35,36} ont montré que la PDE-5 était également présente dans les cellules myocardiques animales et humaines et sur-exprimée en cas d'insuffisance cardiaque, d'élévation de post charge, ou de stress ischémique³⁷. Elle entraîne dans ces situations chez la souris un remodelage à type d'hypertrophie excentrique, avec fibrose myocardique et diminution de la fonction systolique globale³⁸⁻⁴⁰. Le remodelage ventriculaire semble ainsi en partie sous la dépendance de la PDE-5⁴¹ et l'inhibition de la PDE-5 dans ces myocytes va bloquer le signal adrénérgique, lutter contre l'hypertrophie secondaire à une élévation de post-charge et réduire les phénomènes d'apoptose⁴²⁻⁴⁶.

Cependant le sildénafil a fait l'objet de peu d'études cliniques chez les patients insuffisants cardiaques. De petites séries semblent tout de même montrer son intérêt dans cette population. En effet Guazzi et al⁴⁷ montrent qu'une dose de 50 mg de sildénafil per os chez des sujets insuffisants cardiaques diminue après 60 minutes les PAPm et RAP et augmente le pic de VO₂. Ghofrani et al⁴⁸ montrent que la molécule diminue l'hypertension pulmonaire liée à l'hypoxémie chez des sujets sains. Enfin trois études récentes⁴⁹⁻⁵² montrent que le sildénafil a un effet vasodilatateur pulmonaire immédiat dès la première prise chez des patients insuffisants cardiaques.

Ces données de la littérature nous ont incité à proposer un travail étudiant l'impact du sildénafil sur les paramètres hémodynamiques, échographiques, et sur l'évolution pré et post greffe dans une population de patients insuffisants cardiaque avec HTP sévère en attente de greffe afin de compléter l'étude de cette molécule dans la population d'insuffisants cardiaques.

MATERIEL ET METHODE:

1) Etude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique, ouverte, menée entre décembre 2008 et juin 2011 au CHU de Nantes.

2) Objectifs :

a) Objectif primaire :

L'objectif primaire de notre travail est d'étudier l'impact du sildénafil sur l'hémodynamique pulmonaire par cathétérisme cardiaque droit (KTD) et sur la fonction ventriculaire droite par échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) après trois mois de traitement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique avancée compliquée d'hypertension pulmonaire post-capillaire ne répondant plus aux thérapeutiques habituelles.

b) Objectif secondaire :

L'objectif secondaire est de comparer l'évolution clinique avant et après transplantation ou assistance circulatoire mécanique de ces patients à un groupe témoin apparié non traité par sildénafil.

3) Population :

a) Description de la population :

Les patients recrutés dans notre étude dans le groupe traité et le groupe témoin sont des patients en insuffisance cardiaque systolique gauche avancée, quelle que soit l'étiologie, ne répondant plus au traitement médical et interventionnel classique et pour la plupart au stade de bilan pré-greffe.

b) Critères d'inclusion :

Les patients présentant les critères suivants ont pu être inclus dans le groupe traité de notre étude:

- âge > 18 ans
- insuffisance cardiaque avancée non contrôlée par les thérapeutiques habituelles
- candidat ou non à une greffe cardiaque
- présence d'une HTAP post capillaire (HTPcap) fixée, ou réversible mais réactive (ou disproportionnée) selon la classification de Dana Point lors du premier bilan hémodynamique par KTD.

c) Critères d'exclusion :

Les patients présentant les critères suivant n'ont pas été retenus dans notre étude :

- âge < 18ans
- absence d'HTAP fixée ou réactive lors du bilan hémodynamique initial
- contre indication à l'utilisation du Sildénafil (hypotension sévère, hypersensibilité au sildénafil)

d) Choix du groupe témoin :

Le groupe témoin a été apparié au groupe traité à partir d'une base de donnée de patients établie au cours d'un travail antérieur d'octobre 2007 à aout 2008.

L'appariement s'est fait sur les paramètres suivants :

- âge, sexe
- étiologie de la cardiopathie
- pressions artérielles pulmonaires, gradient trans-pulmonaire, résistance artérielle pulmonaire et index cardiaque mesurés lors du premier cathétérisme cardiaque droit.

4) Protocole :

a) Instauration du traitement par sildénafil :

Nous introduisons le traitement par sildénafil en milieu hospitalier à une dose de 20 mg trois fois par jour en surveillant la tolérance clinique (notamment tensionnelle).

Les paramètres hémodynamiques, échographiques et cliniques du groupe traité sont étudiés au moment de l'introduction du sildénafil et après trois mois de traitement par KTD, échocardiographie et suivi clinique.

b) Protocole du cathétérisme cardiaque droit :

Il est réalisé par voie jugulaire avec introduction d'une sonde de Swan-ganz que l'on positionne dans l'artère pulmonaire droite ou gauche. Elle permet les mesures des pressions artérielles pulmonaires systoliques, diastoliques et moyennes ; de la pression capillaire ; de la pression dans l'oreillette droite et du débit cardiaque par thermodilution. Ces éléments permettent de calculer le gradient trans-pulmonaire par

la différence PAPm – Pcap ; et les résistances artérielles pulmonaires par le rapport GTP/DC.

Les tests de réversibilités standard⁵³ effectués dans notre équipe consistent en l'administration isolée, simultanée ou successive de produits choisis en fonction du profil hémodynamique de chaque patient. Ils comprennent :

- des diurétiques de l'anse : injectés par voie intraveineuse (IV) en bolus à des doses de 40 à 1000 mg, adaptés à la clairance de la créatinine, lorsque la POD est supérieure à 10 mm Hg.
- de l'isosorbide dinitrate⁵⁴ : par voie IV en continu si la POD reste supérieure à 10 mm Hg malgré les injections de diurétiques.
- de la dobutamine : injecté par voie IV en continu pendant plusieurs heures à des doses de 5 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ si l'index cardiaque est inférieur à 2.5 l/mn/m².
- de l'énoximone⁵⁵ : injecté en IV continu pendant plusieurs heures à des doses de 0.5 à 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ si les résistances vasculaires systémiques sont supérieures à 1200 dynes/cm⁵/sec et l'index cardiaque inférieur à 2.5 l/mn/m².
- du NO inhalé : sous forme d'un mélange NO-oxygène, en ventilation spontanée, pendant 15 minutes si la PAPm reste supérieure à 30 mm Hg.

Les mesures des pressions et des débits sont effectués toutes les heures pendant les six premières heures puis toutes les quatre heures si les tests se prolongent au delà. Le but de ces tests de réversibilité est d'atteindre une PAPs inférieure à 45 mm Hg, un GTP inférieur à 15 mm Hg, et des RAP inférieures à 3 UW. On dit alors que l'HTP est réversible.

c) Protocole de l'échocardiographie :

Elle est réalisée au moment du bilan hémodynamique à m0 et à trois mois par voie trans-thoracique classique. Les paramètres étudiés pour l'étude de la fonction ventriculaire droite sont :

- TAPSE (mm) : déplacement de l'anneau tricuspide en systole en mode temps mouvement (TM)
- Onde S (cm/s) : vitesse de déplacement à l'anneau tricuspide en mode doppler tissulaire (TDI)

5) Critères de jugements :

a) Les critères de jugement de l'objectif principal sont les suivants :

1) Critères cliniques :

- Statut NYHA

2) Critères hémodynamiques :

- Pressions pulmonaires mesurées par KTD : pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne (respectivement PAPs, PAPd, PAPm), pression capillaire (Pcap) mesurées en mm Hg
- Pression dans l'oreillette droite (POD) en mm Hg
- Résistance artérielle pulmonaire (RAP) mesurée en Unités Wood (UW) et gradient trans-pulmonaire (GTP) en mm Hg
- Gradient entre PAPd et Pcap (PAPd-Pcap) en mm Hg
- Débit cardiaque et index cardiaque (DC, IC) respectivement en l/mn et l/mn/m²

- Réponse aux tests de réversibilité
- Temps nécessaire pour corriger l'HTAP (TR) mesuré en heure

3) Critères échographiques du ventricule droit :

- TAPSE en mode TM
- Onde S à l'anneau tricuspide en mode TDI

On définit la notion d'altération de la fonction ventriculaire droite lorsque le TAPSE est inférieur à 13 mm⁵⁶⁻⁵⁸ et l'onde S inférieure à 9.5 cm/s^{59,60}.

Ces paramètres sont étudiés au moment de l'introduction du traitement par sildénafil et après trois mois.

b) Les critères de jugements de l'objectif secondaire sont les suivants :

1) Evolution pré-greffe ou assistance circulatoire :

- greffe en super urgence (GSU) et décès de cause cardio-vasculaire
- Hospitalisation pour une cause cardio-vasculaire
- critères composites : décès de cause cardio-vasculaire plus GSU ; et décès de cause cardio-vasculaire plus GSU plus réhospitalisations pour une cause cardio-vasculaire.

2) Evolution en réanimation post-greffe ou assistance circulatoire :

- durée de réanimation
- défaillance cardiaque droite nécessitant une assistance cardiaque
- défaillance rénale nécessitant des séances de dialyse

La durée de suivi rétrospective du groupe témoin est égale à la médiane de suivie prospective du groupe traité.

6) Analyse statistique :

Nous avons étudié les variables en définissant leur moyenne, médiane et quartile 25% et 75%. L'évolution entre m0 et m3 dans le groupe traité par sildénafil a été étudiée en calculant la différence entre les valeurs à m3 et m0 en valeur absolue avec intervalle de confiance 95% et en pourcentage de variation. Les tests de significativité ont été réalisés par la méthode de Wilcoxon avec $p < 5\%$. La comparaison du groupe traité par rapport au groupe contrôle a été faite par des tests de Mann-Whitney avec $p < 5\%$. Les comparaisons des variables nominales ont été faite par la méthode de χ^2 et les tests exacts de Fisher.

RESULTATS :

Entre décembre 2008 et juin 2011, nous avons inclus 12 patients dans le groupe traité par sildénafil ; le groupe témoin comprend 14 patients. Tous ces patients ont été adressés au CHU de Nantes pour bilan d'insuffisance cardiaque avancée. La durée de suivi moyen après l'introduction du sildénafil était de 8.3 mois.

1) Caractéristiques générales de la population :

L'âge médian dans le groupe traité était de 57 ans (45 – 60). Dans ce groupe, sept patients avaient une cardiopathie ischémique soit 58% de l'effectif ; deux patients avaient une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) soit 16.5% ; un présentait une cardiopathie congénitale (8.5%) ; un avait une cardiopathie valvulaire (8.5%) et un une cardiomyopathie dilatée (CMD) primitive (8.5%). Ces caractéristiques sont comparables au groupe témoin puisque l'âge médian était dans ce groupe de 57.5 ans (52 – 64.25) ; 50% de l'effectif présentait une cardiopathie ischémique ; 14% une

CMH ; la proportion de CMD primitive était plus importante puisqu'elle représentait 36% de ce groupe.

Tous les patients du groupe traité et 86% des patients du groupe témoin ont été implantés d'un défibrillateur automatique (DAI). Dans le groupe traité, 50% des patients avaient un défibrillateur resynchronisateur (CRT-D) et 43% des patients du groupe témoin.

Concernant les traitements reçus par la population du groupe traité, 84% recevaient un traitement par β -bloquants avec une dose médiane de 1.25 mg d'équivalent bisoprolol (1.25 – 3.5) ; 92% recevaient un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) avec une dose médiane de 5 mg d'équivalent perindopril (1.5 – 10) ; et 100% des patients recevaient un traitement par anti-aldostérone (AA) avec une dose médiane de 25 mg d'équivalent aldactone (25 – 44). Tous les patients recevaient des diurétiques de l'anse avec une médiane de 125 mg d'équivalent furosémide (50 – 345). Ces données sont comparables dans le groupe témoin.

Dans le groupe traité, les patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) très altérée avec une FEVG médiane à 25% (20 – 28.75). Le ventricule gauche était le plus souvent dilaté, le diamètre télé-diastolique (DTDVG) médian était de 68 mm (63.50 – 72.75). Les pressions de remplissage étaient élevées avec un rapport E /e' médian à 17 (10 – 25) et un profil mitral toujours de type 3 lorsque les patients étaient en rythme sinusal. L'oreillette gauche était le plus souvent dilatée avec une surface médiane à 36 cm² (29 – 44). Ces données sont comparables au groupe témoin puisqu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant ces principaux paramètres échographiques. Ces données échographiques sont représentées dans le tableau 1.

2) Impact du sildénafil sur l'hémodynamique pulmonaire et la fonction ventriculaire droite :

a) Effet du sildénafil sur les paramètres hémodynamiques à l'état basal :

- Paramètres hémodynamiques à m0 :

Le groupe traité présentait à m0 des critères d'hypertension pulmonaire post-capillaire (HTPcap) réactive (ou disproportionnée) à l'état basal. En effet la PAPm était toujours supérieure à 25 mm Hg avec une valeur médiane à 42.5 mm Hg (38.25 – 46) ; la Pcap toujours supérieure à 15 mm Hg avec une médiane à 25.5 mm Hg (23 – 30.75) ; le GTP supérieur à 12 mm Hg avec une médiane à 17.5 mm Hg (14 – 20.75) et les RAP supérieures à 3 UW avec une valeur médiane à 5.35 UW (3.78 – 6.33). Le gradient PAPd-Pcap était inférieur à 10 mm Hg dans 84% de la population avec une médiane à 6 mm Hg (0 – 9). Le débit cardiaque était le plus souvent altéré : l'index cardiaque avait en effet une valeur médiane à 1.9 l/mn/m² (1.6 – 2.2).

- Paramètres hémodynamiques à m3 :

Après trois mois de traitement, 75% du groupe traité conservait des critères hémodynamiques d'HTPcap disproportionnée avec une PAPm médiane à 46 mm Hg (42 – 54.5) ; une Pcap médiane à 33.5 mm Hg (29 – 40.5) ; un GTP médian à 14 mm Hg (11.5 – 16.25) et des RAP à 3.7 UW (2.75 – 3.8). Le index cardiaque restait altéré à 1.7 l/mn/m² (1.4 – 1.8). Le gradient PAPd-Pcap restait faible avec une médiane à 1.5 mm Hg (1 – 3.75) et seul un patient présentait un gradient supérieur à 10 mm Hg. Ces différences de valeurs absolues ne sont pas statistiquement significatives par rapport à m0. Les résultats sont représentés dans le tableau 2.

- Evolution des paramètres hémodynamiques entre m0 et m3 :

Les résultats globaux et individuels sont présentés dans les tableaux 3 et 4. L'évolution entre m0 et m3 dans le groupe traité par sildénafil montrait une diminution du GTP et des RAP, une augmentation de l'IC et de la Pcap. Les tests de significativité de Wilcoxon réalisés pour comparer ces paramètres entre m0 et m3 ne montraient pas de différences significatives mais on retrouvait cependant une tendance à la significativité sur ces variables. Ainsi Le GTP diminuait en moyenne de 3 mm Hg [-6.96 ; 0.96] pour un intervalle de confiance de 95%, soit une baisse de 22.2% avec $p=0.13$; l'index cardiaque augmentaient en moyenne de 0.48 l/mn/m² [0.05 ; 0.91], soit une majoration de 15.7% avec $p=0.14$; les RAP diminuaient en moyenne de 1.1 UW [-2.4 ; 0.4], soit une baisse de 26% avec $p=0.18$; et la Pcap augmentait en moyenne de 8 mm Hg [4; 12], soit une hausse de 30.7% avec $p=0.12$.

Trois patients (soit 25% de l'effectif) ont vu leurs pressions pulmonaires évoluer vers un profil post-capillaire passif avec un GTP inférieur à 12 mm Hg et des RAP inférieures à 3 UW. Ces données sont reportées dans le tableau 5.

b) Effet du sildénafil sur la réponse aux tests de réversibilité :

- Réponse aux tests de réversibilité :

Sept patients présentaient une HTP réversible à m0 soit 58% de l'effectif et cinq patients (42%) gardaient une HTP « fixée » avec un GTP supérieur à 15 mm Hg et/ou des RAP supérieures à 3 UW malgré les tests pharmacologiques de réversibilité.

A m0, ces tests ont permis de faire baisser en moyenne la PAPm de 15 mm Hg [-20.1 ; -9.9] soit une baisse de 37% ($p=0.012$) ; la Pcap de 12 mm Hg [-17.1 ; -6.9] soit une baisse de 19% ($p=0.12$) ; le GTP de 3 mm Hg [-5.8 ; -0.2] soit une baisse de 11% ($p=0.2$) ; les RAP de 1,9 UW [-2.7 ; -1.1] soit une baisse de 40% ($p=0.08$) et de

majorer l'index cardiaque de 0,87 l/mn/m² [0.54 ; 1.2] soit une augmentation de 36.8% (p=0.012). Ces données sont représentées dans le tableau 6.

A m3, ces mêmes tests ont entraîné une baisse en moyenne la PAPm de 18 mm Hg [-22.5 ; -13.5] soit une baisse de 36% (p=0.012) ; de la Pcap de 20 mm Hg [-25.1 ; -14.9] soit une baisse de 51% (P=0.012). Le GTP restait stable [-3.4 ; 3.4] soit une baisse non significative de 3.5% (p=0.83); les RAP baissaient de 0,5 UW [-0.9 ; -0.1] soit 27% (p=0.07) et l'index cardiaque augmentait de 0,54 l/mn/m² [0 ; 1.08] soit 18% (p=0.13). Ces données sont représentées dans le tableau 7. On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre la réponse aux tests de réversibilité entre m0 et m3 (tableau 8).

Après trois mois de traitement par sildénafil, seul un patient gardait une HTP « fixée » après les tests pharmacologiques (tableau 9 et 10). Ainsi quatre des patients présentant initialement une HTP non réversible (soit 80% de ce sous groupe) ont vu les pressions pulmonaires devenir réversibles à m3.

- Délai pour obtenir la réversibilité :

Ces résultats sont représentés dans le tableau 11. La durée des tests de réversibilité à m0 était en moyenne de 10 heures 30 minutes (2.9 – 20.25). Elle passait en moyenne à 9 heures (3 – 12) à m3 soit une baisse en moyenne de une heure trente minutes [-4.4 ; 2.4]. Cela correspond à une baisse de 20% du temps nécessaire pour obtenir la réversibilité. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0.49).

c) Effet du sildénafil sur la fonction ventriculaire droite en échographie :

Les patients présentaient à m0 un TAPSE à 16 mm (14.25 – 20.75) et une onde S à 11 cm/s (8.75 – 13.50). Ainsi quatre patients avaient à m0 une fonction ventriculaire droite altérée. A m3, la fonction ventriculaire droite restait stable avec un TAPSE à

13.5 mm (11 – 17.5) et une onde S à 10.5 cm/s (9 – 12) et quatre patients gardaient une fonction ventriculaire droite altérée.

Les tests effectués par la méthode de Wilcoxon pour comparer ces paramètres échographiques ne retrouvent pas de différence significative entre m0 et m3.

3) Comparaison de l'évolution clinique avant et après transplantation ou assistance circulatoire entre le groupe traité et le groupe témoin :

a) Comparaison des paramètres hémodynamiques à m0 entre le groupe traité et le groupe contrôle :

Les paramètres hémodynamiques à l'état basal sont comparables dans les deux groupes puisqu'il n'y a pas de différence significative d'après les tests de Mann-Whitney. Les données sont reportées dans le tableau 12.

On note cependant une différence entre les deux groupes lors des tests de réversibilité puisque seuls trois patients présentaient une HTP « fixée » dans le groupe témoin soit 21.5% de l'effectif contre 42% dans le groupe traité. De plus le GTP restait plus élevé dans le groupe traité avec une médiane à 16 mm Hg (9.50 – 18.50) contre 10.50 mm Hg (8 – 13.50) et les RAP étaient également plus élevées avec une médiane à 3 UW (1.35 – 4.35) dans le groupe traité contre 2 UW (1.6 – 2.8) dans le groupe témoin.

b) Comparaison de l'évolution pré-greffe ou assistance circulatoire :

Dans le groupe traité, 92% des patients étaient initialement en stade III de la NYHA et 8% en stade IV. Après trois mois de traitement par sildénafil, 83% des patients

restaient en stade III ou IV (58% en stade III et 25% en stade IV) et 17% des patients avaient régressé en classe II de la NYHA.

Dans le groupe témoin, 93% des patients présentaient initialement une dyspnée stade III ou IV. A trois mois on ne constatait pas d'amélioration fonctionnelle ; le statut fonctionnel restait stade III ou IV de la NYHA chez tous ces patients.

Dans le groupe traité, quatre patients ont été greffés en super urgence, trois patients sont décédés avant d'avoir pu être greffé, les autres patients sont en attente de greffe. Sept patients dans ce groupe soit 58% de l'effectif ont été réhospitalisés pour une cause cardio-vasculaire au cours d'une durée moyenne de suivi de 8.3 mois.

Dans le groupe témoin, trois patients ont été greffés en super urgence, deux patients sont décédés avant la greffe et huit patients ont été réhospitalisés pour une cause cardio-vasculaire soit 57% de l'effectif dans ce même intervalle de temps.

Les tests de Fisher pour comparer les deux groupes ne retrouvent pas de différences significatives concernant les critères décès, greffe en super urgence (GSU), réhospitalisations et les critères composites décès plus GSU et décès plus GSU plus réhospitalisations.

c) Comparaison de l'évolution en réanimation après greffe cardiaque ou assistance circulatoire :

Parmi les patients du groupe traité, cinq au total ont été greffés. La durée moyenne de réanimation a été de 32 jours, trois patients ont nécessité une assistance circulatoire mécanique droite et quatre des séances de dialyse.

Dans le groupe témoin, cinq patients ont été greffés ; la durée moyenne de réanimation a été de 52 jours, quatre patients ont nécessité une assistance circulatoire mécanique droite et quatre des séances de dialyse.

On ne retrouve pas de différences significatives entre les deux groupes sur ces différents paramètres.

DISCUSSION :

1) Impact du sildénafil sur l'hémodynamique pulmonaire :

a) Impact du sildénafil sur des paramètres hémodynamiques à l'état basal :

Au cours de cette étude, nous avons observé dans le groupe traité par sildénafil une baisse des RAP de 26% ; du GTP de 22.2% ; et une augmentation de l'index cardiaque de 15.7% et de la Pcap de 30.7% après trois mois de traitement. On a également constaté l'évolution vers un profil d'HTP post-capillaire passive de 25% des patients présentant initialement une HTP post-capillaire réactive.

Si ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, on retrouve de fortes tendances proches de la significativité. Cette absence de significativité semble principalement due à un manque de puissance statistique lié au faible effectif de notre étude.

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. Ainsi Zakliczynski et al⁶¹ puis Jabbour et al⁶² constatent sur six patients en attente de greffe cardiaque que le sildénafil permet une diminution du GTP et une augmentation du débit cardiaque sans effets secondaires notables. De plus Tedford et al⁶³ montrent que sur 26 patients ayant bénéficié d'une assistance circulatoire ventriculaire gauche mécanique en post greffe, l'ajout de sildénafil contre placebo permet de diminuer les RAP. Alaeddini et al⁵¹ constatent que sur une population de 14 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère avec HTP, après trois doses de 25 ou 50 mg de sildénafil, les

pressions pulmonaires et les RAP diminuent. Enfin Guazzi et al⁶⁴ observent que l'utilisation de sildénafil dans une population de 23 patients insuffisants cardiaques avec HTP post-capillaire secondaire entraîne à trois et six mois une baisse de la PAPs sans entraîner d'effets indésirables notables.

L'élévation de la pression capillaire constatée à m3 peut s'expliquer par la baisse des RAP et l'augmentation du débit cardiaque. En effet la modification de ces paramètres va augmenter le débit pulmonaire avec pour conséquence une augmentation la pré-charge ventriculaire gauche, donc des pressions de remplissages ventriculaires gauches qui sont elles mêmes corrélées à la pression capillaire. Cette élévation de pression n'est pas péjorative ; la pression capillaire n'est en effet pas identifiée comme un facteur pronostique dans l'insuffisance cardiaque avancée⁶⁵.

D'autre part on constate qu'un quart des patients présentant initialement une HTP post-capillaire réactive évoluent après trois mois de traitement par sildénafil vers un profil d'HTP post-capillaire passive. Cet élément est important car il a été montré récemment que le caractère réactif d'une HTP post-capillaire était un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque avancée⁶⁶. On peut ainsi penser qu'en corrigeant chez certains patients ce paramètre, on pourra améliorer leur pronostic. Il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée dans la littérature concernant l'évolution d'une HTP initialement réactive vers un profil passif grâce au sildénafil.

b) Impact du sildénafil sur la réponse aux tests de réversibilité :

Nous avons observé l'évolution vers un profil d'HTP réversible de 80% des patients qui présentaient initialement une HTP fixée. De plus le temps de réponse aux tests de réversibilité baissait de 20% à m3 par rapport à m0.

Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs principalement par manque de puissance de notre étude lié au faible effectif de notre population. Cependant il semble se dégager une tendance vers une réponse plus rapide et plus importante aux tests pharmacologiques. Ces données peuvent nous faire émettre l'hypothèse que l'évolution en réanimation après une greffe cardiaque pourrait être facilitée par un traitement par sildénafil débuté avant la greffe grâce à une correction plus rapide et plus importante de l'HTP pendant la période de réanimation post-greffe.

Dans notre population, 80% des patients présentant une HTP initialement fixée ont évolué vers un profil d'HTP réversible après trois mois de traitement par sildénafil. Cette donnée est capitale car la présence d'une HTP fixée contre indique un patient à une greffe cardiaque isolée et est un facteur de mauvais pronostic^{67,68}. Dans notre étude, l'inscription sur liste de greffe avait été mise en suspend pour les cinq patients présentant initialement une HTP fixée. Après la réévaluation hémodynamique à trois mois, les quatre patients qui ont évolué vers une HTP réversible ont tous été inscrits sur liste de greffe cardiaque ; le patient qui a conservé une HTP fixée a été implanté d'une assistance circulatoire ventriculaire gauche. Parmi les quatre patients inscrits sur liste de greffe, trois ont été greffés en super urgence, un est décédé en réanimation, les deux autres ont évolué favorablement. Zakliczynski et al⁶¹ et Jabbour et al⁶² constatent sur leur série de six patients des résultats comparables. En effet l'ensemble de l'effectif présentait initialement une HTP fixée. Après un mois de traitement, 50% de la population avait évolué vers une HTP réversible. Cette donnée

nous incite à penser qu'il ne faut pas récuser définitivement un patient qui présente une HTP fixée avant d'avoir réévalué son profil hémodynamique après trois mois de traitement par sildénafil.

Le sildénafil semble donc avoir un impact positif chez les patients en insuffisance cardiaque avancée compliquée d'HTP post-capillaire réactive. Les données récentes de la littérature laissent penser que la voie du NO et plus particulièrement l'inhibition du catabolisme du GMPc par la PDE-5 pourrait être une cible d'avenir dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En effet comme on l'a vu précédemment, il est montré que la GMPc et les protéines kinases G sont inhibées dans les cellules myocardiques en situation de stress³⁵⁻³⁷. Cette inhibition est principalement secondaire à la sur-expression des PDE de type 5, 3 et 1⁶⁹, elle-même secondaire à une augmentation des protéines de stress oxydatif⁷⁰ et dans deux travaux récents^{36,72}, Guazzi et al constatent dans une population de patients insuffisants cardiaques avec HTP après six mois et un an de suivi, que le sildénafil, en inhibant la PDE-5, améliore la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche (VG), favorise le remodelage inverse du VG et entraîne une diminution de la taille de l'oreillette gauche. Sur le plan hémodynamique, Lewis et al⁷¹ montrent que l'utilisation du sildénafil pendant trois mois chez 34 patients insuffisants cardiaques avec HTP est bien tolérée et semble augmenter le débit cardiaque et diminuer les RAP.

Le contrôle de la voie du NO et du stress oxydatif pourraient donc être des solutions thérapeutiques d'avenir dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

2) Impact du sildénafil sur la fonction ventriculaire droite :

Notre étude ne retrouve pas d'évolution significative de la fonction ventriculaire droite après trois mois de traitement par sildénafil.

Pourtant on retrouve dans la littérature des données montrant l'amélioration de la fonction ventriculaire droite sous sildénafil. Ainsi en étudiant l'effet du sildénafil sur des rats présentant une HTP secondaire à l'injection de monocrotaline (modèle animal d'HTP pré-capillaire), Schäfer et al³⁴ prouvent que le sildénafil entraîne une diminution de l'hypertrophie ventriculaire droite et prévient la fibrose ventriculaire droite. De plus l'inhibition chronique du catabolisme de la GMPc chez la souris par le sildénafil prévient et reverse l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire secondaire à l'élévation de post-charge³⁹.

L'absence d'amélioration constatée dans notre étude peut être expliquée par le caractère imparfait des paramètres TAPSE et onde S pour apprécier la fonction ventriculaire droite globale. En effet ces paramètres qui étudient la fonction systolique ventriculaire droite à l'anneau tricuspide ne sont qu'un reflet partiel de la fonction ventriculaire droite globale. Cependant en pratique courante, nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'autres paramètres fiables et reproductibles pour étudier de façon plus précise la fonction ventriculaire droite. Une solution pourrait être l'étude invasive à trois mois de la fonction ventriculaire droite grâce à des cathéters de conductance⁷³ ou la réalisation d'une IRM cardiaque⁷⁴. Les nouveaux outils échographiques⁷⁵ (échographie 3D, échographie de déformation) pourraient également être intéressants dans l'avenir.

3) Impact du sildénafil sur l'évolution pré et post greffe cardiaque :

a) Evolution pré-greffe :

On ne constate pas de diminution des réhospitalisations pour cause cardio-vasculaire ou du nombre de décès ou greffe en super urgence dans le groupe traité comparé au groupe témoin. On note une tendance vers une amélioration fonctionnelle dans le groupe traitée avec deux patients évoluant vers un statut fonctionnel stade II de la NYHA.

L'absence de différence sur ces paramètres cliniques s'explique probablement également par le trop faible nombre de notre population. Pour obtenir une différence significative sur ces critères cliniques, il faudrait probablement une cohorte de plusieurs centaines de patients. Dans la littérature, certains auteurs retrouvent une amélioration fonctionnelle après l'instauration d'un traitement par sildénafil. Ainsi Lewis et al⁷¹ montrent que l'utilisation du sildénafil pendant trois mois chez 34 patients insuffisants cardiaques avec HTP améliore la qualité de vie, le test de marche six minutes et le pic de VO₂. Guazzi et al⁶⁴ observent également que l'utilisation de sildénafil dans une population de 23 patients insuffisants cardiaques augmente à trois et six mois le pic de VO₂, et la qualité de vie.

b) Evolution en réanimation post-greffe :

Dans notre étude, on constate que la durée de réanimation post-greffe dans le groupe traité par sildénafil est moins longue que dans le groupe témoin. Cette donnée n'est pas statistiquement significative et est à prendre avec précaution compte tenu du faible nombre de patients greffés dans les deux groupes (cinq dans chaque groupe). Toutefois il est possible qu'en facilitant la réversibilité de l'HTP, le sildénafil facilite

l'évolution post greffe. Trois études récentes montrent ainsi l'intérêt du sildénafil en post-greffe cardiaque en limitant notamment la dysfonction ventriculaire droite⁷⁶⁻⁷⁸.

CONCLUSION:

Le traitement par sildénafil semble donc avoir un intérêt chez les patients en insuffisance cardiaque avancée compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire réactive et/ou non réversible. En augmentant le débit cardiaque, et en abaissant les résistances artérielles pulmonaires et le gradient trans-pulmonaire, il va permettre à certains patients d'évoluer vers un profil d'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire passive ou vers un profil réversible.

Ces données sont fondamentales pour améliorer le pronostic de ces patients en cas de projet de greffe cardiaque. Elles incitent de plus à réévaluer systématiquement les pressions pulmonaires après trois mois de traitement par sildénafil des patients présentant initialement une HTP non réversible afin de ne pas les récuser à tort pour une greffe cardiaque.

Le contrôle médicamenteux de la voie du NO pourrait donc être une nouvelle piste dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études en cours sur des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ou des activateurs de la guanylate cyclase ainsi que la poursuite de notre travail sur le sildénafil dans une population plus importante pourraient nous apporter prochainement certains éléments de réponse.

REFERENCES :

- 1 : *Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque*, F Delahaye, G de Gevigney ; Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 50, Issue 1, Pages 6-11
- 2 : Lund LH, Matthews J, Aaronson K. ; Eur J Heart Fail. 2010 May;12(5):434-43.
- 3 : *Office Management of Chronic Systolic Heart Failure* ; Stephen A. Geraci, MD, Jessie M. Spencer, MD, Nancy D. Stubbs, FNP, MSN ; The American Journal of Medicine (2009) 122, 329-332
- 4 : *2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association.* Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2010 Nov ;12(11) :1143-53.
- 5 : Agence biomédecine, bilan des activités de prélèvements et de greffe cardiaque en France, 2010.
- 6 : *Advanced heart failure: a call to action.* Russell SD, Miller LW, Pagani FD ; Congest Heart Fail. 2008 Nov-Dec;14(6):316-21.
- 7 : *Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure.* Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, D'Orio V, Pierard LA. Eur Heart J. 2007 Mar;28(5):569-74.
- 8 : *Effect of right ventricular function and pulmonary pressures on heart failure prognosis.* SM, Adhyapak. 2010, Prev. cardiology, p. 7287.
- 9 : *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000.* Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. J Heart Lung Transplant. 2000 Oct;19(10):909-31.
- 10 : *Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries?* McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V, Goormastic M, Hoercher K, Young JB. Ann Thorac Surg. 1998 ;65 :1574 –1578
- 11 : *Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation.* Kirklin JK, Naftel D, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. J Am Coll Cardiol 1988;11:917—24.
- 12 : *Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation.* Erickson K, Constanzo-Nordin MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarré R, Lawless CE, Robinson JA, Scanlon PJ. J Heart Trans- plant 1990;9:526—37
- 13 : *Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation.* Kirklin JK, Naftel

- DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. *J Heart Transplant* 1988;7:331—6.
- 14 : *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multi institutional study.* R.C. Bourge DCN, M.R. Constanza-Nordin, J.K. Kirklin, J.B. Young, S.H. Kubo, M.T. Olivari, E.K. Kasper and The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:549–562
- 15 : *Intermediate follow-up of pediatric heart transplant recipients with elevated pulmonary vascular resistance index.* R.J. Gajarski JAT, J.T. Bricker, B. Radovancevic, O.H. Frazier, J.K. Price, K.O. Schowengerdt and S.W. Denfield. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1682–1687
- 16 : *Updated clinical classification of pulmonary hypertension.* Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
- 17: *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT).* Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537.
- 18 : *Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure.* Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gómez de la Cámara A, Cortina J, de la Calzada CS. *Eur J Heart Fail.* 2005 Oct;7(6):1011-6.
- 19 : *Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. The role of the endothelium in pathophysiology and management.* Morales DI, Colucci WS, Giveriz MM. 102, 2000, *Circulation*, pp. 1718-1723.
- 20 : *Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure.* Driss AB, Devaux C, Hennion D, Duriez M, Thuillez C, Levy B, Michel JB. 101, 2000, *Circulation*, pp. 2764-2770.
- 21 : *Treatment of pulmonary arterial hypertension.* Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1425-36.
- 22 : *Phosphodiesterase type 5 : expanding roles in cardiovascular regulation ;* Kass DA, Champion HC, Beavo JA. *Circ Res.* 2007;101:1084–1095.
- 23 : *Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation.* Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, et al. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2001; 20:942-948
- 24 : *The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients.* Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38:923-931
- 25 : *Diagnosis and treatment of pulmonary artery hypertension.* Barst RJ. *Curr Opin Pediatr.*

1996 Oct;8(5):512-9.

26 : *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.* Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. *N Engl J Med.* 2005;353:2148–2157.

27 : *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group.* Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296-302

28 : *Long-Term Treatment With Oral Sildenafil Is Safe and Improves Functional Capacity and Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension* Evangelos D. Michelakis, Wayne Tymchak, Michelle Noga, Linda Webster, Xi-Chen Wu, Dale Lien, Shao-Hua Wang, Dennis Modry and Stephen L. Archer *Circulation* 2003;108;2066-2069;

29 : *Treatment of pulmonary arterial hypertension: the role of prostacyclin and prostaglandin analogs.* Safdar Z. *Respir Med.* 2011 Jun;105(6):818-27.

30 : *Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study.* Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, Moriconi T, Rainisio M, Caspi A, Reizin L, Zimlichman R, Vered Z. *Cardiology.* 2008;109(4):273-80.

31 : *Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study.* Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlton V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. *J Card Fail.* 2005 Feb;11(1):12-20.

32 : *Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure?* Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. *Int J Cardiol.* 2002 Oct;85(2-3):195-7.

33 : *Our vision for the American Heart Journal.* Califf RM, Mark DB. *Am Heart J.* 1997 Jan;133(1):137-8

34 : *Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 does not prevent pressure-overload-induced right-ventricular remodelling.* Schäfer S, Ellinghaus P, Janssen W, Kramer F, Lustig K, Milting H, Kast R, Klein M. *Cardiovasc Res.* 2009 Apr 1 ;82(1) :30-9.

35 : *The role of PDE5-inhibitors in cardiopulmonary disorders: from basic evidence to clinical development.* Guazzi M, Samaja M. *Curr Med Chem.* 2007;14(20):2181-91.

36 : *Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure.* Guazzi M. *Curr Heart Fail Rep.* 2008 Jun;5(2):110-4

37 : *Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart.* Forfia PR, Lee M, Tunin RS, Mahmud M, Champion HC, Kass DA. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1079 –1088.

38 : *Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodelling after myocardial infarction in mice.* Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, Van den Bergh A, Lenaerts I, Busch C, Marsboom G, Gheysens O, Vermeersch P, Biesmans L, Liu X, Gillijns H, Pellens M, Van Lommel A, Buys E, Schoonjans L, Vanhaecke J, Verbeken E, Sipido K, Herijgers P, Bloch KD, Janssens SP. *Circulation.* 2009 Jan 27 ;119(3) :408-16.

39 : *Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility.* Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Dyck JR, Michelakis ED. *Circulation.* 2007 Jul 17 ;116(3) :238-48.

40 : *Myocardial Remodeling Is Controlled by Myocyte-Targeted Gene Regulation of Phosphodiesterase Type 5 ;* Manling Zhang, MD,* Eiki Takimoto, MD, PHD,* Steven Hsu, MD,* Dong I. Lee, PHD,* Takahiro Nagayama, PHD,* Thomas Danner,* Norimichi Koitabashi, MD, PHD,* Andreas S. Barth, MD,* Djahida Bedja, MS,† Kathleen L. Gabrielson, PHD,† Yibin Wang, PHD,‡ David A. Kass, MD*, *j.jacc.2010.08.612*

41 : *Myocardial remodeling is controlled by myocyte-targeted gene regulation of phosphodiesterase type-5.* Zhang M, Takimoto E, Hsu S, Lee DI, Nagayama T, Danner T, Koitabashi N, Barth AS, Bedja D, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2021–2030.

42 : *Vardenafil a novel type 5 phosphodiesterase inhibitor reduces myocardial infarct size following ischemia/reperfusion injury via opening of mitochondrial KATP channels in rabbits.* Salloum FN, Ockaili RA, Wittkamp M, Marwaka VR, Kukreja RC. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40: 405– 411

43: *Protein kinase G-dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase-5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta.* Das A, Xi L, Kukreja RC. *J Biol Chem* 2008;283:29572–85.

44 : *Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity.* Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. *Circulation* 2005;111:1601–10

45 : *Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy.* Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, Bedja D, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. *Nat Med.* 2005 Feb ;11(2) :214-22.

46 : *Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodelling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload.* Nagayama T, Hsu S, Zhang M, Koitabashi N, Bedja D, Gabrielson KL, Takimoto E, Kass DA *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 13;53(2):207-15.

47 : *The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure.* Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2339-48.

48 : *Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest Base Camp.* Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. *Ann Intern Med*

49 : *Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure.* Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. J Am Coll Cardiol 2000 :845–51.

50 : *Impact of sublingual sildenafil on pulmonary hypertension in patients with heart failure.* Freitas Jr AF, Bacal F, Oliveira Jr Jde L, Santos RH, Moreira LF, Silva CP, Mangini S, Carneiro RM, Fiorelli AI, Bocchi EA. Arq Bras Cardiol. 2009 Feb;92(2):116-26.

51 : *Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure.* Alaeddini J, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Mehra MR. Am J Cardiol Dec 1 2004 ;94(11) : 1475–7.

52 : *Assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation.* Angel Gomez-Sanchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subias P, et al. Pilot Eur J Heart Fail Aug 2004;6(5):615–7.

53 : *Evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates.* Natale ME, Piña IL. Curr Opin Cardiol. 2003 Mar;18(2):136-40.

54 : *Usefulness of Pulmonary Hypertension Reversibility Test with sodium nitopruside in stratification of early death risk after orthotopic heart transplantation.* Zakliczynski M, Zebik T, Maruszewski M. 37, 2005, Transplantation Proceedings, pp. 1346-1348.

55 : *High-dose exenatide to evaluate reversibility of pulmonary hypertension : Is there a diagnostic value of neurohormonal measurements?* Shulz O, Mitrovic V, Schônburg M. 137, 1999, American Heart Journal, pp. 887-894.

56 : *Comparaison of 4 right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure.* Damy T, Viallet C, Lairaz O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, Vermes E, Gueret P, Aduot S, Dubois Maudé JL, Hittinger L. 11, 2009, European Journal of Heart Failure, pp. 818-824.

57 : *Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy.* Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. 85, 2000, American Journal of Cardiology, pp. 837-842.

58 : *Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure.* Kjaergaard J, Iversen KK, Akkan D, Moller JE, Kober LV, Torp-Pedersen C, Hassager C. 7, 2009, Cardiovascular ultrasound, p. 51.

59 : *Doppler Tissue Imaging in assessment of pulmonary hypertension induced right ventricle dysfunction.* Boissiere J, Gautier M, Machet AC, Hanton G, Bonnet P, Eder V. 289, 2005, American Journal Physiol. heart Circ. physiol., pp. 2450-2455.

60 : *Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler Tissue Imaging.* Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejci J. 4, 2003, European Journal Echocardiography, pp. 262-271.

61 : *Effectiveness and safety of treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension*

in heart transplant candidates. Zakliczynski M, Maruszewski M, Pyka L, Trybunia D, Nadziakiewicz P, Przybylski R, Zembala M. *Transplant Proc* 2007;39:2856-8

62 : *Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation.* Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P ; *Eur J Heart Fail.* 2007 Jun-Jul;9(6-7):674-7.

63 : *PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support.* Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, Mathai SC, Thiemann DR, Hassoun PM, Girgis RE, Orens JB, Shah AS, Yuh D, Conte JV, Champion HC. *Circ Heart Fail.* 2008 Nov;1(4):213-9.

64 : *Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure.* Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27 ;50 (22) :2136-44.

65 : *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group.* Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH, Olivari MT, Kasper EK. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Jul-Aug;12(4):549-62.

66 : *The Relationship Between Reactive Pulmonary Hypertension and Mortality In Patients With Acute Decompensated Heart Failure.* Doron Aronson, Amnon Eitan, Robert Dragu and Andrew J. Burger ; *Circ Heart Fail* published online May 23, 2011

67 : *The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients.* Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38:923-931

68 : *Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association.* O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. *Circulation* 1992; 86:1061-1079

69 : *cGMP-Hydrolytic Activity and Its Inhibition by Sildenafil in Normal and Failing Human and Mouse Myocardium ;* Fabrice Vandeput, Judith Krall, Ramzi Ockaili, Fadi N. Salloum, Vincent Florio, Jackie D. Corbin, Sharron H. Francis, Rakesh C. Kukreja, and Matthew A. Movsesian ; *JPET* 330:884–891, 2009

70 : *Oxidative Stress Regulates Left Ventricular PDE5 Expression in the Failing Heart ;* Zhongbing Lu, PhD*; Xin Xu, MD, PhD*; Xinli Hu, PhD; Sangjin Lee, MD; Jay H. Traverse, MD; Guangshuo Zhu, MD; John Fassett, PhD; Yi Tao, BS; Ping Zhang, PhD; Cris dos Remedios, PhD; Marc Pritzker, MD; Jennifer L. Hall, PhD; Daniel J. Garry, MD, PhD; Yingjie Chen, MD, PhD ; *Circulation* 2010, 121:1474-1483

71 : *Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension* Gregory D. Lewis, Ravi Shah, Khurram Shahzad, Janice M. Camuso, Paul P.Pappagianopoulos, Judy Hung, Ahmed Tawakol, Robert E. Gerszten, David M. Systrom, Kenneth D. Bloch and Marc J. Semigran *Circulation* 2007;116:1555-1562

72 : *PDE5-inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year prospective, randomized, placebo-controlled study.* Guazzi M, Vincenzi M, Arena R, Guazzi MD. *Circ Heart Fail.* 2011;4:8–17.

73 : *Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications.* Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. *Circulation.* 2009 Sep 15;120(11):992-1007.

74 : *The role of 1.5T cardiac MRI in the diagnosis, prognosis and management of pulmonary arterial hypertension.* Marrone G, Mamone G, Luca A, Vitulo P, Bertani A, Pilato M, Gridelli B. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010 Aug;26(6):665-81.

75 : *Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects.* Badano LP, Ginchina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, Pinamonti B, Coghlan G, Marra MP, Popescu BA, De Vita S. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Jan;11(1):27-37.

76 : *Role of sildenafil in acute posttransplant right ventricular dysfunction: successful experience in 13 consecutive patients.* De Santo LS, Mastroianni C, Romano G, Amarelli C, Marra C, Maiello C, Galdieri N, Della Corte A, Cotrufo M, Caianiello G. *Transplant Proc.* 2008 Jul-Aug;40(6):2015-8.

77 : *Role of oral sildenafil in the treatment of right ventricular dysfunction after heart transplantation.* Boffini M, Sansone F, Ceresa F, Ribezzo M, Patanè F, Comoglio C, Rinaldi M. *Transplant Proc.* 2009 May;41(4):1353-6.

78 : *Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure.* Maruszewski M, Zakliczyński M, Przybylski R, Kucewicz-Czech E, Zembala M. *Transplant Proc.* 2007 Nov;39(9):2850-2.

ANNEXES :

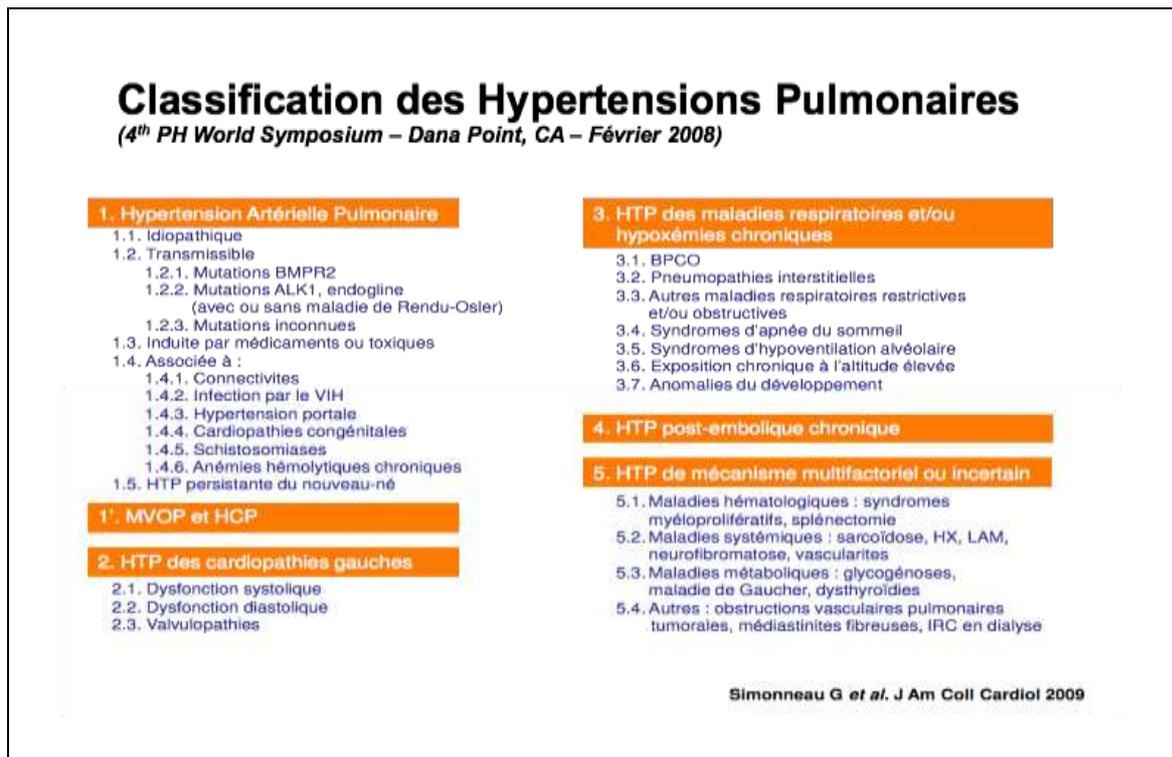


Figure 1 : Classification de Dana point de l'hypertension pulmonaire¹⁷.

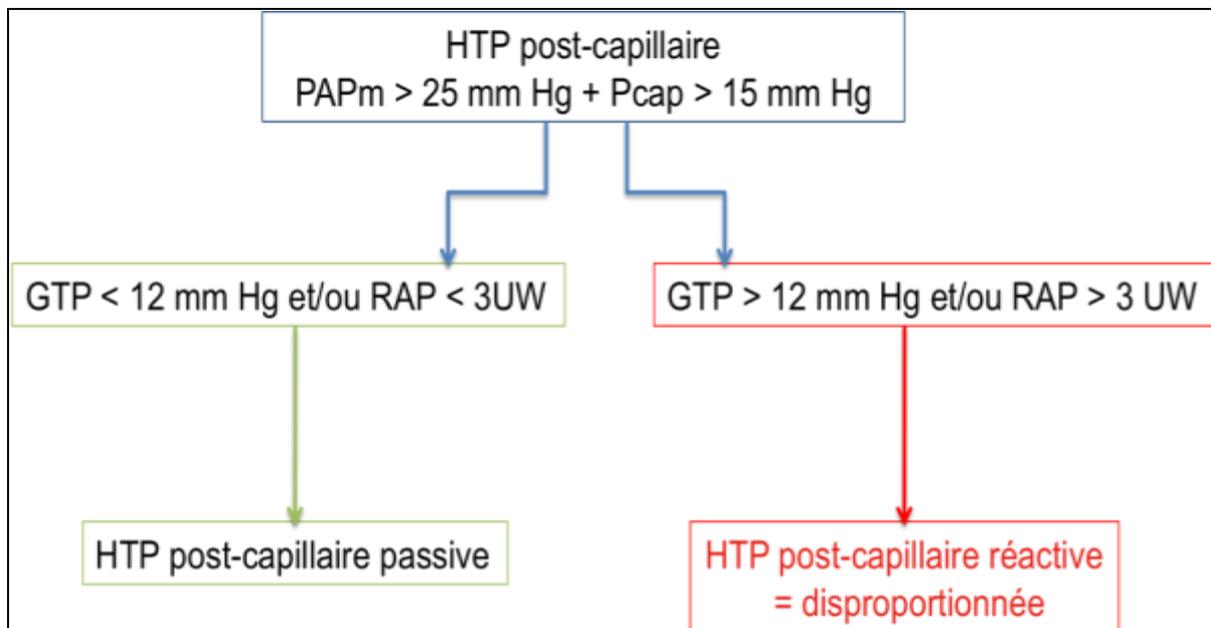


Figure 2 : Profils hémodynamiques dans l'HTP post-capillaire (d'après Simoneau et al, JACC 2009¹⁶)

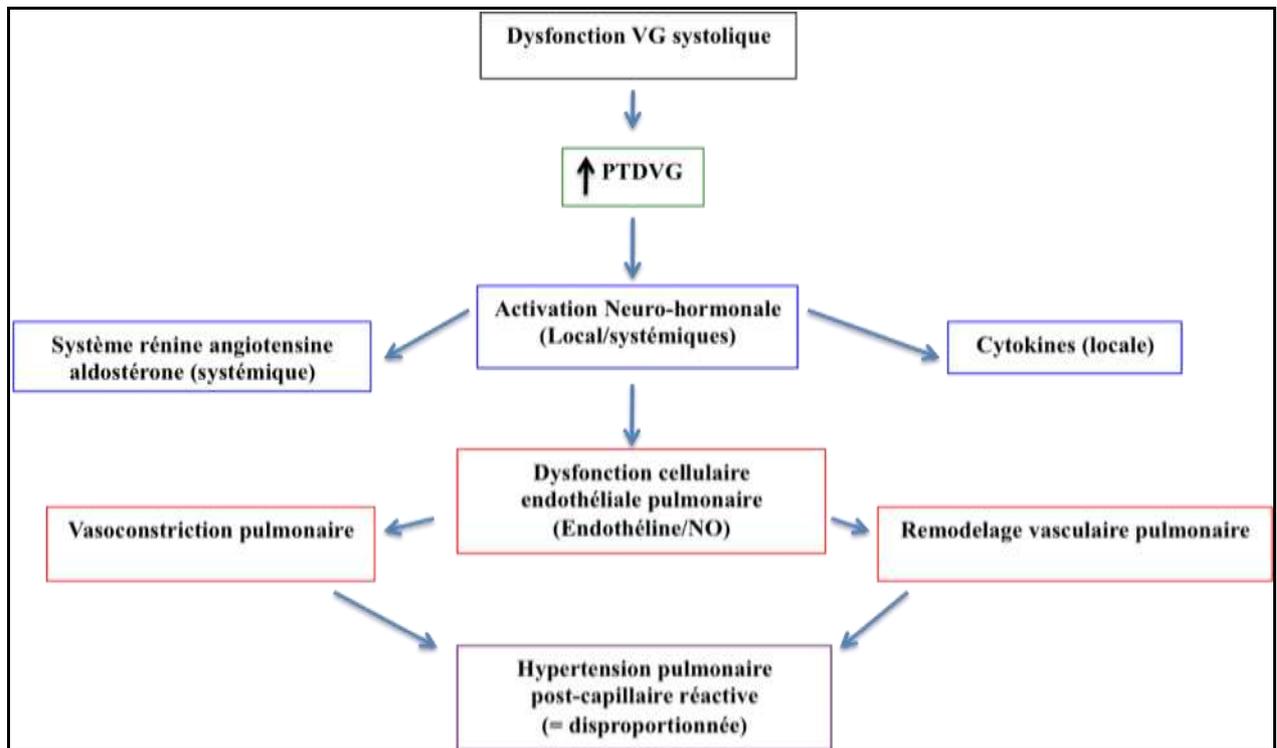


Figure 3: Physiopathologie de l'HTP post-capillaire réactive (d'après Morales et al¹⁹)

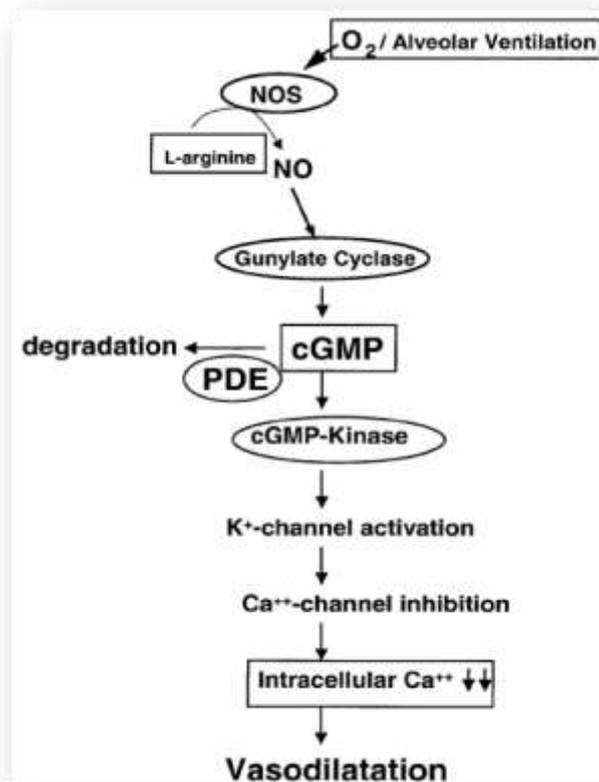


Figure 4 : représentation schématique de la voie du NO (d'après Simmoneau et al²¹)

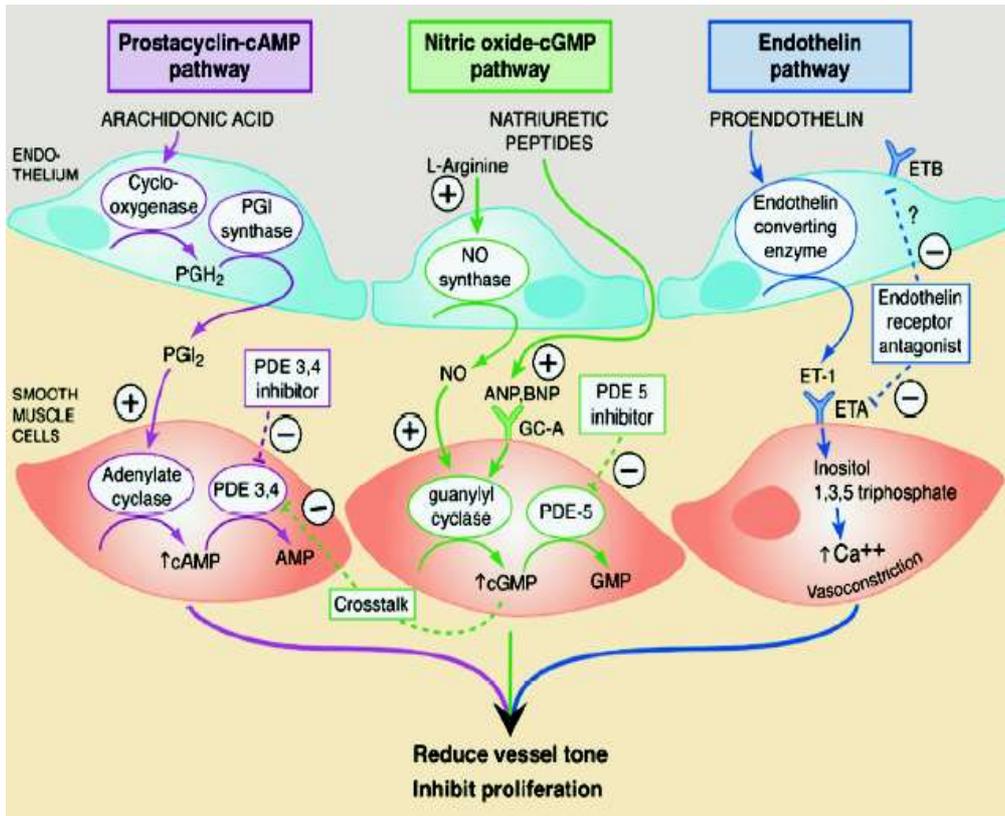


Figure 5: Physiopathologie et mode d'action des traitements spécifiques de l'HTP (d'après Simonneau et al²¹)

	Groupe traité m0	Groupe témoin m0
	Médiane (quartile 25 – 75)	Médiane (quartile 25 – 75)
FEVG (%)	25 (20 – 28.75)	25 (20 – 30)
DTDVG (mm)	68 (63.5 – 72.75)	74 (63.5 – 79.5)
E/e'	17 (10 – 25)	15 (11 – 20)
SOG (cm ²)	36 (29 – 44)	29 (28 – 33)
TAPSE (mm)	16 (14.25 – 20.75)	16 (13 – 19)
Onde S (cm/s)	11 (8.75 – 13.5)	11 (7 – 12)

Tableau 1 : Comparaison des paramètres échographiques à m0 entre le groupe traité et le groupe témoin.

	Médiane, (quartile 25 – 75)		
	m0	m3	p
PAPs (mm Hg)	61 (57 – 65)	67 (57 – 74)	0.29
PAPd (mm Hg)	32 (25 – 33)	35 (31 – 45)	0.19
PAPm (mm Hg)	43 (39 – 46)	46 (42 – 54)	0.14
Pcap (mm Hg)	26 (23 – 30)	34 (29 – 40)	0.012
GTP (mm Hg)	18 (14 – 21)	14 (12 – 16)	0.14
PAPd-Pcap (mm Hg)	6 (0 - 9)	1.5 (1 – 3.75)	-
RAP (UW)	5 (4 – 6)	3.7 (2.8 – 4.5)	0.18

IC (l/mn/m ²)	1.9 (1.6 – 2.2)	2.2 (1.8 – 2.6)	0.33
POD (mm Hg)	7 (3 – 17)	15 (9 – 19)	-

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques à l'état basal à m0 et m3 dans le groupe traité.

Groupe traité, état basal			
	Moyenne, intervalle de confiance 95%	Pourcentage de variation	p
PAPs m3 – m0 (mm Hg)	2 [-2; 6]	+9.8%	0.29
PAPd m3 – m0 (mm Hg)	4 [-0.5; 8.5]	+9.4%	0.19
PAPm m3 – m0 (mm Hg)	5 [1; 9]	+7%	0.13
Pcap m3 – m0 (mm Hg)	8 [4; 12]	+30.7%	0.12
GTP m3 – m0 (mm Hg)	-3 [-6.96; 0.96]	-22.2%	0.13
RAP m3 – m0 (UW)	-1,1 [-2.4; 0.2]	-26%	0.18
IC m3 – m0 (l/mn/m ²)	0,47 [0.05; 0.91]	+15.7%	0.14
TR m3 – m0 (heure)	- 1 [-4.4; 2.4]	-20%	0.49

Tableau 3: Evolution des paramètres hémodynamiques à l'état basal entre m0 et m3 dans le groupe traité.

Légende : PAPm3 – m0 : différence entre la PAP mesurée à m3 et m0

	Paramètres hémodynamiques état basal											
	PAPm		Pcap		GTP		RAP		PAPd-Pcap		IC	
Patient	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3
001	43	42	23	34	20	8	6	2,6	10	1	1,6	1,6
002	49	44	26	29	23	15	6,1	3,9	17	4	2,2	2,25
003	38	47	24	33	12	14	2,7	2,9	0	-2	2,1	2,6
004	57	54	32	38	24	16	7	2,8	15	12	1,7	3,1
005	46	61	36	44	10	17	1,7	4,5	-4	7	3,1	1,9
006	46	45	32	33	14	12	3,7	3,6	0	1	2	1,8
007	42	53	27	40	15	13	4	3,8	5	2	1,9	3,4
008	41	56	23	42	18	14	5	5,6	-	3	1,9	1,4
009	29	-	8	-	21	-	4	-	6	-	2,6	-
010	39	42	25	21	14	21	6,5	6,1	0	1	1,3	2,3
011	36	39	18	29	18	10	6,4	2,4	8	0	1,5	2,2
012	44		27		17		5,7		1		1,55	

Tableau 4: Comparaison des paramètres hémodynamiques à m0 et m3 à l'état basal à l'échelle individuelle dans le groupe traité.

En rouge : patients dont les paramètres hémodynamiques se sont améliorés entre m0 et m3.

	HTP passive	HTP réactive (ou disproportionnée)
m0	0	12
m3	3	9

Tableau 5 : Evolution du caractère passif ou réactif (ou disproportionné) de l'HTP dans le groupe traité entre m0 et m3.

	Etat basal Médiane (quartile 25 – 75)	Post test de réversibilité Médiane (quartile 25 – 75)	Pourcentage de variation	p
PAPs (mm Hg)	61 (57 – 65)	37 (32 – 56)	-39%	0.017
PAPd (mm Hg)	32 (25 – 33)	20 (15 – 23)	-37.5%	0.012
PAPm (mm Hg)	43 (39 – 46)	27 (24 – 35)	-37%	0.08
Pcap (mm Hg)	26 (23 – 30)	11 (8 – 19)	-19%	0.12
GTP (mm Hg)	18 (14 – 21)	16 (11 – 18)	-11%	0.2
RAP (UW)	5 (4 – 6)	3,0 (1.9 – 4)	-40%	0.08
IC (l/mn/m ²)	1.9 (1.6 – 2.2)	2.6 (2.3 – 3.2)	+36.8%	0.012
POD (mm Hg)	7 (3 – 17)	4.5 (1 – 7)	-35.7%	0.02
PAPd – Pcap (mm Hg)	6 (0 – 9)	3 (0 – 11)	-50%	-

Tableau 6 : Comparaison paramètres hémodynamiques à l'état basal et après tests de réversibilité à m0 dans le groupe traité.

	Etat basal Médiane (quartile 25 – 75)	Post test de réversibilité Médiane (quartile 25 – 75)	Pourcentage de variation	p
PAPs (mm Hg)	67 (57 – 74)	44.5 (35.25 – 49.5)	-33.6%	0.018
PAPd (mm Hg)	35 (31 – 45)	20 (18 – 24.5)	-42.8%	0.012
PAPm (mm Hg)	46 (42 – 54)	29.5 (25.25 – 33.25)	-35.8%	0.012
Pcap (mm Hg)	34 (29 – 40)	16.5 (10.75 – 20)	-51%	0.012
GTP (mm Hg)	14 (12 – 16)	13.5 (10 – 15.75)	-3.5%	0.83
RAP (UW)	3.7 (2.8 – 4.5)	2.7 (2.2 – 3.2)	-27%	0.07
IC (l/mn/m ²)	2.2 (1.8 – 2.6)	2.6 (2.2 – 3.5)	+18%	0.17
POD (mm Hg)	15 (9 – 19)	6 (4 – 8)	-60%	0.013
PAPd – Pcap (mm Hg)	1.5 (1 – 3.75)	6 (1 – 8.25)	+300%	-

Tableau 7 : Comparaison paramètres hémodynamiques à l'état basal et après tests de réversibilité à m3 dans le groupe traité.

	Réponse test de réversibilité m0 Moyenne, intervalle de confiance 95%	Réponse test de réversibilité m3 Moyenne, intervalle de confiance 95%	p
PAPs2-1 (mm Hg)	-40 [-45.5 ; -35.5]	-21 [-28.9 ; -13.1]	0.018
PAPm2-1 (mm Hg)	-15 [-20.1 ; -9.9]	-18 [-22.5 ; -13.5]	0.44
PAPd2-1 (mm Hg)	-13 [-18.1 ; -7.9]	-19 [-24.1 ; -13.9]	0.49

Pcap2-1 (mm Hg)	-12 [-17.1 ; -6.9]	-20 [-25.1 ; -14.9]	0.21
GTP2-1 (mm Hg)	-3 [-5.8 ; -0.2]	0 [-3.4 ; 3.4]	0.9
RP2-1 (UW)	-1,9 [-2.7 ; -1.1]	-0,5 [-0.9 ; -0.1]	0.09
DC2-1 (l/mn)	1,8 [1.2 ; 2.4]	1,0 [0 ; 2]	0.49
IC2-1 (l/mn/m ²)	0,87 [0.54 ; 1.2]	0,54 [0 ; 1.08]	0.49

Tableau 8 : comparaison de la réponse aux tests de réversibilité dans le groupe traité entre m0 et m3.

Légende : PAP2-1 : différence entre la PAP après et avant test de réversibilité

Paramètres hémodynamiques post tests de réversibilité												
Patient	PAPm (mm Hg)		Pcap (mm Hg)		GTP (mm Hg)		RAP (UW)		PAPd-Pcap (mm Hg)		IC (l/mn/m ²)	
	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3	m0	m3
001	24	25	19	16	5	20	0,8	3	0	9	3,1	3,47
002	23	18	7	10	16	15	4	3,3	5	8	2,25	2,6
003	36	18	24	17	12	14	1,9	1,8	0	1	3,25	3,96
004	44	26	19	25	25	9	4,7	2,2	17	1	2,7	2,2
005	19	23	11	17	8	13	0,8	2,9	0	6	4,9	2,3
006	24	19	8	13	16	13	3,6	2,5	11	6	2,4	2,8
007	35	-	24	-	11	-	2,2	-	1	-	2,5	-
008	27	16	9	6	18	16	3	6,1	-	10	3.3	1.42
009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
011	27	21	8	21	19	8	4,8	2,2	12	0	2,1	1,9
012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 9 : Comparaison des paramètres hémodynamiques à m0 et m3 après tests de réversibilité à l'échelle individuelle dans le groupe traité.

Légende : en rouge = patients présentant une HTP post-capillaire non réversible
en vert = patients dont l'HTP est devenu réversible à m3

	m0	m3
HTP réversible	7	11
HTP fixée	5	1

Tableau 10 : Evolution du caractère réversible ou fixé de l'HTP dans le groupe traité entre m0 et m3.

Patient	Durée tests réversibilité (heure)	
	m0	m3
001	9	10
002	2	3
003	9	4
004	26	24
005	4	3
006	2.5	8
007	4	0
008	11	7
009	-	-
010	-	-
011	24	12
012	-	?

Tableau 11 : Variation du temps nécessaire pour obtenir la réversibilité dans le groupe traité à m0 et m3 à l'échelle individuelle.

	Médiane, (quartile 25 – 75)		
	Groupe traité	Groupe témoin	p
PAPs (mm Hg)	61 (57 – 65)	54 (47 – 57)	0.04
PAPd (mm Hg)	32 (25 – 33)	34 (30 – 38)	0.28
PAPm (mm Hg)	43 (39 – 46)	42 (36 – 45)	0.64
Pcap (mm Hg)	26 (23 – 30)	27 (22 – 30)	0.66
GTP (mm Hg)	18 (14 – 21)	15 (13 – 16)	0.1
PAPd-Pcap (mm Hg)	6 (0 – 9)	6.5 (5 – 8)	-
RAP (UW)	5 (4 – 6)	4 (3 – 5)	0.21
IC (l/mn/m ²)	1.9 (1.6 – 2.2)	1.75 (1.6 – 2.2)	0.79
POD (mm Hg)	7 (3 – 17)	15 (9.5 17.5)	-

Tableau 12 : Comparaison des paramètres hémodynamiques à l'état basal dans les groupes traité et témoin à m0.

Légende de l'ensemble des tableaux :

PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique en mmHg, PAPd: pression artérielle pulmonaire diastolique, PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcap: Pression capillaire, GTP: gradient trans-pulmonaire, RAP: résistance artérielle pulmonaire, PAPd-Pcap: gradient entre la PAPd et la Pcap, IC: index cardiaque en L/min/m², POD: pression dans l'oreillette droite en mmHg, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche (mm), SOG : surface de l'oreillette gauche (cm²), E/e' : rapport entre l'onde E mitral et l'onde E de l'anneau mitral, insuffisance tricuspide, TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (mm), Sa : onde S tricuspidiennne (cm/s).

Titre de Thèse :

INTERET DU SILDENAFIL DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE AVANCÉE COMPLIQUÉE D'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE.

RÉSUMÉ

L'hypertension pulmonaire (HTP) post-capillaire est un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque avancée et prédictif de mortalité post-greffe cardiaque.

La place des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire est encore mal connue dans cette population mais les inhibiteurs de phosphodiesterase en modulant la voie de NO pourraient avoir un rôle intéressant.

Dans notre étude, nous avons étudié l'impact du sildénafil après trois mois de traitement sur l'hémodynamique pulmonaire, la fonction ventriculaire droite et l'évolution pré et post greffe.

Entre décembre 2008 et juin 2011, douze patients ont été inclus dans notre étude. On observe une baisse des résistances artérielles pulmonaires (RAP) de 26% ; du gradient trans-pulmonaire (GTP) de 22.2% et une augmentation de l'index cardiaque de 15.7% après trois mois de traitement. Parmi les patients présentant une HTP non réversible initialement, 80% ont évolué vers une HTP réversible à trois mois et 25% des patients présentant initialement une HTP réactive ont évolué vers une HTP passive. La fonction ventriculaire droite est stable après trois mois de traitement sur les paramètres échographiques étudiés.

Le sildénafil semble donc avoir un effet bénéfique sur l'hémodynamique pulmonaire en diminuant les RAP et le GTP et en majorant le débit cardiaque. Il semble améliorer la réponse aux tests de réversibilité et paraît donc intéressant pour optimiser les patients en attente de greffe cardiaque. Il pourrait être un traitement d'avenir de l'insuffisance cardiaque avancée compliquée d'HTP.

|||||||

MOTS-CLES

Hypertension artérielle pulmonaire

Insuffisance cardiaque systolique avancée

Sildénafil

Voie du NO

Transplantation cardiaque