

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 058

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES de cardiologie et maladies vasculaires

Par

Maxime LAMER

Né le 08 Juillet 1984 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 07 Octobre 2013

---

Application rétrospective d'un algorithme diagnostique  
d'interprétation des cathétérismes cardiaques droits  
dans une population âgée de plus de 70 ans : difficultés  
diagnostiques et de classification des hypertensions  
pulmonaires

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas PIRIOU

# Table des matières

<b>Liste des abréviations</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1. Définition de l'hypertension pulmonaire</b>	<b>7</b>
<b>2. Classification de Dana Point</b>	<b>8</b>
<b>3. Hypertension artérielle pulmonaire</b>	<b>8</b>
<b>4. HTP et cardiopathies gauches</b>	<b>9</b>
<b>a. Physiopathologie</b>	<b>9</b>
i. Forme passive	9
ii. Forme réactive	9
iii. Pathobiologie	10
1. Remodelage vasculaire	10
2. Dysfonction endothéliale	10
iv. Circulation pulmonaire	12
<b>b. Insuffisance cardiaque à FEVG préservée</b>	<b>12</b>
i. Définition	12
ii. Epidémiologie	13
iii. Caractéristiques cliniques	13
iv. Caractéristique échographiques	14
v. Traitement	14
<b>c. HTP et ICPEP</b>	<b>15</b>
i. Prévalence	15
ii. Clinique	15
iii. Echographie cardiaque	15
iv. Hémodynamique	16
v. Pronostic	17
<b>d. Traitements spécifiques de l'HTAP dans l'insuffisance cardiaque</b>	<b>17</b>
i. Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5	17
ii. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline	18
iii. Prostacycline	18
<b>e. Cathétérisme cardiaque droit</b>	<b>19</b>
i. Indications	19
ii. Matériel et voies d'abord	20
iii. Mesures	21
1. Pression OD	21
2. Pression VD	21
3. Pression AP	22
4. PAPO	23
5. Débit cardiaque	23
6. Résistances vasculaires pulmonaires	24
7. Gradient trans-pulmonaire et diastolo-pulmonaire	24

iv. Tests dynamiques	25
1. Remplissage vasculaire	25
2. Monoxyde d'azote	25
v. Erreurs de mesure	25
1. Générales	25
2. PAPO	25
<b>f. Problématique et hypothèse de travail</b>	<b>26</b>
<b>Méthode</b>	<b>28</b>
1. Concept de l'étude	28
2. Classification de l'HTP	28
3. Données cliniques, échographiques et hémodynamiques	28
4. Suivi des patients	29
5. Analyse statistique	29
<b>Résultats</b>	<b>30</b>
1. Classification de l'HTP	30
2. Mesures cliniques	31
3. Mesures hémodynamiques	31
a. Pressions	31
b. Gradients	33
i. GDP	33
ii. GTP	34
c. Résistances pulmonaires et débit cardiaque	35
d. Tests de remplissage	35
4. Mesures échographiques	35
a. Fonction diastolique	35
b. Valves gauches	35
c. Ventricule droit	35
d. Ventricule gauche	35
5. Suivi	36
a. Traitements spécifiques	36
b. Suivi clinique	37
c. Diagnostics	38
d. Patients sans traitement spécifique	39
<b>Discussion</b>	<b>40</b>
1. Pression artérielle pulmonaire d'occlusion	40
2. Gradient trans-pulmonaire et diastolo-pulmonaire	41
3. Autres paramètres hémodynamiques	43
4. Echographie cardiaque	43
5. Facteurs de risque d'HTP du groupe 2	45
6. Test de remplissage vasculaire	45

<b>7. HTP: une cible thérapeutique potentielle dans l'ICFEP</b>	<b>46</b>
<b>8. Perspectives</b>	<b>47</b>
<b>Limites</b>	<b>49</b>
<b>Conclusion</b>	<b>50</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>51</b>

## Liste des abréviations

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ALK1</b>	Activin receptor like kinase 1
<b>AP</b>	Artère pulmonaire
<b>BMPR2</b>	Bone morphogenetic protein receptor 2
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>DT2</b>	Diabète type 2
<b>ENG</b>	Endogline gene
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ET-1</b>	Endothéline 1
<b>FA</b>	Fibrillation atriale
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>GDP</b>	Gradient diastolo-pulmonaire
<b>GMP</b>	Guanosine monophosphate
<b>GMPc</b>	Guanosine monophosphate cyclique
<b>GTP</b>	Gradient trans-pulmonaire
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HTAP</b>	Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTP</b>	Hypertension pulmonaire
<b>HVG</b>	Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>ICFEP</b>	Insuffisance cardiaque à FEVG préservée
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IM</b>	Insuffisance mitrale
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IPDE-5</b>	Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5
<b>NHLBI</b>	National Heart Lung and Blood Institute

<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OD</b>	Oreillette droite
<b>OG</b>	Oreillette gauche
<b>PAPd</b>	Pression artérielle pulmonaire diastolique
<b>PAPm</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PAPO</b>	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
<b>PAPs</b>	Pression artérielle pulmonaire systolique
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PDE-5</b>	Phosphodiesterase de type 5
<b>PGI2</b>	Prostaglandine I2
<b>POD</b>	Pression oreillette droite
<b>PTDVD</b>	Pression télé-diastolique ventriculaire droite
<b>PTDVG</b>	Pression télé-diastolique ventriculaire gauche
<b>PVD</b>	Pression ventriculaire droite
<b>RA</b>	Rétrécissement aortique
<b>RVP</b>	Résistances vasculaires pulmonaires
<b>RVS</b>	Résistances vasculaires systémiques
<b>SIV</b>	Septum inter-ventriculaire
<b>SOR</b>	Surface d'orifice régurgitant
<b>TAPSE</b>	Tricuspid annular plane systolic expansion
<b>TEP</b>	Thrombo-endarterectomie pulmonaire
<b>UW</b>	Unité wood
<b>VD</b>	Ventricule droit
<b>VG</b>	Ventricule gauche
<b>WHO</b>	World Health Organization

# Introduction

## 1. Définition de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos<sup>1</sup>. Cette mesure est obtenue par cathétérisme cardiaque droit.

La PAPm chez les sujets sains est de  $14 \pm 3$  mmHg avec une limite supérieure à 20 mmHg<sup>1</sup>. La zone entre 21 et 24 mmHg n'est probablement pas normale mais sa signification reste incertaine<sup>2</sup>.

On distingue 2 entités (tableau 1)

- a. L'HTP pré-capillaire, définie par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure ou égale à 15 mmHg au repos. Ce groupe comprend notamment les hypertensions pulmonaires primitives (HTAP), celles liées aux pathologies pulmonaires ou aux causes thrombo-emboliques.
- b. L'HTP post-capillaire, définie par une PAPO supérieure à 15 mmHg, elle-même subdivisée en 2 groupes, HTP post-capillaire "passive" définie par un gradient trans-pulmonaire (GTP) inférieur ou égal à 12 mmHg et HTP post-capillaire "réactive" avec un GTP supérieur à 12 mmHg. Le GTP correspond à la différence entre la PAPm et la PAPO. Ce groupe correspond aux atteintes cardiaques gauches.

Definition	Characteristics	Clinical group(s) <sup>b</sup>
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP $\geq 25$ mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP $\geq 25$ mmHg PWP $\leq 15$ mmHg CO normal or reduced <sup>c</sup>	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP $\geq 25$ mmHg PWP $> 15$ mmHg CO normal or reduced <sup>c</sup>	2. PH due to left heart disease
Passive	TPG $\leq 12$ mmHg	
Reactive (out of proportion)	TPG $> 12$ mmHg	

<sup>a</sup>All values measured at rest.  
<sup>b</sup>According to Table 4.  
<sup>c</sup>High CO can be present in cases of hyperkinetic conditions such as systemic-to-pulmonary shunts (only in the pulmonary circulation), anaemia, hyperthyroidism, etc.  
CO = cardiac output; PAP = pulmonary arterial pressure; PH = pulmonary hypertension; PWP = pulmonary wedge pressure; TPG = transpulmonary pressure gradient (mean PAP – mean PWP).

**Tableau 1.** Définition hémodynamique de l'HTP, D'après Galiè et al, Eur Heart J, 2009

## 2. Classification de Dana Point

Le 4eme symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire en 2008 à Dana Point, Californie, a édité la dernière classification des HTP. On retrouve 5 groupes, décrits dans le tableau 2.

<p>1 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <p>1.1 Idiopathique (HTAPi)</p> <p>1.2 Héritaire</p> <p>1.2.1 Associée à une mutation BMPR2</p> <p>1.2.2 Associée à une mutation ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)</p> <p>1.2.3 Inconnue</p> <p>1.3 Induite par des drogues ou des médicaments</p> <p>1.4 Associée à :</p> <p>1.4.1 Connectivite (sclérodermie, CREST, etc.)</p> <p>1.4.2 Infection par le VIH</p> <p>1.4.3 Hypertension portale</p> <p>1.4.4 Cardiopathie congénitale</p> <p>1.4.5 Schistosomiase</p> <p>1.4.6 Anémie hémolytique chronique (thalassémie, drépanocytose)</p> <p>1.5 Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</p>	<p>3 Hypertension pulmonaire due à une pathologie pulmonaire ou une hypoxémie</p> <p>3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)</p> <p>3.2 Pneumopathie interstitielle</p> <p>3.3 Autres pathologies pulmonaires restrictives ou obstructives</p> <p>3.4 Pathologie du sommeil</p> <p>3.5 Hypoventilation alvéolaire</p> <p>3.6 Exposition chronique à l'altitude</p> <p>3.7 Anomalies du développement</p>
<p>1b Maladie veino-occlusive et/ou hémangiomasose capillaire pulmonaire</p>	<p>4 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (CTEPH)</p>
<p>2 Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche</p> <p>2.1 Dysfonction systolique</p> <p>2.2 Dysfonction diastolique</p> <p>2.3 Valvulopathie</p>	<p>5 Hypertension pulmonaire d'origine non déterminée et/ou multifactorielle</p> <p>5.1 Pathologie hématologique (maladie myéloproliférative, splénectomie, etc.)</p> <p>5.2 Pathologies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioliomyomatose, neurofibromatose, vasculite, etc.)</p> <p>5.3 Pathologie du métabolisme : maladie de stockage du glycogène, maladie de Gaucher, troubles thyroïdiens</p> <p>5.4 Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée</p>

**Tableau 2.** Classification diagnostique de l'HTP selon la conférence de Dana Point

## 3. Hypertension artérielle pulmonaire

L'HTAP est une maladie rare et grave. Sa prévalence en France est de 15 cas par million d'habitant et l'âge moyen de découverte est de 50 ans avec médiane de survie de 2,8 ans<sup>3,4</sup>. On note une augmentation du nombre de personnes âgés de plus de 70 ans qui présentent une HTAP dans les registres français et nord-américains<sup>3,5</sup>.

C'est une maladie des artères pulmonaires distales caractérisée par une prolifération et un remodelage vasculaire menant à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) puis à un tableau de défaillance ventriculaire droite et enfin le décès<sup>6</sup>.

Les 3 facteurs probablement communs aux différents types d'HTAP sont une vasoconstriction, un remodelage de la paroi artérielle et un phénomène de thrombose in situ. La dysfonction endothéliale semble jouer un rôle clé avec une dysrégulation de molécules vasoactives comme l'endothéline-1 (ET-1), le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline<sup>7</sup>.

Dans la dernière classification, on a vu apparaître dans les HTP du groupe 1, des formes héréditaires avec notamment les mutations BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2), ALK1 (Activin

receptor Like Kinase 1) gène endogline (ENG), ces 2 dernières étant souvent associées à la maladie de Rendu-Osler<sup>8</sup>.

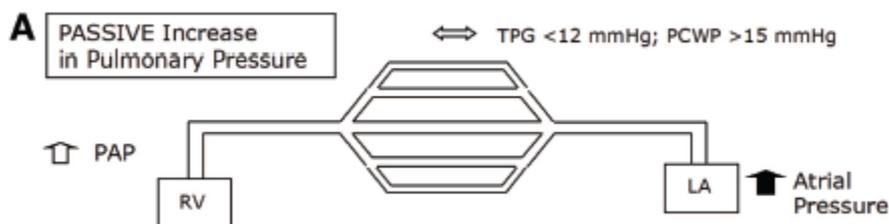
## 4. HTP et cardiopathies gauches

Il est primordial de distinguer l'HTAP, qui nécessite des traitements spécifiques en rapport avec la physiopathologie de la maladie de l'HTP post-capillaire qui est liée à une atteinte cardiaque gauche avec élévation des pressions dans l'oreillette gauche (POG). Les différentes causes étant la dysfonction systolique, les valvulopathies sévères et la dysfonction diastolique<sup>1</sup>.

### 1. Physiopathologie

#### a. Forme passive

La forme passive correspond à la transmission de l'augmentation des pressions hydrostatiques atriales gauches vers les veines pulmonaires puis les capillaires et finalement les artères pulmonaires. Cela se traduit par un GTP peu élevé (inférieur à 12 mmHg) et des RVP normales. On retrouve fréquemment cette forme dans les stades précoces d'insuffisance cardiaque<sup>9</sup>. Ce stade est en théorie complètement réversible si on diminue la pression au niveau du cœur gauche car il n'y a pas de remodelage vasculaire<sup>10</sup> (figure 1).

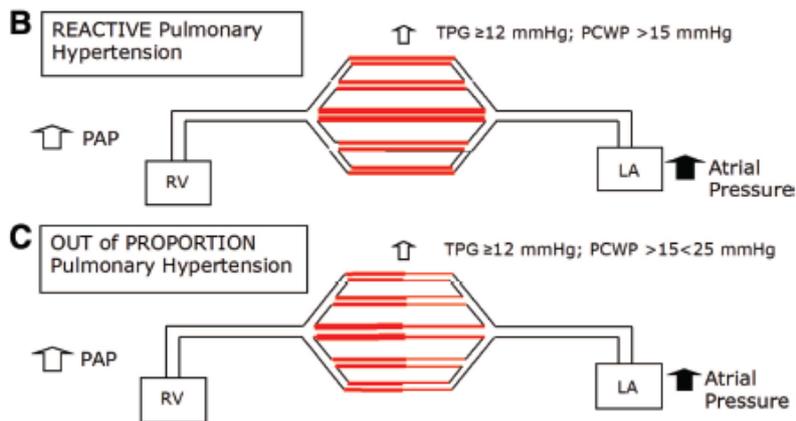


**Figure 1.** Elévation passive de la PAP en réponse à une élévation de la POG. D'après Guazzi et Borlaug, Circ, 2012

#### b. Forme réactive

La forme dite réactive (encore appelée mixte ou disproportionnée) intègre à la fois la composante passive associée à une composante réactive comprenant des anomalies structurelles et fonctionnelles de la vascularisation pulmonaire<sup>10</sup>. Cela se traduit par une élévation importante du GTP et des RVP. On distingue souvent une forme "réversible" et une forme "fixée" qui va dépendre de la réponse du GTP après instauration de traitements destinés à le faire diminuer.

L'HTP post-capillaire est dite disproportionnée lorsqu'on retrouve une élévation importante de la PAPm alors que la PAPO n'est que modérément élevée<sup>10</sup> (figure 2).



**Figure 2.** B. Elévation du GTP et de la PAPO. C. Elévation plus importante du GTP alors que la PAPO reste modérément élevée. D'après Guazzi et Borlaug, Circ, 2012

Le GTP est dépendant du débit cardiaque et de la PAPO. Le gradient diastolo-pulmonaire (GDP), différence entre PAPd et PAPO, est peu ou pas dépendant du débit cardiaque<sup>11</sup>. En 2010, Fiack et al ont montré que des patients avec dysfonction diastolique et HTP réactive, donc avec un GTP élevé, avaient majoritairement un GDP bas. Le seuil de 10 mm Hg était suggéré comme meilleur reflet du composant réactif pré-capillaire dans les HTP post-capillaires<sup>12</sup>.

Il semblerait ne pas exister de réel continuum entre les formes passives et réactives. En effet, l'HTP réactive serait plus fréquente chez les patients atteints de dysfonction cardiaque diastolique, suggérant l'existence de facteurs extérieurs favorisant cette forme particulière<sup>13</sup>.

## Pathobiologie

### i. Remodelage vasculaire

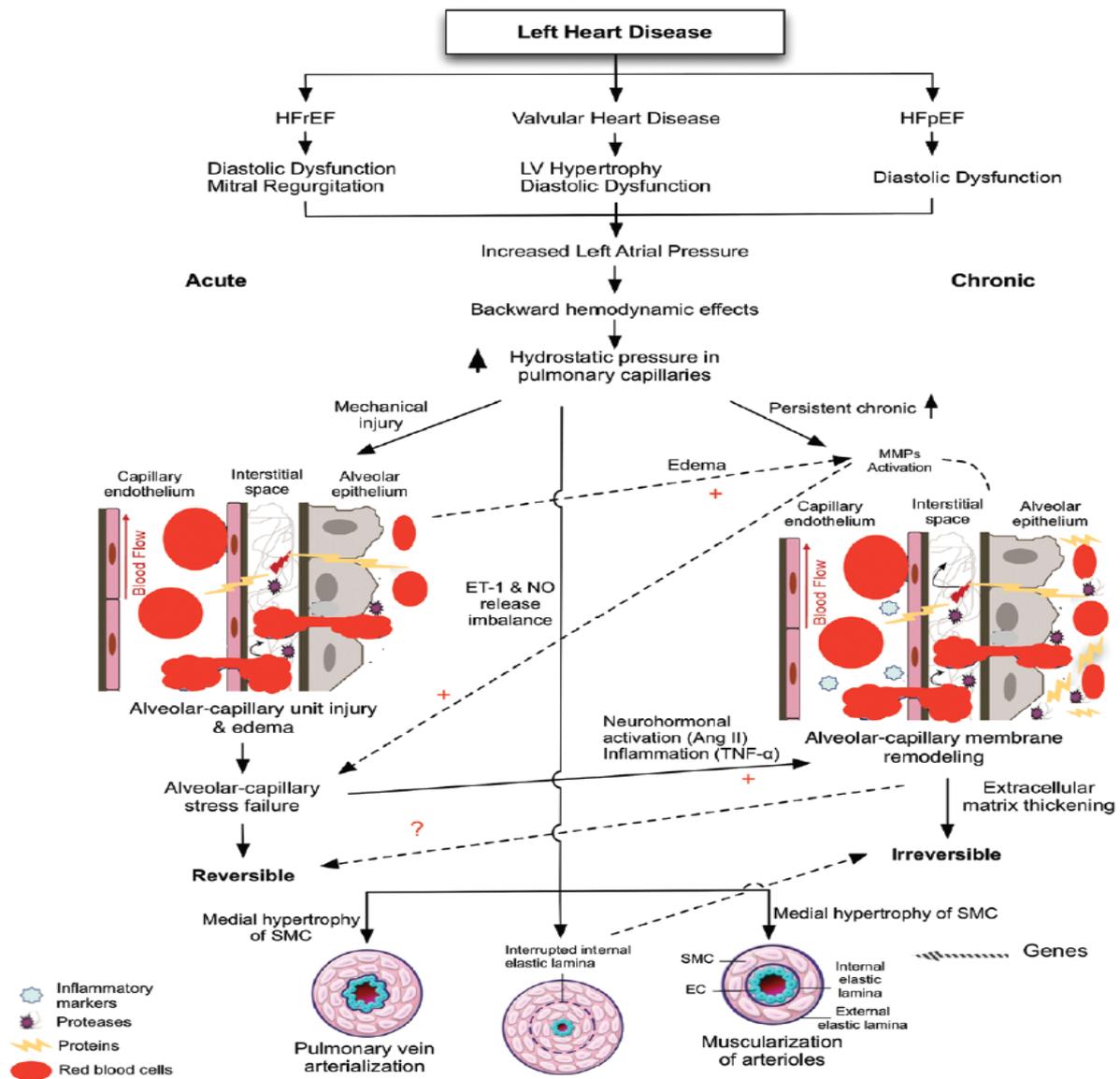
Les anomalies histologiques observées au niveau vasculaire pulmonaire dans les HTP du groupe 2 sont un élargissement et un épaississement des veines pulmonaires, dilatation des capillaires pulmonaires, œdème interstitiel et hémorragie alvéolaire<sup>14</sup>. Dans la forme réactive, l'atteinte prédominante est une hypertrophie de la média et une fibrose intimale des artères pulmonaires distales. Ces différentes atteintes menant à une augmentation de la rigidité artérielle<sup>15</sup>.

Il est important de noter que ce remodelage artériel pulmonaire est différent de celui décrit dans les HTP du groupe 1. En effet, on y retrouve aussi une hypertrophie de la média mais moins importante ainsi qu'une prolifération néo-intimale et des lésions plexiformes, non présentes dans les HTP du groupe 2<sup>16</sup>.

### ii. Dysfonction endothéliale

L'élévation de pression hydrostatique au niveau pulmonaire induit une fragilisation de la barrière alvéolo-capillaire<sup>17</sup>. Lorsque ce phénomène est chronique, cela déclenche un processus menant à

une accumulation de collagène IV dans la matrice extra-cellulaire qui va induire des modifications au niveau fonctionnel et structurel de la vascularisation pulmonaire<sup>18,19</sup>. L'endothélium vasculaire est au cœur de ce processus<sup>20</sup> (figure 3).



**Figure 3.** Physiopathologie des HTP du groupe 2. La dysfonction diastolique induit une élévation de pression hydrostatique dans les capillaires pulmonaires. A la phase aiguë, l'hyperpression endommage la barrière alvéolo-capillaire avec relargage de protéines dans la lumière alvéolaire. Cela entraîne l'activation de métalloprotéases dégradant la matrice extra-cellulaire (MEC) et altérant les membranes des cellules endothéliales. A la phase chronique, on retrouve un épaissement de la MEC part dépôt de collagène IV, une production locale de facteurs pro-inflammatoires, une hypertrophie des cellules musculaires lisses de la média et une fibrose intimale. La balance NO/ET-1 est également altérée. D'après Georgiopolou et al, Circ Heart Fail, 2013

Le tonus vasculaire est principalement basé sur la balance entre le NO, favorisant la vasodilatation et l'ET-1, favorisant la vasoconstriction en agissant sur les cellules musculaires lisses. Le contrôle du

tonus vasculaire est médié par l'endothélium vasculaire. La dysfonction endothéliale se traduit ici par des anomalies de la balance NO/ET-1<sup>21</sup>.

Le signal menant à ces anomalies est donc en partie composé du niveau et de la durée d'élévation de pression pulmonaire. Cependant, la réponse à l'élévation de pression est variable chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, certains patients développent plus volontiers une HTP réactive<sup>22</sup>. Ceci suggère l'existence d'autres facteurs, génétiques et/ou environnementaux.

### c. Circulation pulmonaire

La circulation pulmonaire est très différente de la circulation systémique tant sur le plan anatomique qu'hémodynamique. C'est un système à basse pression où les résistances vasculaires sont 10 fois moins élevées car on trouve 10 fois plus de vaisseaux dans le lit pulmonaire. La compliance artérielle est donc répartie uniformément dans les poumons.

La relation liant les RVP à la compliance artérielle forme une hyperbole. On voit donc qu'une importante baisse de compliance n'entraîne qu'une faible élévation des RVP (figure 5).

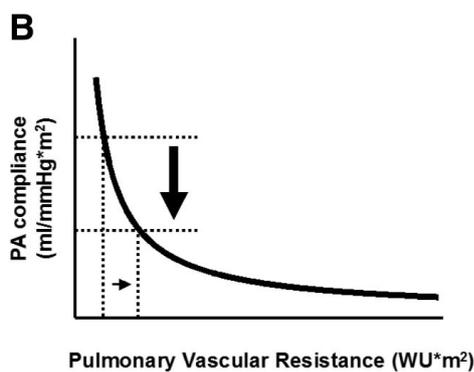


Figure 4. Relation entre compliance et résistance artérielle pulmonaire. D'après Guazzi et Borlaug, Circ, 2012

On sait également que la pression dans l'OG contribue quasiment pour moitié à la PAPm<sup>10</sup>. La normalisation de cette pression est donc un objectif primordial dans les HTP du groupe 2.

## 2. Insuffisance cardiaque à FEVG préservée

### a. Définition

Cette forme est définie selon les critères émis par l'European Society of Cardiology en 2012. On retrouve l'association de signes fonctionnels et symptômes d'insuffisance cardiaque, une FEVG normale ou modérément altérée et des signes d'atteinte du cœur gauche comme une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), une dilatation de l'OG et/ou une dysfonction diastolique (tableau 3).

The diagnosis of HF-PEF requires four conditions to be satisfied:
1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF
3. Normal or only mildly reduced LVEF and LV not dilated
4. Relevant structural heart disease (LV hypertrophy/LA enlargement) and/or diastolic dysfunction (see Section 4.1.2)

Tableau 3. Critères diagnostiques de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (ICFEP). ESC Guidelines 2012

### b. Epidémiologie

Actuellement, l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (ICFEP) représente la moitié des formes d'insuffisance cardiaque<sup>23</sup>. La prévalence de cette forme augmente de 1 % par an depuis 20 ans (figure 5) et on estime qu'elle représentera la forme majoritaire d'insuffisance cardiaque dans les années à venir<sup>24,25</sup>.

Par ailleurs on sait maintenant que la diastole ou remplissage ventriculaire n'est pas la seule en cause. Des études ont montré une dysfonction de la contraction longitudinale du VG en systole<sup>26,27</sup>.

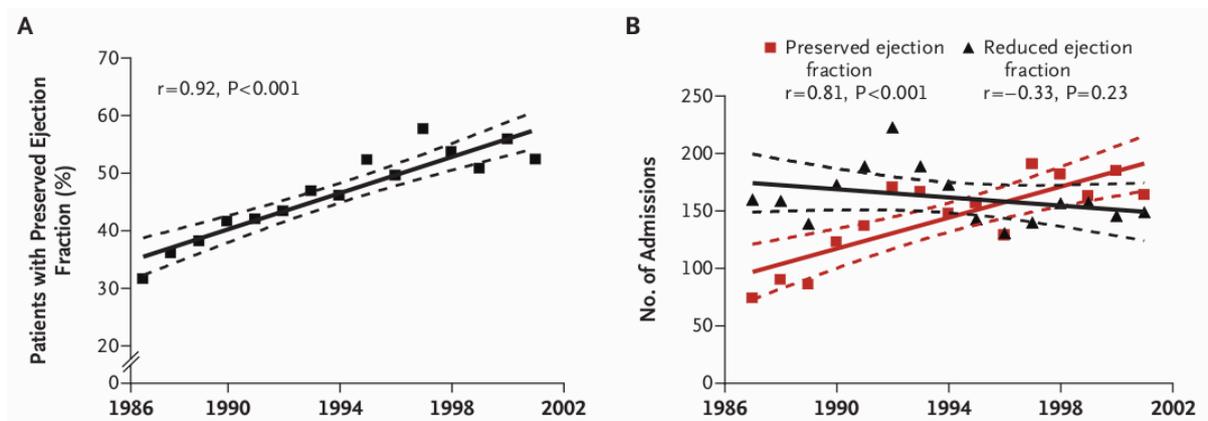


Figure 5. A. Evolution du pourcentage de patients avec une fraction d'éjection préservée parmi les patients admis pour insuffisance cardiaque ; B. Evolution du nombre d'admissions de malades pour insuffisance cardiaque par année et pour chacune des formes de la maladie. Les lignes pleines sont les droites de régression et les lignes pointillées les intervalles de confiance à 95%. D'après Owan et al. NEJM 2006

### c. Caractéristiques cliniques

Les patients présentant une dysfonction diastolique ont des caractéristiques cliniques communes. Il s'agit le plus souvent de femmes ménopausées, âgées de plus de 63 ans selon les études. Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés sont l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2, des antécédents de coronaropathie et de fibrillation atriale (FA)<sup>23,25,28</sup>.

#### d. Caractéristiques échographiques

De la même manière, on retrouve des caractéristiques échocardiographiques communes avec une dilatation de l'oreillette gauche à plus de 40 ml/m<sup>2</sup>, une HVG, des modifications du flux trans-mitral, du flux veineux pulmonaire et du Doppler tissulaire avec élévation du rapport E/Ea au-delà de 15, témoignant de pressions de remplissage élevées<sup>23</sup>.

En 2007, Paulus et al introduisent l'intérêt du cathétérisme cardiaque, associé à l'écho-Doppler, dans le diagnostic de l'ICFEP (figure 6).

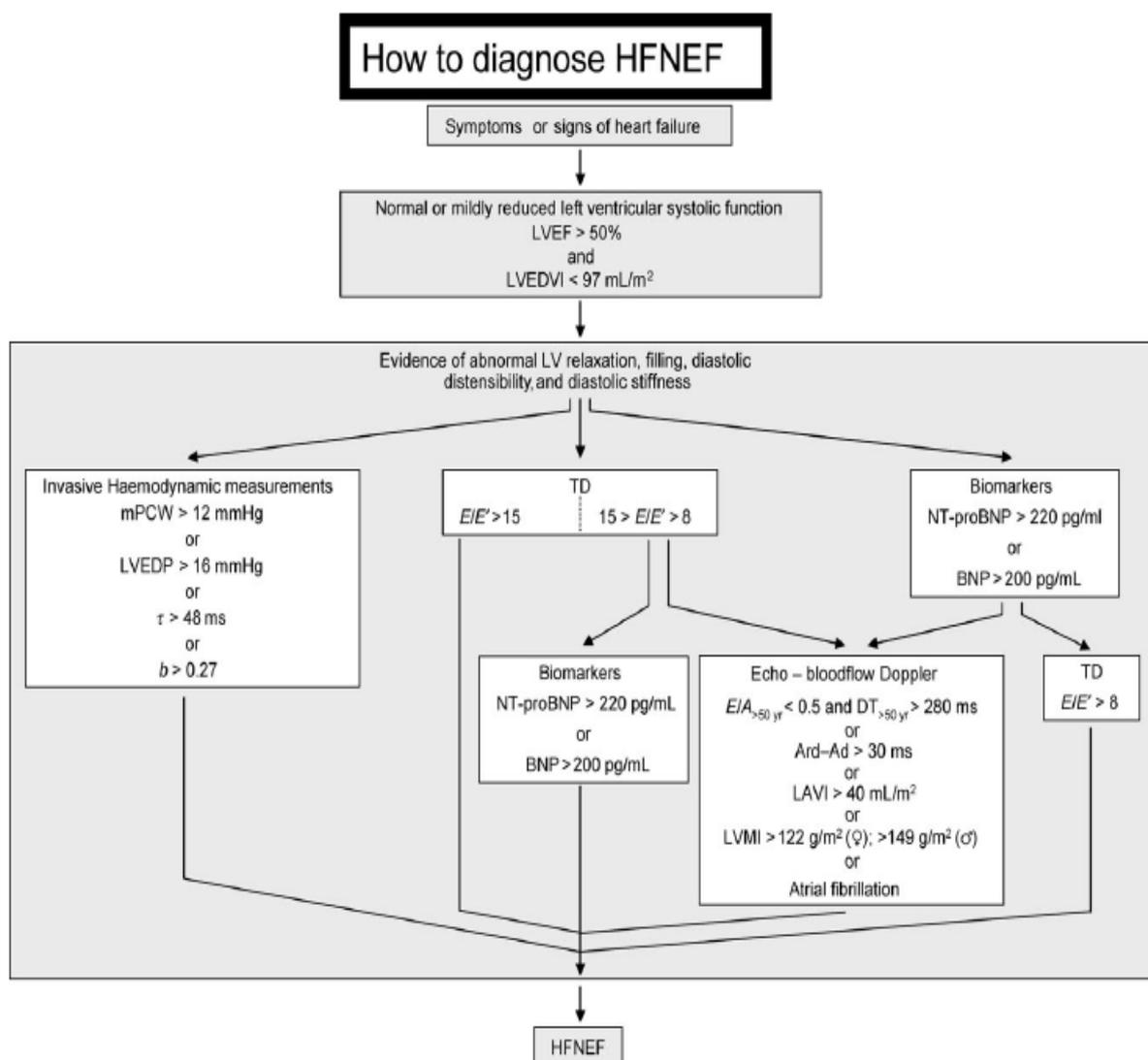


Figure 6. "Comment diagnostiquer l'ICFEP" intérêt du cathétérisme cardiaque. D'après Paulus et al, Eur Heart J, 2007

#### e. Traitement

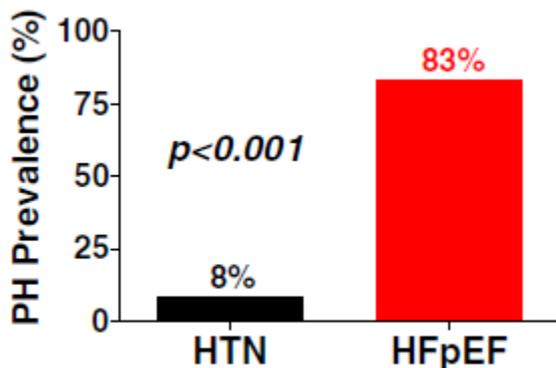
Comme dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, le contrôle optimal de la volémie est primordial pour diminuer ou amender les symptômes congestifs. Aucun des traitements spécifiques de

l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, anti-aldostérone, anti-angiotensine) n'a pu montrer une réduction de morbidité ou mortalité<sup>29</sup>.

### 3. HTP et ICFEP

#### a. Prévalence

L'HTP est probablement très fréquente dans l'ICFEP mais les données épidémiologiques sont encore faibles. En 2010, Leung et al<sup>30</sup> retrouvaient la présence d'une HTP, objectivée par cathétérisme chez plus de la moitié des patients qui avaient une élévation de la pression télé-diastolique du VG (PTDVG) et une FEVG préservée. Dans une autre série, de 244 patients<sup>13</sup>, Lam et al ont même rapporté la présence d'HTP, en se basant sur une mesure Doppler de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS), chez plus de 80 % des patients (figure 7).



**Figure 7.** Prévalence de l'HTP chez des patients ICFEP (HFpEF) versus hypertension sans insuffisance cardiaque (HTN) évaluée en écho-Doppler. D'après Lam et al, JACC, 2009.

#### b. Clinique

Les patients porteurs d'une ICFEP associée à une HTP ont des caractéristiques cliniques similaires mais elles sembleraient plus fréquentes que dans l'ICFEP seule<sup>31</sup>. Ce sont tous les facteurs de risque de dysfonction diastolique à savoir, une HTA, obésité, diabète de type 2, coronaropathie et FA.

Lam et al<sup>13</sup> retrouvaient une différence significative entre ICFEP avec et sans HTP concernant l'âge et la pression artérielle systolique (PAS) qui étaient plus élevés dans le groupe avec HTP. Thenappan et<sup>31</sup> al ont montré une prédominance de femme chez les patients ICFEP-HTP.

#### c. Echographie cardiaque

Dans ces 2 mêmes études, les analyses en écho-Doppler cardiaque ont mis en évidence la présence d'une dilatation de l'oreillette gauche et d'un rapport E/Ea significativement augmenté dans le groupe HTP + ICFEP par rapport aux hypertendus seuls. L'oreillette droite était également plus

dilatée dans ce groupe mais moins fréquemment que dans l'HTP pré-capillaire. Elles ne retrouvaient pas de différence concernant l'épaisseur du septum inter-ventriculaire (SIV) ou la FEVG. Il n'y avait pas de données concernant les paramètres du VD ou le flux trans-mitral.

#### d. Hémodynamique

Thenappan et al ont pu comparer les caractéristiques hémodynamiques des patients avec ICFEP seule versus ICFEP avec HTP versus HTAP.

On retrouve notamment un GTP plus bas que dans l'HTAP mais plus élevé que dans l'ICFEP seule, suggérant une participation pré-capillaire. La PAPO et la POD sont aussi plus élevées. La PAPm est plus sévère dans le groupe HTP-ICFEP que dans ICFEP seule. On note 3 profils hémodynamiques différents (tableau 4).

Hemodynamic Characteristics	HFpEF (n=45)	PAH (n=522)	PH-HFpEF (n=100)	P Value
Aortic systolic pressure, mm Hg	145±29	127±23	147±33†	<0.001
Aortic diastolic pressure, mm Hg	68±10	74±13	74±15*	0.59
LV end-diastolic pressure, mm Hg	21±8	10±8	21±6†	<0.001
PCWP, mm Hg	20±9	9±4	23±7†	<0.001
Mean right atrial pressure, mm Hg‡	12 (7–16)	9 (5–14)	15 (10–19)†*	<0.0001
Mean PA pressure, mm Hg	28±9	52±13	49±13*	<0.001
Cardiac output, l/min	5.3±1.8	4.1±1.6	5±2†	<0.0001
PA oxygen saturation, %	68±6	59±11	60±11*	<0.001
Transpulmonary gradient, mm Hg	8±3	43±12	26±11*†	<0.001
PVR, Woods unit§	1.6 (1.3–2.0)	10.9 (7.4–15.7)	4.8 (3–8.4)*†	<0.001

HFpEF indicates left-side heart failure with preserved ejection fraction without pulmonary vascular disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH-HFpEF, pulmonary hypertension because of pulmonary vascular disease associated with left-side heart failure and preserved ejection fraction; LV, left ventricle; RV, right ventricle; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PA, pulmonary artery; PVR, pulmonary vascular resistance.

Data presented as mean±SD otherwise specified.

\* $P < 0.05$  vs HFpEF group; † $P < 0.05$  vs PAH group; ‡ $P < 0.05$  against PH-HFpEF using the Bonferroni post hoc test or  $\chi^2$  test for categorical variable.

§Values expressed as median (interquartile range).

**Tableau 4.** Caractéristiques hémodynamiques ajustées à l'âge et au sexe pour chaque groupe ICFEP seule, ICFEP et HTP, HTAP. D'après Thenappan et al, Circ Heart Fail, 2011.

Il ressort de cette étude, l'identification de facteurs cliniques, échographiques et hémodynamiques permettant de différencier ces 3 formes (tableau 5).

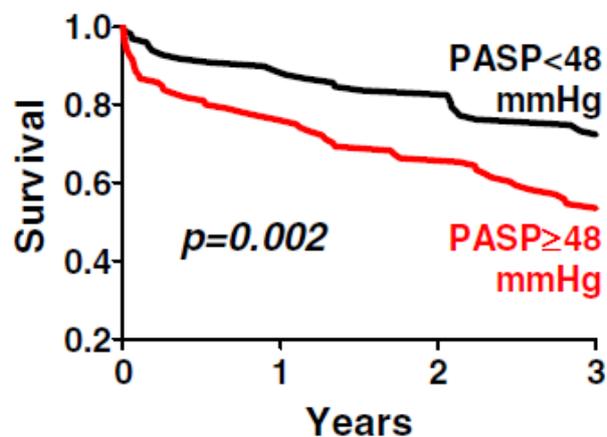
Characteristics	HFpEF	PAH	PH-HFpEF
Age	Older	Younger	Older
Comorbidities	Frequent	Rare	More frequent
Right atrial enlargement	Absent	More frequent	Less frequent
Left atrial enlargement	Frequent	Absent	Frequent
Aortic systolic pressure	Elevated	Normal	Elevated
Mean right atrial pressure	Normal	Normal-High	High
Cardiac output	Normal	Low	Normal
Pulmonary vascular resistance	Normal	Markedly elevated	Moderately elevated

Comorbidities include hypertension, diabetes mellitus, obesity, and coronary artery disease. PAH indicate mean pulmonary artery pressure; PH-HFpEF, pulmonary hypertension because of pulmonary vascular disease associated with heart failure and preserved ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction without pulmonary vascular disease.

**Tableau 5.** Paramètres distinguant les 3 groupes ICPEP seule, ICPEP et HTP, HTAP. D'après Thenappan et al, Circ Heart Fail, 2011

### e. Pronostic

La présence d'une HTP est un facteur pronostic majeur dans l'ICPEP. La mortalité est corrélée d'une part à la présence ou non de l'HTP mais aussi à sa sévérité<sup>13</sup> (figure 8).



**Figure 8.** Courbes de survie à 3 ans en Kaplan-Meier chez des patients ICPEP avec ou sans HTP évaluée sur la base de la PAPS en écho-Doppler. D'après Lam et al, JACC, 2009.

## 4. Traitements spécifiques de l'HTAP dans l'insuffisance cardiaque

### a. Inhibiteurs des phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5)

La phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) est une enzyme qui dégrade le GMPc en GMP. Les IPDE-5 vont donc permettre l'accumulation de GMPc en bloquant sa dégradation et ainsi favoriser une

vasodilatation de par son implication dans la voie du NO (figure 9). Il posséderait également un effet anti-prolifératif<sup>32</sup>. Le principal médicament sur le marché est le sildénafil.

Une étude<sup>33</sup> de 2011 portant sur 44 patients HTP-ICFEP et comparant le sildénafil à un placebo a pu montrer une diminution de la PAPm, de la POD et une amélioration de la fonction VD dans le groupe sildenafil mais sans amélioration fonctionnelle des patients.

### **b. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline**

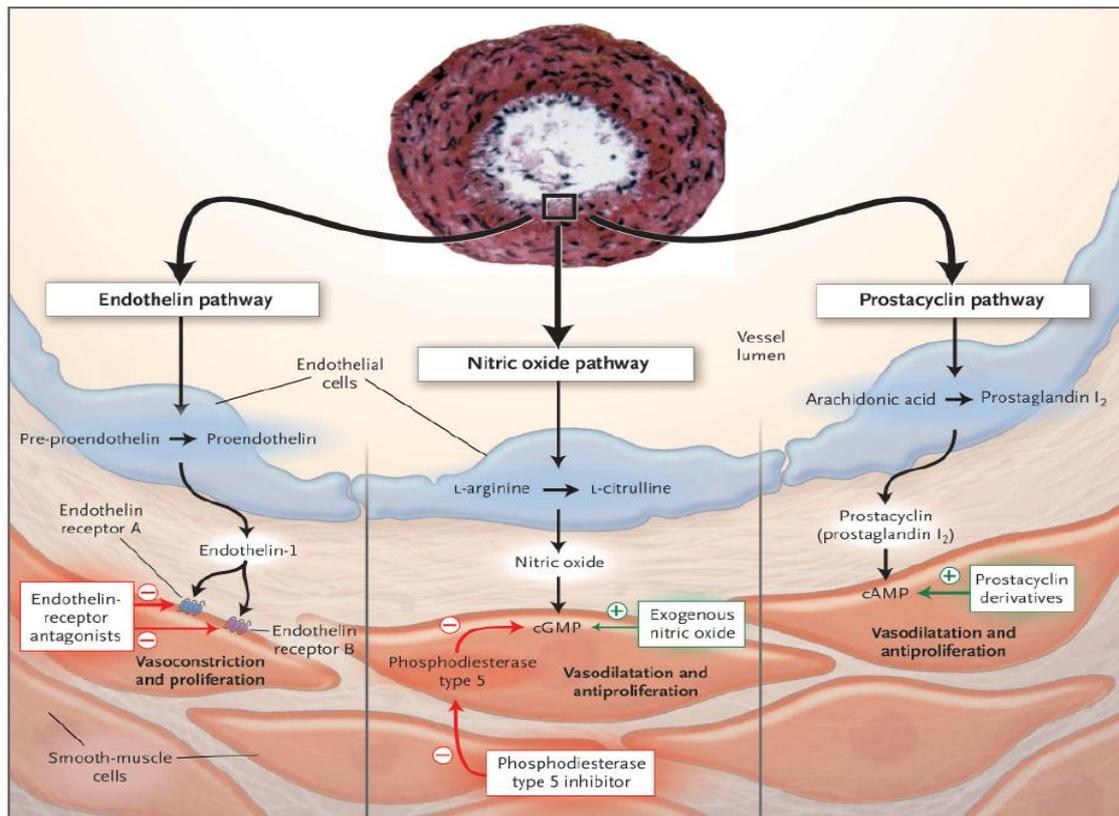
L'endothéline est une protéine synthétisée par l'endothélium vasculaire. L'endothéline 1 (ET-1) est l'isoforme agissant sur les récepteurs ETA et ETB, situés à la surface des cellules musculaires lisses. Elle possède un puissant effet vasoconstricteur et augmente la prolifération cellulaire. Son rôle est primordial dans le maintien du tonus vasculaire basal (figure 9). Le chef de file des anti-endothélines est le bosentan.

Plusieurs études menées essentiellement dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée n'ont pu montrer d'efficacité<sup>34</sup> en terme de mortalité et de symptômes, voire ont montré des effets délétères avec aggravation précoce de l'insuffisance cardiaque<sup>35</sup>.

### **c. Prostacycline**

La prostacycline ou prostaglandine I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) est une molécule à effet vasodilatateur via la voie de l'AMPc (figure 9). Le principal médicament sur le marché est l'époprosténol.

L'étude FIRST<sup>36</sup> (Flolan International Randomized Survival Trial) regroupant des patients avec insuffisance cardiaque à FEVG altérée a montré une augmentation de la mortalité chez les patients traités par époprosténol. Il n'existe aucune étude portant sur l'HTP dans l'ICFEP.



**Figure 9.** Cibles des thérapeutiques spécifiques dans l'HTAP. D'après Humbert et al, NEJM, 2004

Les médicaments spécifiques de l'HTAP, très chers et à délivrance uniquement hospitalière n'ont donc pour l'instant aucune place dans le traitement de l'HTP avec insuffisance cardiaque quelle que soit la FEVG. Ils peuvent même s'avérer délétères.

## 5. Cathétérisme cardiaque droit

### a. Indications

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen indispensable au diagnostic de l'HTP. Hormis la suspicion d'une HTP, les principales indications générales sont la surveillance d'un état de choc, le bilan d'une dyspnée ou d'une insuffisance cardiaque droite inexpliquée, le bilan pré-transplantation cardiaque.

Cette technique permet la mesure des pressions dans l'oreillette droite, le ventricule droit (PVD), l'artère pulmonaire moyenne, systolique, diastolique et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion.

## b. Matériel et voies d'abord

On utilise un cathéter de Swan-Ganz, en matière plastique radio-opaque, permettant sa montée sous scopie. Son extrémité distale est munie d'un ballonnet en latex et d'un capteur de température (figure 10).

La sonde présente 3 lumières (parfois 4) : une distale, une proximale et celle permettant de gonfler le ballonnet.

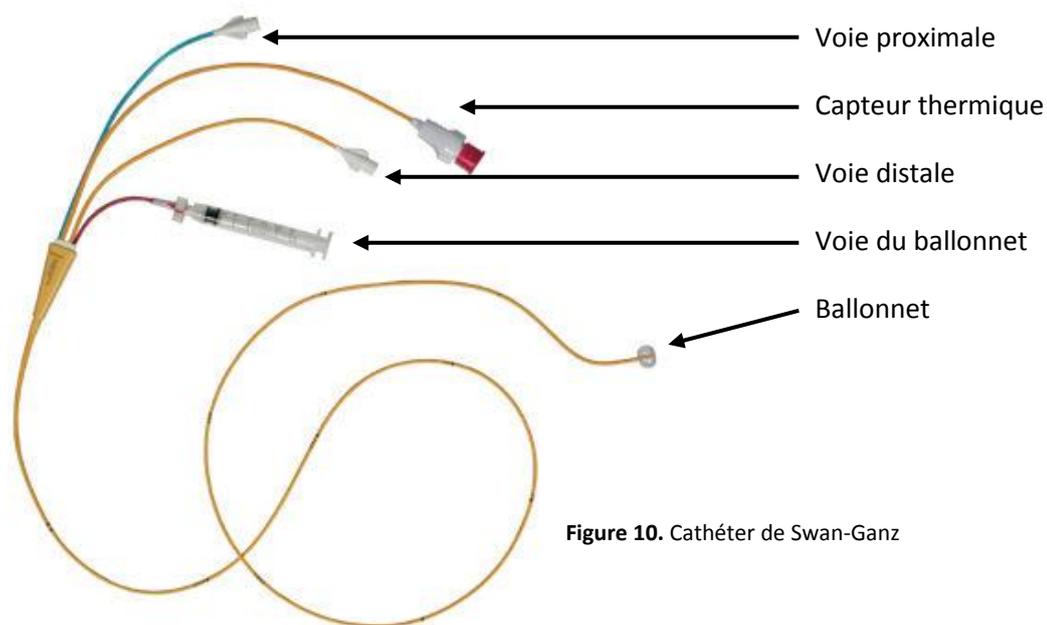
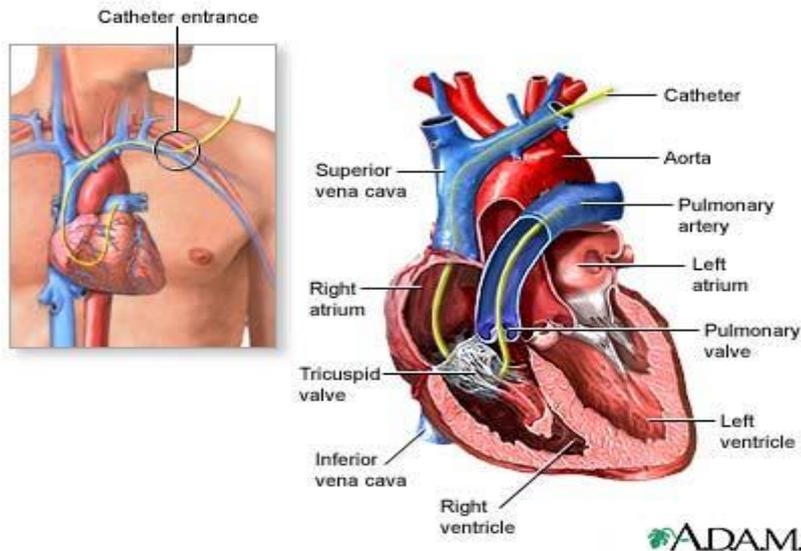


Figure 10. Cathéter de Swan-Ganz

Les abords possibles sont les voies veineuses jugulaires, sous-clavières ou fémorales, après anesthésie locale à la Xylocaïne. La sonde est montée via un introducteur ou désilet dont le diamètre est habituellement de 7 french (2,31 mm).

La pose s'effectue systématiquement en milieu stérile.

La montée s'effectue la plupart du temps sous scopie avec le ballonnet gonflé pour éviter les traumatismes, le but étant d'atteindre une des artères pulmonaires (figure 11).



**Figure 11.** Position de la sonde dans l'AP. D'après ADAM

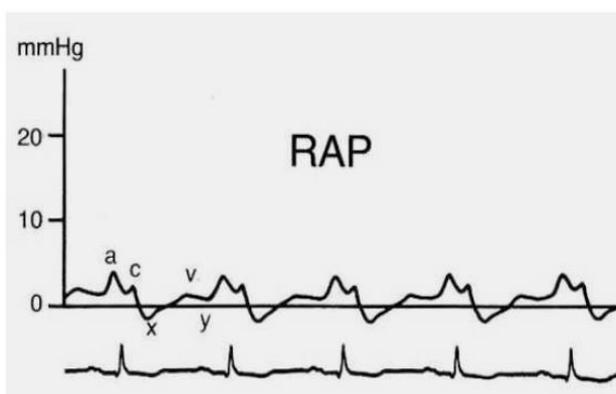
### c. Mesures

#### i. Pression OD

Le tracé auriculaire normal est composé de plusieurs phases. L'onde A, correspondant à la contraction atriale. L'onde C correspond à la montée du plancher de la valve tricuspide secondaire à la contraction isovolumétrique du ventricule droit. L'onde V correspond au remplissage atrial (figure 12).

Le tracé typique est donc polyphasique avec une onde A supérieure à l'onde V.

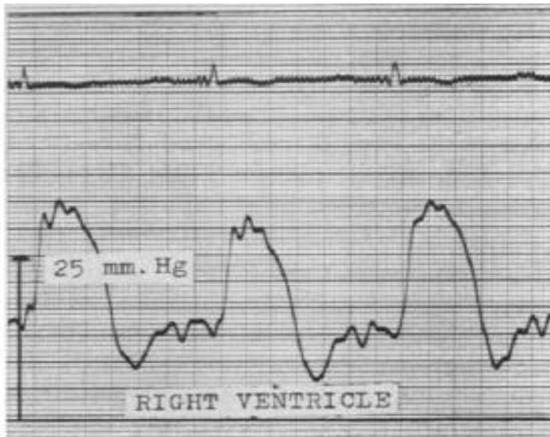
La valeur normale se situe entre 0 et 5 mmHg.



**Figure 12.** Courbe de pression OD

#### ii. Pression VD

Le tracé ventriculaire normal est classiquement monophasique. Les principaux repères sont la pression proto-diastolique VD, pression télé-diastolique VD (PTDVD) et PVD systolique (figure 13).

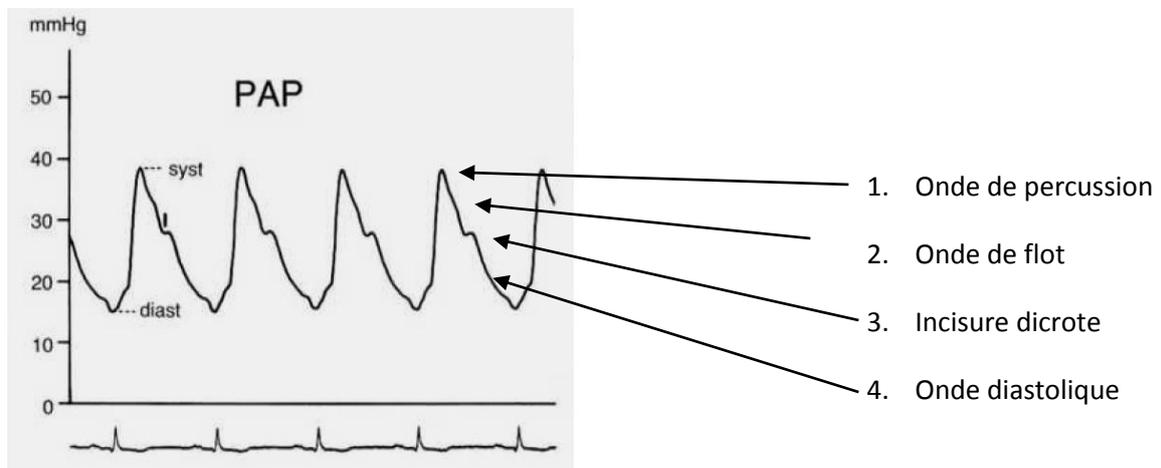


**Figure 13.** Courbe de pression VD

Les valeurs normales sont de 25 mmHg pour la PVD systolique et 4 mmHg pour la PTDVD.

### iii. Pression AP

La courbe de pression artérielle pulmonaire se compose de 4 phases qui suivent l'onde de montée de pression (figure 14).



**Figure 14.** Courbe de pression AP

Les valeurs normales se situent autour de 15 mmHg pour la PAPm [9-19], 25 mmHg pour la PAPS [15-30] et 9 mmHg pour la PAPD [4-12].

#### iv. Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO)

La PAPO, sensée refléter la pression régnant dans l'oreillette gauche, est obtenue en gonflant le ballonnet dans l'artère pulmonaire, obstruant totalement cette dernière. Elle est également appelée pression capillaire (figure 15).

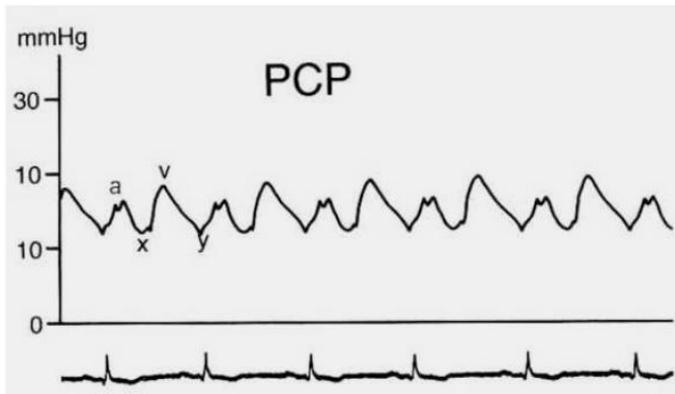


Figure 15. Courbe de PAPO

On retrouve le même tracé polyphasique puisqu'il s'agit du reflet d'un tracé auriculaire gauche avec cette fois une onde V supérieure à l'onde A.

Il est indispensable d'obtenir une bonne courbe de PAPO car de cette valeur dépend la classification pré ou post-capillaire selon Dana Point.

#### v. Débit cardiaque

La mesure du débit cardiaque s'effectue de façon indirecte, le plus souvent par la méthode de thermodilution, qui repose sur le principe de conservation de l'énergie thermique.

Après injection d'un bolus de 10 mL d'une solution glucosée froide, une thermistance située à l'extrémité distale du cathéter enregistre les variations de température qui via l'équation de Stewart-Hamilton permet le calcul du débit cardiaque (figure 16).

$$DC = [(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K] / [\int \Delta T_b \cdot dt] \quad (1)$$

$T_b$ : Température sanguine avant injection du bolus froid  
 $T_i$ : Température de la solution injectée (injection)  
 $V_i$ : Volume injecté  
 $\int \Delta T_b \cdot dt$ : Surface sous la courbe de thermodilution  
 $K$ : Constante de correction qui se compose des poids et des chaleurs spécifiques du sang et de l'injection

Figure 16. Equation de Stewart-Hamilton

C'est la méthode de référence mais elle présente une variabilité dépendant de plusieurs facteurs notamment la vitesse d'injection. Il est donc nécessaire d'effectuer plusieurs mesures et de les moyenner.

L'index cardiaque correspond au débit cardiaque indexé à la surface corporelle. Ses valeurs normales sont entre 2,5 et 3,5 L/min/m<sup>2</sup>.

## vi. Résistances vasculaires pulmonaires

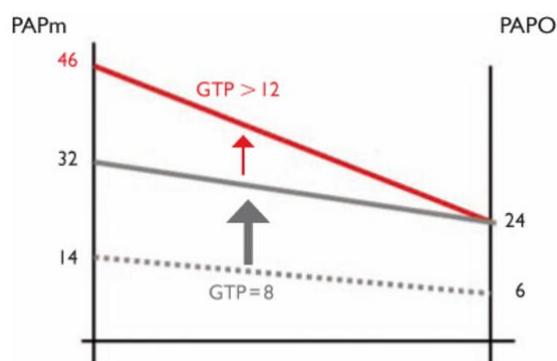
Elles sont calculées via l'équation:

$$RVP = \frac{(PAPm - PAPO)}{\text{Débit cardiaque}}$$

Elles sont exprimées en Unités Wood (UW) et la valeur normale est inférieure à 3 UW. Il est important de préciser qu'elles ne rentrent pas dans la définition de l'HTP.

## vii. Gradient trans-pulmonaire et diastolo-pulmonaire

Le gradient trans-pulmonaire est donc la différence entre la PAPm et la PAPO. Ce gradient représente le composant pré-capillaire dans les HTP du groupe 2. En effet, lorsqu'il est inférieur à 12 mmHg, on parle d'HTP passive car le composant pré-capillaire est faible ou inexistant. Quand il dépasse 12 mmHg, on parle d'HTP réactive car l'élévation de la PAPm est disproportionnée par rapport à l'élévation des pressions dans le cœur gauche, laissant sous-entendre un remodelage vasculaire (figure 17).



**Figure 17.** Ligne pointillée: absence d'HTP, GTP normal. Ligne grise. HTP post-capillaire passive. Ligne rouge: HTP post-capillaire réactive.

La présence d'un GTP élevé est corrélée à une surmortalité chez les insuffisants cardiaques ayant une FEVG altérée<sup>37</sup>. Il est par ailleurs très dépendant de la volémie et peut donc être mal interprété en condition de charge élevée.

Le gradient diastolo-pulmonaire est la différence entre la PAPd et la PAPO. Il présente l'avantage d'être moins dépendant du débit cardiaque que le GTP car la PAPd n'est pas dépendante de ce débit. Elle est également bien corrélée avec la PAPO, le débit cardiaque et la volémie<sup>11</sup>.

## **d. Tests dynamiques**

### **i. Remplissage vasculaire**

Actuellement, le remplissage vasculaire est souvent proposé pour ne pas méconnaître une insuffisance cardiaque à FEVG préservée lorsque la PAPO est faiblement élevée et qu'il existe des facteurs de risque d'HTP du groupe 2<sup>38</sup>.

Il n'y a cependant aucune standardisation du test de remplissage, qu'il s'agisse du type de soluté, du volume injecté et de la vitesse d'injection.

Actuellement, les critères de positivité du test sont une augmentation d'au moins 5 mmHg de la PAPO, qui doit dépasser 15 mmHg. La PAPm et la PAPD doivent augmenter en proportion<sup>39</sup>.

### **ii. Monoxyde d'azote**

Un test de réversibilité de l'HTP doit être effectué en cas d'HTP pré-capillaire (grade IC). Le NO inhalé est préféré (grade IIaC) aux autres molécules comme l'époprosténol ou l'adénosine (grade IIbC)<sup>1</sup>.

Son importance est pronostique car une réversibilité de l'HTAP prédit une survie de 95 % à 5 ans<sup>40</sup>.

Les critères de positivité sont une diminution de la PAPm d'au moins 10 mmHg pour atteindre la valeur de 40 mmHg au maximum, sans diminution du débit cardiaque<sup>1</sup>.

## **e. Erreurs de mesure**

### **i. Générales**

Il y a plusieurs paramètres techniques à respecter pour pouvoir interpréter les différentes mesures. Tout d'abord, le niveau du zéro est primordial et on doit pouvoir prouver qu'il était correct au moment de la mesure. Il doit se situer au milieu du thorax. Des erreurs de calibration des appareils de mesure ou de purge du système peuvent aussi entraîner des erreurs.

La volémie est également un piège. Une hypervolémie augmentera la PAPO, la PAPm, la PAPs, le GTP et la POD. Il faut donc s'assurer d'avoir une volémie optimisée avant de conclure.

### **ii. PAPO**

La mesure de la PAPO est celle qui est le plus sujette aux erreurs et aux difficultés d'interprétation. La plupart du temps, elle a une très bonne corrélation avec la POG lorsque la PAP est normale. La corrélation entre les 2 est moins bonne dès que la PAP augmente<sup>41</sup>.

Soto et al<sup>42</sup> avaient évalué la capacité de la PAPO à refléter la PTDVG chez des patients ayant eu à la fois un cathétérisme cardiaque droit et gauche dans le cadre d'une suspicion d'HTP. Il est apparu que 37 % des patients auraient été classés HTP pré-capillaire sur la base de la PAPO alors que la PTDVG

était élevée. Plus récemment, Halpern et Taichman<sup>43</sup>, dans une très large population retrouvaient même une erreur de classification dans 50 % des cas en se basant uniquement sur la PAPO.

## **6. Problématique et hypothèse de travail**

Actuellement, on constate une augmentation du nombre de personnes âgées de plus de 70 ans dans les registres français et nord-américains d'HTAP. Ces registres recensent les HTAP de type pré-capillaire.

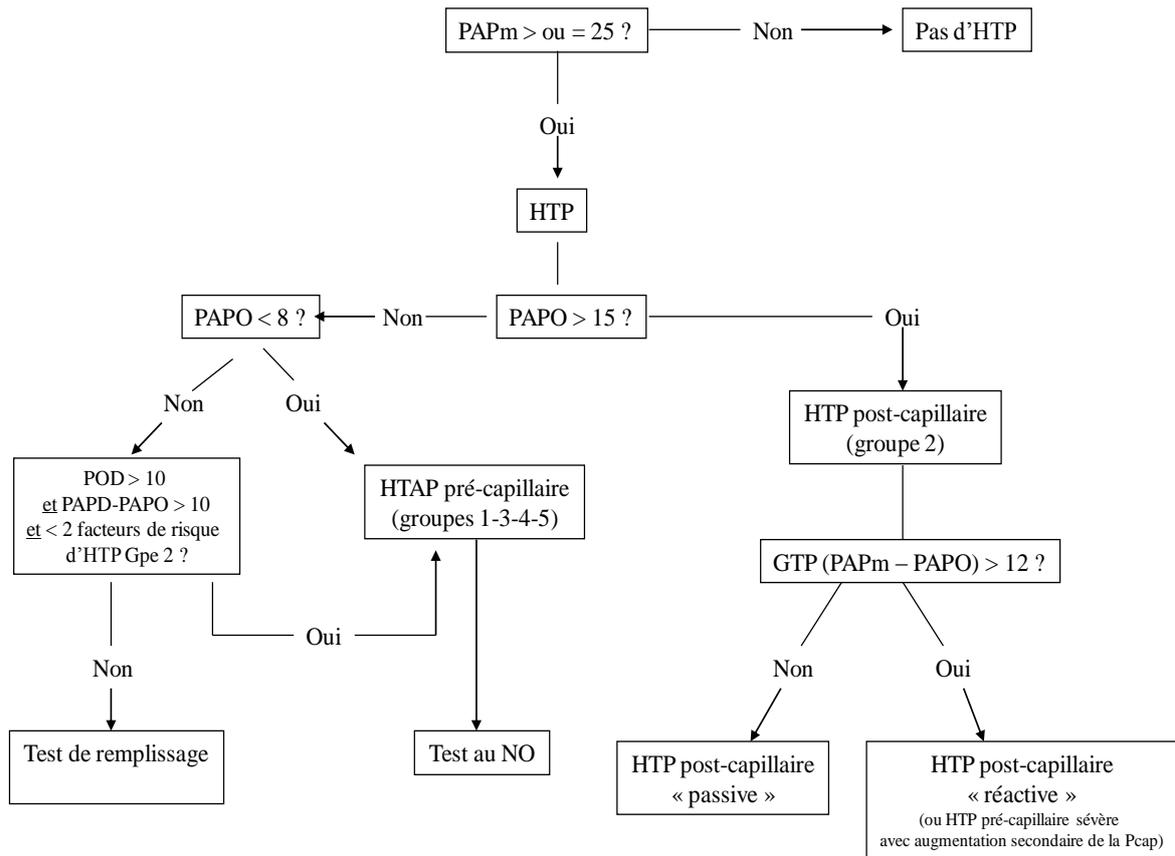
On constate également une augmentation constante de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée et nous avons vu que la présence d'une HTP y est fréquente.

Le cathétérisme cardiaque droit, indispensable au diagnostic, présente une limite importante qui est l'évaluation correcte de la PAPO, qui a tendance à sous-estimer la PTDVG. On peut donc facilement commettre des erreurs de classification entre HTP pré et post-capillaire.

Par ailleurs, les thérapeutiques entre ces 2 entités diffèrent du tout au tout et prescrire un médicament spécifique de l'HTAP chez un insuffisant cardiaque peut être dangereux.

Nous avons émis l'hypothèse que chez les personnes âgées, dans certains cas, la dysfonction diastolique est au premier plan et que les critères actuels de Dana Point sont insuffisants pour discerner l'HTP pré et post-capillaire. Nous avons proposé un algorithme d'interprétation des cathétérismes droits, faisant intervenir des paramètres hémodynamiques et cliniques complémentaires (figure 18).

Cet algorithme a été appliqué rétrospectivement sur des cathétérismes droits réalisés chez des personnes âgées de plus de 70 ans, au diagnostic d'HTAP pré-capillaire selon la classification de Dana Point. Nous avons ainsi étudié les différences cliniques, échographiques et hémodynamiques entre les patients concordants avec cette classification et ceux discordants.



**Figure 18.** Algorithme diagnostique utilisé dans le service d'hémodynamique du CHU de Nantes lors du cathétérisme cardiaque droit

# Méthode

## 1. Concept de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle au CHU de Nantes, entre janvier 2008 et Décembre 2011.

Parmi tous les patients qui ont eu un cathétérisme cardiaque droit seul ou droit et gauche, ont été inclus ceux qui étaient âgés d'au moins 70 ans et qui étaient étiquetés HTAP selon la classification actuelle de Dana Point avec une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg et une PAPO inférieure ou égale à 15 mm Hg.

Nous avons exclus les patients ayant une FEVG inférieure à 40 %, une valvulopathie gauche cotée au moins stade III ou une infiltration cardiaque confirmée par diagnostic histologique (type amylose ou sarcoïdose). La présence d'un shunt intra-cardiaque était également un critère d'exclusion.

## 2. Classification de l'HTP

Pour chaque patient, l'algorithme diagnostique a été appliqué a posteriori. Nous avons ainsi établi 2 groupes, le groupe C qui correspond aux patients chez qui l'algorithme était concordant avec la classification de Dana Point et le groupe D, correspondant aux patients chez qui l'algorithme orientait vers un test de remplissage vasculaire, soit le groupe discordant.

La réalisation et le résultat des tests de remplissages étaient collectés.

## 3. Données cliniques, échographiques et hémodynamiques

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données cliniques suivantes: âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), l'existence d'une hypertension artérielle définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg ou pression artérielle diastolique supérieur à 90 mm Hg, d'un diabète de type 2, d'une fibrillation atriale et d'une coronaropathie qui était définie par un antécédent d'infarctus du myocarde ou une sténose coronaire d'au moins 50 % ou un test d'effort localisateur positif, type scintigraphie myocardique ou échographie cardiaque de stress.

Les données échographiques recueillies étaient les suivantes: FEVG, onde E, onde A, rapport E/A, rapport E/Ea, surface de l'oreillette gauche, taille du SIV, présence ou non d'un septum paradoxal, présence ou non d'une insuffisance mitrale de grade I ou II, présence ou non d'un rétrécissement aortique peu ou modérément serré et le cas échéant, la mesure de la surface fonctionnelle et du gradient moyen trans-aortique. Pour l'étude du ventricule droit, nous avons recueilli la mesure du TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Expansion), l'onde S à l'anneau tricuspide, la surface de l'oreillette droite, le diamètre de l'anneau tricuspide en diastole, le grade de l'insuffisance tricuspide ainsi que le rapport VD/VG.

Les données hémodynamiques ont été collectées sur la base du compte-rendu du premier cathétérisme cardiaque droit, et comprenaient: la PAPm, la PAPS, la PAPd, la PAPO, le GTP, le GDP, la POD, l'index cardiaque et les RVP.

Le délai maximum entre la réalisation de l'échographie et du cathétérisme droit était de 6 semaines.

Pour chaque groupe, nous avons indiqué les patients ayant reçu au moins un médicament spécifique de l'HTAP, le type de traitement ainsi que l'évolution clinique sous traitement, basée sur la classification de la NYHA (New York Heart Association).

#### **4. Suivi des patients**

L'analyse de l'évolution clinique est basée sur les données recueillies dans le dossier du patient lors d'une consultation de suivi à 1 an, qu'il y ait eu ou non introduction d'un traitement spécifique de l'HTAP.

#### **5. Analyse statistique**

Les données continues sont exprimées en moyenne ( $\pm$  écart-type) et les données nominales en N (%). Les variables continues ont été analysées avec le test t de Student et les variables nominales par le test du chi 2 ou le test exact de Fisher. Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel GraphPad Prism version 5.00 pour Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).

## Résultats

Entre Janvier 2008 et Décembre 2011, 1922 cathétérismes cardiaque droit ou droit et gauche simultanés ont été effectués au CHU de Nantes dans le service d'Hémodynamique.

654 patients (34 %) étaient âgés d'au moins 70 ans au moment de l'examen. Parmi ceux-là, nous avons pu inclure 72 patients qui satisfaisaient les critères de sélection. La PTDVG n'était mesurée chez aucun patient ayant eu un cathétérisme gauche couplé au cathétérisme droit.

### 1. Classification de l'HTP

Selon l'algorithme diagnostique, 32 patients (44,4 %) étaient considérés comme concordant avec la classification de Dana Point. Chez 40 patients (55,6 %), on s'orientait vers le test de remplissage vasculaire.

Le tableau 5 montre la classification en fonction des différents critères cliniques et hémodynamiques selon l'algorithme diagnostique.

Groupe C	Groupe D
N = 32	N= 40
PAP0 < 8: 31 (96,9 %)	Critères cliniques isolés : 10 (25 %) <ul style="list-style-type: none"><li>- 5 FRC : 3 (33 %)</li><li>- 4 FRC : 2 (22 %)</li><li>- 3 FRC : 2 (22 %)</li><li>- 2 FRC : 3 (33 %)</li></ul>
GDP et POD > 10 mmHg: 1 (3,1 %)	Critères hémodynamiques isolés : 7 (17,5 %) <ul style="list-style-type: none"><li>- POD: 4 (57 %)</li><li>- GDP: 1 (14 %)</li><li>- POD et GDP: 2 (29 %)</li></ul>
	Combinaison des 2 critères : 23 (57,5 %)

**Tableau 5.** Classification des HTP selon les critères cliniques et hémodynamiques. FRC = Facteur de Risque Clinique.

La majorité des patients étaient classés groupe D sur la base d'au moins 1 critère hémodynamique et 1 critère clinique, 10 patients avec 1 critère clinique seul et 7 patients avec un critère hémodynamique seul.

Lorsqu'on utilise 3 facteurs de risque clinique plutôt que 2, on retrouve 35 patients (48,6 %) dans le groupe C et 37 patients (51,4 %) dans le groupe D.

## 2. Mesures cliniques

Dans le groupe C, on retrouvait autant d'hommes que de femmes et les patients étaient âgés de 75,6 ans en moyenne. Dans le groupe D, il y avait une prédominance de femmes et les patients étaient âgés de 74,4 ans en moyenne. Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes (tableau 6).

	Groupe C (n= 32)	Groupe D (n= 40)	p
Age	75,6 [± 3,66]	74,4 [± 3,74]	0,18
Ratio H/F	1	0,67	0,47
IMC	24 [± 4,9]	27,3 [± 5,6]	0,013*
HTA (%)	50	72,5	0,085
DT2 (%)	15,6	27,5	0,26
Coronaropathie (%)	12,5	27,5	0,15
FA (%)	3,1	20	0,037*

Tableau 6. Caractéristiques cliniques des 2 groupes. DT2 = Diabète Type 2. \*= p< 0,05

Concernant les facteurs de risque clinique d'HTP du groupe 2, les patients du groupe D présentaient plus d'HTA, de diabète de type 2, d'obésité, de coronaropathie et de fibrillation atriale. Les différences étaient significatives pour l'IMC et la FA.

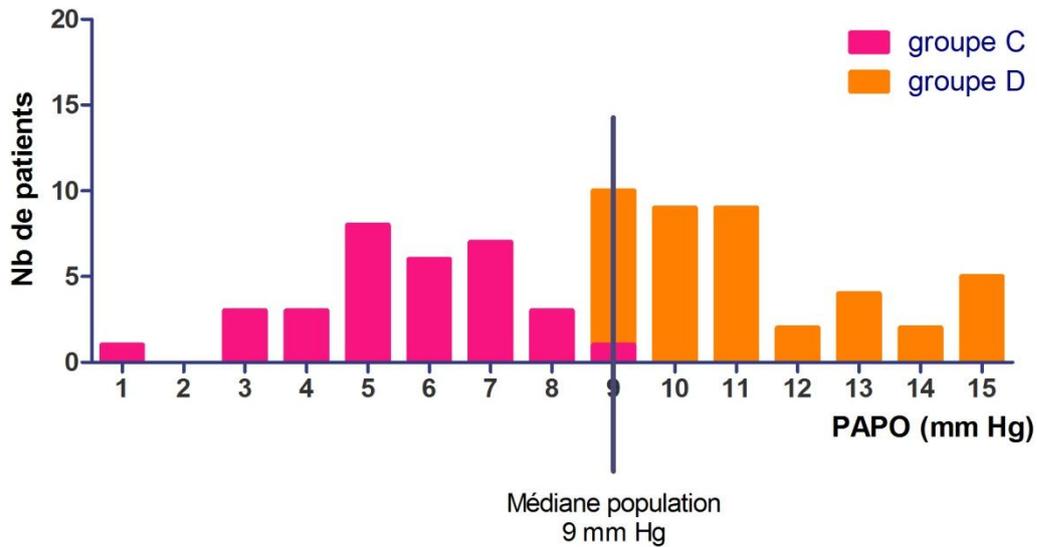
La présence d'au moins 2 critères du syndrome métabolique parmi HTA, DT2 ou obésité était notée chez 16 patients du groupe D (40 %) contre 5 patients du groupe C (15 %).

Toutes les données cliniques étaient disponibles chez 100 % des patients.

## 3. Mesures hémodynamiques

### a. Pressions

En cathétérisme cardiaque droit, On retrouvait une PAPO significativement plus élevée dans le groupe D. La médiane de l'ensemble de la population était de 9 mm Hg. En prenant cette limite, on retrouvait une valeur prédictive positive (VPP) d'HTP post-capillaire et une spécificité de 100 %. La valeur prédictive négative (VPN) était de 78 % et la sensibilité de 77,5 % (figure 19).



**Figure 19.** Valeurs du GDP sur l'ensemble de la population

Les patients du groupe D présentaient des HTP plus sévères avec des valeurs de PAPm significativement augmentées par rapport au groupe C de même que la PAPd. La PAPs était également plus élevée dans le groupe D (tableau 7).

Les valeurs médianes de PAPm, PAPs et PAPd étaient respectivement de 32,5 mm Hg [29; 39,5], 55 mmHg [46,5; 70,75] et 20,5 mmHg [16; 23,75] dans le groupe C contre 37,5 mm Hg [29; 47,75], 66 mmHg [48; 75] et 22,5 mm Hg [17; 30,75] dans le groupe D.

La POD moyenne était statistiquement supérieure dans le groupe D mais restait inférieure à 10 mm Hg dans les 2 groupes. Les médianes étaient de 4 mm Hg [2; 8,5] et 7 mm Hg [5; 11] dans les groupes C et D.

	Groupe C	Groupe D	p
PAPm (mm Hg)	34,3 [± 7,1]	39,8 [± 12,9]	0,037*
PAPs (mm Hg)	59,5 [± 17]	65,1 [± 19,5]	0,203
PAPd (mm Hg)	20 [± 4,6]	25,8 [± 11,1]	0,007*
PAPO (mm Hg)	5,6 [± 1,7]	11,2 [± 2,1]	< 0.0001*
GTP (mm Hg)	27,9 [± 7,9]	28,3 [± 13,5]	0,902
GDP (mm Hg)	14,3 [± 4,5]	14,5 [± 11,4]	0,935
POD (mm Hg)	4,8 [± 3,6]	7,7 [± 4,3]	0,0031*
RAP (UW)	7,5 [± 2,4]	8,3 [± 12,2]	0,738
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3 [± 0,45]	2,6 [± 0,9]	0,056

Tableau 7. Paramètres hémodynamiques dans chaque groupe. Valeurs en moyenne ± écart-type. \*= p< 0,05

## b. Gradients

### i. GDP

Concernant le GDP, on note une moyenne similaire dans les 2 groupes mais une disparité importante autour de la moyenne comme en témoigne l'écart-type. Sur la figure 20, on peut voir une répartition différente des valeurs du GDP entre les 2 groupes. Pour le groupe D, on retrouve 18 patients avec un GDP compris entre 0 et 10 mm Hg et 22 patients entre 10 et 45 mm Hg. Le groupe C comprend seulement 4 patients avec GDP inférieur à 10 mm Hg. La médiane de la population générale est de 12 mm Hg.

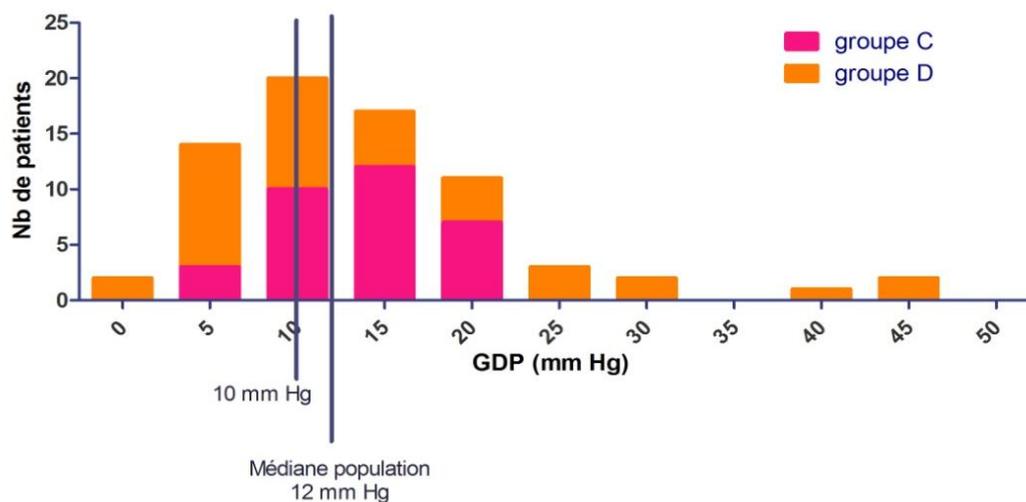


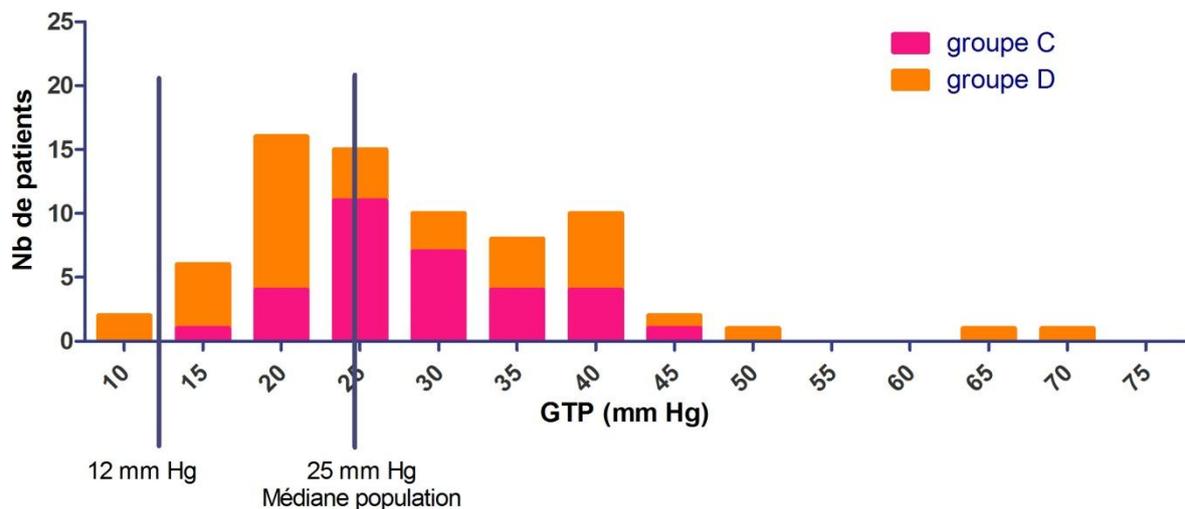
Figure 20. Valeurs du GDP sur l'ensemble de la population.

En partant de l'hypothèse que le groupe D ne comprend que des HTP post-capillaires, nous avons calculé des VPP et VPN d'HTP pré-capillaire lorsque le GDP était supérieur à 10 mm Hg. On obtient ainsi une VPP de 53 % et une VPN de 82 %. La sensibilité était de 86 % et la spécificité de 45 %. Lorsqu'on utilise la médiane de la population comme valeur limite, on retrouve une VPP à 52,7 %, une VPN à 65,7 %, une sensibilité à 61 % et une spécificité de 57,5 %.

## ii. GTP

De la même manière, on ne notait pas de différences significatives sur les valeurs moyennes du GTP. On remarquait tout de même des valeurs médianes plus élevées dans le groupe C que dans le groupe D avec respectivement 27,5 mm Hg [23; 34,5] et 24 mm Hg [19; 37,75]. Les répartitions des valeurs du GTP sont similaires à celles observées pour le GDP (figure 20).

Par ailleurs, sur l'ensemble de la population, 1 seul patient avait un GTP strictement inférieur à 12 mm Hg et seulement 2 avaient un GTP inférieur à 15 mm Hg (figure 21).



**Figure 21.** Valeurs du GTP sur l'ensemble de la population.

En prenant comme critère d'HTP pré-capillaire un GTP supérieur à 12 mm Hg, on retrouvait une VPN et une sensibilité de 100 %. La VPP et la spécificité étaient respectivement de 45 % et 5 %. Lorsqu'on effectuait les mêmes calculs avec la médiane de la population (25 mm Hg), on retrouvait une VPP à 52,7 %, une VPN à 64 %, une sensibilité à 59 %, une spécificité à 57,3 %.

### **c. Résistances artérielles pulmonaires et débit cardiaque**

On retrouvait des valeurs moyennes de RAP et d'IC discrètement supérieures dans le groupe D bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les 2 groupes.

### **d. Tests de remplissage**

Sur 72 patients, 20 tests de remplissage vasculaire par 500 ml de gélatine fluide sur 5 minutes, ont été réalisés (28 %), 10 dans le groupe C (31 %) et 10 dans le groupe D (25 %).

On retrouvait dans le groupe C, 1 seul test positif (10 %) contre 6 dans le groupe D (60 %). Parmi ces 6 patients, 2 ont reçu un traitement spécifique. Le diagnostic d'ICFEP a été posé chez les 4 autres.

## **4. Mesures échographiques**

### **a. Fonction diastolique**

Sur l'analyse échocardiographique, on retrouve une onde E et un rapport E/A significativement augmentés dans le groupe D. En revanche, l'onde A, la dilatation de l'OG et le rapport E/Ea sont comparables. On peut tout de même noter la prédominance de ces éléments dans ce groupe par rapport au groupe C.

### **b. Valves gauches**

De façon intéressante, la présence d'une fuite mitrale minime à modérée est significativement plus fréquente dans le groupe D. La présence d'un rétrécissement aortique (RA) peu ou modérément serré est également plus importante mais sans différence significative.

### **c. Ventricule droit**

On ne retrouve pas de différences significatives concernant les paramètres du VD. On notait une fonction VD globalement conservée avec un TAPSE et des valeurs de Doppler tissulaire à l'anneau tricuspide normales, une dilatation de l'anneau tricuspide et une augmentation du rapport VD/VG dans les 2 groupes. L'OD est également dilatée et ce paramètre est un peu plus fréquemment retrouvé dans le groupe D.

### **d. Ventricule gauche**

La FEVG était normale et comparable dans les groupes ainsi que l'épaisseur du SIV en diastole. La présence d'un septum paradoxal était un peu plus fréquente dans le groupe D.

Les données échographiques sont résumées dans le tableau 8.

	Groupe C	Groupe D	p
<b>FEVG (%)</b>	63 [± 8] (31/32)	62[± 7,8] (40/40)	0,68
<b>Onde E (m/s)</b>	0,58[± 0,19] (24/32)	0,84[± 0,38] (34/40)	0,0033*
<b>Onde A (m/s)</b>	0,88 [± 0,17] (23/32)	0,91[± 0,3] (33/40)	0,77
<b>E/A</b>	0,64[± 0,23] (23/32)	1,13[± 0,98] (33/40)	0,02*
<b>E/Ea</b>	8,7 [± 2,8] (7/32)	10,6[± 6,7] (18/40)	0,49
<b>OG dilatée</b>	39 % (9/23)	46 % (16/35)	0,78
<b>SIVd (mm)</b>	9,7 [± 1,9] (28/32)	10,4[± 2,1] (35/40)	0,152
<b>SIV paradoxal</b>	38 % (10/26)	42 % (16/38)	0,80
<b>IM (≤ 2/4)</b>	27 % (8/30)	52 % (21/40)	0,049*
<b>RA (peu ou modérément serré)</b>	7 % (2/29)	23 % (9/39)	0,1
<b>TAPSE (mm)</b>	18,9 [± 4,5] (23/32)	17,6 [± 4,1] (29/40)	0,29
<b>Onde S (cm/s)</b>	11,7 [± 3,3] (19/32)	12,7 [± 4,1] (24/40)	0,41
<b>OD dilatée</b>	58 % (7/12)	72 % (8/11)	0,66
<b>Diamètre tricuspide (mm)</b>	40,1 [±4,8] (15/32)	41 [±4,6] (21/40)	0,56
<b>IT (≥ 3/4)</b>	19 % (5/26)	21 % (8/37)	1
<b>VD/VG</b>	0,81 [±0,36] (25/32)	0,8 [±0,22] (31/40)	0,85

**Tableau 8.** Données échographiques pour chaque groupe. \*= p< 0,05. Les valeurs entre parenthèses correspondent aux données disponibles pour chaque paramètre étudié.

## 5. Traitements et suivi des patients

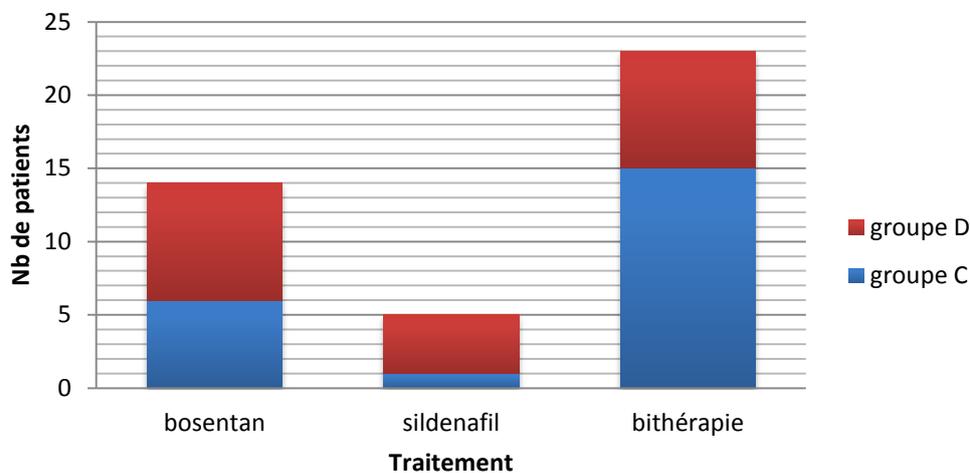
### a. Traitements spécifiques

Dans le groupe C, 22 patients sur 32 (68,7 %) ont reçu au moins un traitement spécifique de l'HTAP. Dans le groupe D, on retrouve de façon significative moins de patients traités avec 18 patients sur 40 soit 45 % (tableau 9).

	Groupe C	Groupe D	p
Traitement spécifique	22	17	
Pas de traitement spécifique	10	23	0,0008*

**Tableau 9.** Nombre de patients traités spécifiquement dans chaque groupe.  
\*= groupe C versus groupe D

Dans le groupe D comme dans le groupe C, la majorité des patients sont traités par bosentan seul ou bithérapie. En revanche, 1 patient sur 5 est traité par sildénafil dans le groupe D contre 1 sur 20 dans le groupe C. Aucun patient n'a été traité par époprosténol (figure 22).



**Figure 22.** Traitements spécifiques dans chaque groupe. Bithérapie= Bosentan + Sildénafil

### b. Suivi clinique

Chez les patients du groupe C, on a pu constater une amélioration du score NYHA chez 8 patients (36 %). 7 patients (39 %) ont vu leur état se stabiliser. On notait une aggravation de la dyspnée chez 1 patient, 2 autres ont été traités par thrombo-endartériectomie pulmonaire (TEP). 3 patients ont été perdus de vue et 1 est décédé avant la consultation à 1 an.

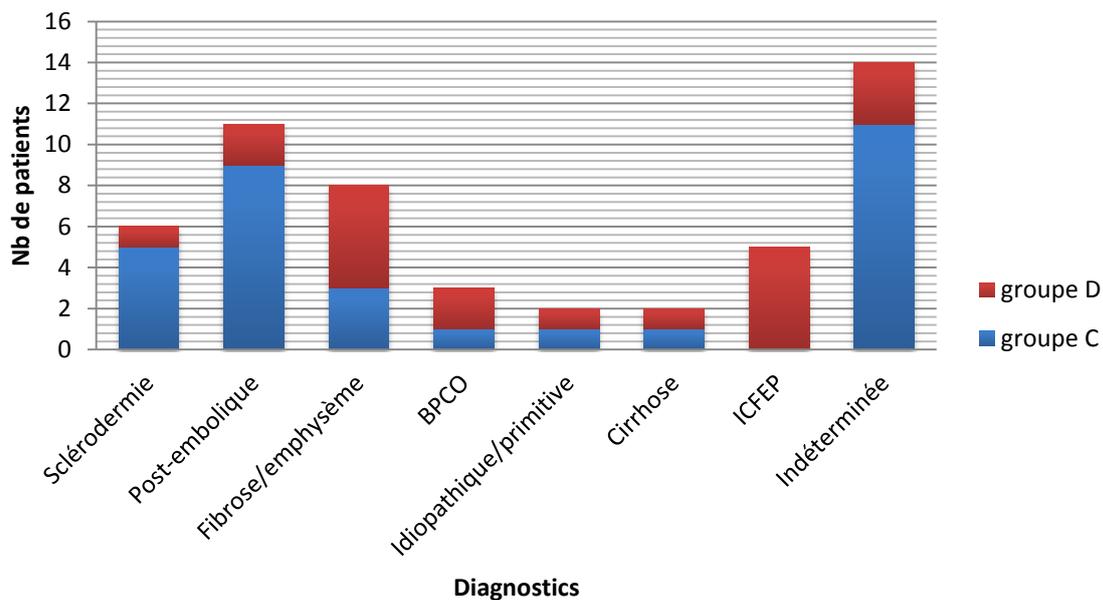
Dans le groupe D, 4 patients ont été améliorés (22 %), 9 ont été stabilisés (50 %), 2 ont présenté une détérioration clinique (11 %) ayant conduit à l'arrêt du traitement. Chez ces 2 mêmes patients on note également une amélioration après introduction de diurétique de l'anse. 2 patients ont été perdus de vue (tableau 10).

	Groupe C	Groupe D	p
<b>Amélioration</b>	8	4	0,49
<b>Stabilisation</b>	7	9	0,33
<b>Aggravation</b>	1	2	0,58
<b>Pas de suivi</b>	3	2	1
<b>Décès précoce</b>	1	1	1
<b>TEP</b>	2	-	0,49
<b>Total</b>	22	18	

**Tableau 10.** Evolution clinique dans chaque groupe

### c. Diagnostics

Dans les 2 groupes, nous avons recueilli les diagnostics tels qu'ils étaient inscrits dans les dossiers des patients. On retrouve dans des proportions différentes, la sclérodémie, s'inscrivant ou non dans le cadre d'un CREST syndrome, l'origine post-embolique, la fibrose ou l'emphysème pulmonaire, l'insuffisance respiratoire chronique, la cirrhose, l'HTP idiopathique ou primitive. Dans un nombre important de cas, l'étiologie était indéterminée (figure 23).



**Figure 23.** Diagnostics probables des patients dans chaque groupe

Il existe une prédominance des étiologies post-embolique, sclérodémie et fibrose ou emphysème pulmonaire dans le groupe C. Dans le groupe D, on observe une prédominance de l'étiologie fibrose ou emphysème alors que les autres causes sont plus également réparties. A noter 5 diagnostics

d'ICFEP dans ce groupe qui ont été posés sur la base de l'absence d'amélioration sous traitement spécifique et une réévaluation échographique couplée à la présence de FRC.

#### d. Suivi des patients sans traitement spécifique

Chez la majorité des patients n'ayant pas reçu de traitement spécifique le suivi n'était pas disponible. Dans le groupe D, on note l'introduction d'un traitement diurétique avec amélioration clinique chez 8 patients. Parmi ceux-là, le diagnostic d'ICFEP a été posé chez 7 d'entre eux. Par ailleurs, on retrouve globalement les mêmes diagnostics dans les groupes C et D avec une nette domination d'étiologies indéterminées (figure 24).

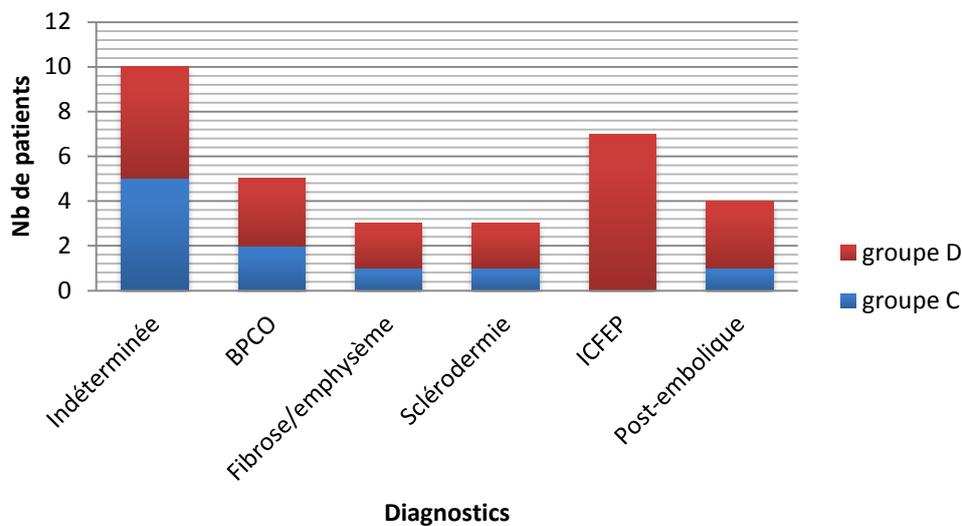


Figure 24. Diagnostics probables chez les patients sans traitement spécifique

## Discussion

Nous avons pu mettre en évidence en suivant l'algorithme, dans une population de patients âgés de plus de 70 ans, la présence de patients potentiellement atteints d'HTP post-capillaire alors qu'un diagnostic d'HTAP avait été posé en suivant les recommandations de l'ESC basées sur la conférence de Dana Point datant de 2009.

Dans ce groupe, appelé groupe discordant, on retrouve des patients présentant plus de facteurs de risque clinique d'HTP du groupe 2 tels que la prédominance du sexe féminin, l'obésité et la fibrillation atriale. Au niveau hémodynamique, on retrouve une élévation significative de la PAPO, la PAPm, la PAPd et de la POD. Les résultats échographiques révèlent une élévation de l'onde E, du rapport E/A et la présence d'une insuffisance mitrale plus fréquente.

Ces caractéristiques sont proches de celles de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

### 1. Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

La valeur de la PAPO est au cœur du problème. On a pu constater dans ce travail que malgré une population entière présentant une PAPO inférieure ou égale à 15 mm Hg, une différence significative existait entre les 2 groupes avec une PAPO moyenne à 11 mm Hg pour le groupe D et 5 mm Hg pour le groupe C. On peut donc se demander si le seuil actuel de 15 mm Hg ne serait pas trop élevé pour faire la différence. En effet, dans ce travail, en prenant une valeur limite de PAPO à 9 mm Hg, qui était la médiane de la population générale, on retrouve une VPP et une spécificité de 100 %. Cela est concordant avec les recommandations européennes de 2007 sur le diagnostic de l'ICFEP dans lesquelles Paulus et al avaient retenu comme seuils hémodynamiques montrant une élévation de pression gauche, une PTDVG à 16 mm Hg et une PAPO plus basse que celle proposée par la conférence de Dana Point, à 12 mm Hg<sup>44</sup>. Cela peut laisser penser à une sous-estimation de la PTDVG par la PAPO.

La PAPO moyenne de 11 mm Hg observée dans le groupe D est inférieure à ces recommandations et peut être expliquée par le calcul informatisé de cette dernière. Dans la plupart des laboratoires d'hémodynamique, la mesure de la PAPO est en fait une moyenne calculée par ordinateur de façon semi-automatique et appelée "PAPO digitale"<sup>45</sup>. Historiquement, la PAPO validée pour évaluer la PTDVG est celle mesurée en fin d'expiration (PAPO-ee)<sup>46</sup>. Récemment, Ryan et al ont mis en évidence, dans une étude prospective, une différence importante entre la PTDVG estimée par la PAPO digitale et celle estimée par la PAPO-ee, qu'ils ont comparé à sa valeur réelle mesurée par cathétérisme gauche<sup>47</sup>. Ils retrouvaient une sous-estimation systématique de la PTDVG par la PAPO digitale alors que la valeur de la PAPO-ee était fortement représentative de celle-ci. De plus, 30 % des patients classés dans les HTP du groupe 1 sur la base de la PAPO digitale avaient en réalité une HTP du groupe 2. En utilisant la PAPO-ee, il n'y avait aucune erreur de classification. Par ailleurs, dans cette même étude, les patients qui étaient le plus à risque d'être mal classés avec la PAPO digitale étaient obèses ou hypoxémiques. Cela est concordant avec nos données qui retrouvent plus d'obèses et un nombre important de patients BPCO ou emphysémateux dans le groupe D

D'autres auteurs ont déjà mis en évidence le manque de fiabilité de la PAPO pour évaluer la pression dans l'OG. Ainsi, en 2009, Halpern et Taichman<sup>43</sup> ont pu montrer, dans une population ayant eu à la fois un cathétérisme droit et gauche, que dans 50 % des cas, lorsque la PAPO était inférieure à 15 mm Hg, la PTDVG était supérieure à 15 mm Hg, témoignant de pressions gauches élevées. Ils retrouvaient les mêmes résultats en limitant la population aux patients avec HTP et GTP supérieur à 12 mm Hg. En se restreignant aux patients spécifiquement adressés pour suspicion d'HTAP, ils retrouvaient cette fois 20 % des patients à PAPO basse et PTDVG élevée. Ces résultats sont donc concordants avec les nôtres. Les hypothèses pour expliquer ces erreurs étaient une altération du lit vasculaire pulmonaire avec dilatation des artères pulmonaires qui rendrait la mesure imprécise en raison d'une occlusion non totale de ces dernières ou une sous-estimation systématique de POG par la PAPO.

Par ailleurs, il a été montré que le niveau d'inflation du ballon pouvait surestimer ou sous-estimer la pression capillaire<sup>41</sup>. Les auteurs avaient recommandé un volume d'inflation inférieur à 1,5 mm Hg afin que le ballon puisse se placer correctement dans une plus petite artère pulmonaire et l'occlure en totalité.

Pour minimiser le plus possible les erreurs de mesure, il est donc primordial d'obtenir une courbe de pression caractéristique de la PAPO et de prendre comme valeur de référence la PAPO-ee. D'autres techniques comme démontrer la présence de sang veineux oxygéné en aval du ballon (saturation > 94 %) ont également été proposées<sup>10</sup>.

Il faut donc être prudent lorsque la PAPO se situe entre 12 et 15 mm Hg sur la base de la PAPO digitale. Il est nécessaire d'identifier les patients à risque d'ICFEP et discuter la réalisation d'une mesure de la PTDVG par cathétérisme gauche qui est la référence pour évaluer les pressions du cœur gauche. Réaliser systématiquement un abord artériel en plus de l'abord veineux dans le diagnostic de l'HTP n'est pas envisageable en raison du risque lié à la ponction artérielle.

Les recommandations actuelles évoquent la possibilité d'effectuer une mesure directe de la PTDVG dans de rares cas mais qui ne sont pour l'instant pas définis<sup>1</sup>. Plusieurs auteurs ont suggéré la réalisation ciblée d'un cathétérisme gauche mais toujours sans définir cette cible<sup>42,43</sup>.

Nous avons vu que l'HTP chez les ICFEP possède la particularité d'être souvent difficile à diagnostiquer par cathétérisme droit seul avec une PAPO pouvant rester dans les limites de la normale. Les patients fortement suspects d'ICFEP sur la base d'arguments cliniques, échographiques mais aussi hémodynamiques tel que le GDP, pourraient constituer une indication à la réalisation d'une mesure de la PTDVG par cathétérisme gauche lorsque la PAPO se situe vers la limite supérieure de la normale.

## **2. Gradient trans-pulmonaire et diastolo-pulmonaire**

Le GTP est classiquement utilisé pour faire la différence entre la forme passive et la forme réactive ou disproportionnée de l'HTP post-capillaire. Il est notamment utilisé comme facteur prédictif de défaillance ventriculaire droite en post transplantation cardiaque lorsqu'il est élevé<sup>48,49,50</sup>. Il

représente également un facteur indépendant de mortalité à 6 mois chez les patients insuffisants cardiaques avec HTP<sup>37</sup>.

Dans cette étude, nous avons constaté qu'aucun patient n'avait un GTP inférieur à 12 mm Hg sur l'ensemble de la population. Nous n'avons pas mis en évidence de différences entre les 2 groupes. Si on considère le groupe D, patients potentiellement porteurs d'ICFEP, on se retrouve en présence d'HTP post-capillaire disproportionnée, qui est une forme fréquemment retrouvée dans la dysfonction diastolique<sup>10</sup>.

De plus, nous avons observé que la PAPd était plus élevée dans le groupe D (25 mm Hg vs 20 mm Hg en moyenne). Il a été montré que l'élévation de la PAPd dans une population de patients atteints d'HTAP était significativement associée à une occlusion des vaisseaux pulmonaires, visualisée sur des coupes histologiques, comparé aux patients à PAPd basse<sup>51</sup>. On peut donc supposer que ce composant pré-capillaire existe bien dans le groupe D.

Le gradient diastolo-pulmonaire est connu depuis plusieurs années pour faire la différence entre une maladie vasculaire pulmonaire et une atteinte cardiaque mais est peu utilisé<sup>52,53</sup>. La valeur normale du GDP se situe entre 0 et 5 mm Hg<sup>54</sup>. Il récemment été montré que le GDP permettait de distinguer plus précisément les HTP post-capillaires avec remodelage vasculaire que ne le fait le GTP<sup>55</sup>, probablement en raison de la faible dépendance la PAPd vis-à-vis de la volémie contrairement à la PAPm. Par ailleurs, dans l'insuffisance cardiaque, on sait que la compliance artérielle pulmonaire décroît plus que la résistance n'augmente car l'augmentation de pression OG déclenche une rigidification artérielle pulmonaire et une diminution des RVP<sup>56</sup>. Les auteurs supposent donc que ces phénomènes pourraient expliquer dans certains cas la présence d'un GTP élevé sans remodelage vasculaire.

Le GDP n'étant que peu dépendant de la POG, on peut penser qu'il est plus sensible que le GTP pour dépister une HTP post-capillaire avec remodelage vasculaire pulmonaire. Gerges et al ont donc proposé le seuil de 7 mm Hg pour faire cette différence chez les patients ayant un GTP élevé au-delà de 12 mm Hg. Les analyses histologiques étaient compatibles car une hypertrophie de la média était plus fréquente chez les patients avec GTP supérieur à 12 mm Hg et GDP supérieur à 7 mm Hg versus GDP inférieur à 7 mm Hg.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le GDP moyen mais on retrouve une médiane plus basse pour le groupe D ainsi que la présence de 45 % des patients présentant un GDP inférieur à 10 mm Hg contre 12,5 % dans le groupe C.

On peut donc penser que le seuil de 10 mm Hg est acceptable pour faire la différence entre pré et post-capillaire comme en témoigne une VPN à 82 %.

L'intérêt du GDP réside donc dans sa capacité à différencier d'une part la forme pré ou post-capillaire d'HTP dans une population générale et d'autre part chez les patients insuffisants cardiaques, de différencier ceux avec ou sans remodelage vasculaire pulmonaire.

Par ailleurs, il faut prendre garde à ne pas porter le diagnostic d'HTP post-capillaire par excès. Il a très récemment été mis en évidence une altération de la déformation systolique du VG (strain) chez des patients atteints d'HTAP et dont le mécanisme est une interdépendance entre les 2 ventricules<sup>57</sup>. En

effet, les auteurs ont pu montrer qu'une altération de la fonction VD pouvait conduire à des anomalies du strain systolique VG bien que la FEVG soit préservée, l'hypothèse physiopathologique étant une modification de la géométrie du VG induite par une modification morphologique du VD induite elle-même par l'HTAP. Dans cette étude, on ne retrouvait pas d'élévation de la PAPO au-delà de 15 mm Hg cependant les auteurs constataient une diminution de la vitesse de l'onde Ea et une augmentation de la taille de l'OG pouvant témoigner d'un début de dysfonction diastolique. Cette forme particulière d'HTAP pré-capillaire avec élévation secondaire de la PAPO liée à l'interdépendance ventriculaire doit donc être discutée d'autant plus qu'il existe une composante pré-capillaire forte alors que la PAPO est supérieure à 15 mm Hg.

### **3. Autres paramètres hémodynamiques**

Dans les 2 groupes, la POD moyenne était inférieure à 10 mm Hg, révélant ainsi des conditions de volémie plutôt optimisées. Néanmoins, on retrouve une élévation significative de la POD dans le groupe D. Thenappan et al avaient montré en 2011, dans une étude comparant notamment des critères hémodynamiques entre patients atteints d'HTAP et patients atteints d'ICFEP avec HTP, que l'élévation de la POD était également plus marqué dans ce dernier groupe<sup>31</sup>. Ce paramètre faisait partie de ceux permettant de mieux différencier les 2 types d'HTP. Nos résultats sont donc concordants avec cette étude.

### **4. Echographie cardiaque**

L'échographie cardiaque occupe une place majeure dans le bilan d'une HTP. L'échographiste doit rechercher des signes en faveur d'une HTP pré-capillaire, des signes de dysfonction diastolique et réaliser une analyse assez complète du ventricule droit.

Nos principaux résultats échographiques concernent la fonction diastolique avec une vitesse de l'onde E plus élevée dans le groupe D, de même que le rapport E/A moyen qui est supérieur à 1 dans le groupe D et inférieur à 1 dans le groupe C. L'onde E mitrale est le reflet du gradient de pression entre oreillette gauche et ventricule gauche. Dans la majorité des cas, chez les patients de plus de 60 ans, le profil mitral typique est représenté par une onde E inférieure à l'onde A, traduisant un trouble de la relaxation<sup>58</sup>. Lorsque l'onde E devient supérieur à l'onde A dans ce cas de figure, cela peut traduire une augmentation de pression dans l'oreillette gauche. Les différences observées ici pourraient donc être expliquées par un certain degré de dysfonction diastolique avec élévation de la POG dans le groupe D.

En présence d'une FEVG préservée, le rapport E/Ea est le principal indice utilisé pour l'évaluation des pressions de remplissage gauche<sup>59</sup>. Ici, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative concernant cette donnée qui reste inférieure à 11 dans les 2 groupes. Néanmoins le calcul de ce rapport est plébiscité depuis plusieurs années pour la mesure non invasive des pressions de remplissage VG<sup>60</sup> et une étude a montré son intérêt pour différencier les HTP du groupe 1 et celles du groupe 2<sup>61</sup>. Ces résultats sont à mettre en balance avec une étude récente qui retrouvait

une relation très variable entre la mesure de la PAPO et celle, simultanée, du rapport E/Ea en échographie lors d'épreuves de remplissage vasculaire notamment chez les patients avec ICFEP<sup>62</sup>. Par ailleurs, dans notre population, on note l'absence fréquente de cette donnée dans les analyses échographiques mais de façon intéressante, le rapport E/Ea était plus souvent calculé chez les patients du groupe D (45 %) que ceux du groupe C (18 %).

La mesure des volumes atriaux est également un point clé de l'évaluation échographique et peut être un des indices permettant de différencier les HTP. Dans ce travail, il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes mais plus de patients avaient une OG et une OD dilatée dans le groupe D. Thenappan et al, en comparant les caractéristiques échographiques chez des patients avec HTAP versus HTP et ICFEP, avaient identifié les volumes atriaux comme étant parmi les principaux permettant de les différencier. Ainsi les patients avec ICFEP et HTP avaient une OG plus dilatée que ceux avec HTAP<sup>31</sup>. En revanche l'OD était moins fréquemment dilatée dans le groupe ICFEP et HTP contrairement à nos résultats. Cela pourrait s'expliquer par une HTP plus sévère dans le groupe D, comme en témoigne la PAPm, entraînant plus volontiers une dilatation atriale droite.

Un autre point important est la présence d'une fuite mitrale non sévère plus fréquemment retrouvée chez les patients du groupe D. L'insuffisance mitrale était déjà connue pour être un des facteurs principaux de développement d'une HTP chez les patients avec insuffisance cardiaque à FEVG altérée<sup>63</sup>. Sa présence et son rôle dans l'ICFEP avec HTP ont récemment fait l'objet d'une étude portant sur 70 patients<sup>64</sup>. Dans cette dernière, les auteurs retrouvaient une IM chez 30 % des patients avec ICFEP. Chez ces patients, la présence d'une HTP était significativement corrélée à celle d'une IM, indépendamment du degré de dysfonction diastolique. Il s'agissait d'IM fonctionnelles, non sévères, dont la surface d'orifice régurgitant (SOR) allait de 3 à 15 mm<sup>2</sup>. L'hypothèse expliquant le mécanisme de la fuite est un tenting valvulaire avec défaut de coaptation provoqué par l'augmentation de la POG et non lié au remodelage VG<sup>65</sup>. Cette fuite pouvant par la suite contribuer au développement ou à la majoration d'une HTP post-capillaire. Nos résultats vont dans ce sens même si le recueil rétrospectif des données échographiques n'a pas permis de caractériser le mécanisme des fuites mitrales.

Nous avons constaté une fonction VD conservée ainsi qu'une dilatation VD comparable dans les 2 groupes. Néanmoins de nombreuses données concernant le ventricule droit manquaient.

Au regard de ces différentes données, il apparaît qu'une évaluation échographique précise est indispensable lors d'une suspicion d'HTP et apporte des éléments pour aider à la différenciation pré et post-capillaire. Les données les plus pertinentes à recueillir pour aider à la classification semblent donc être la taille de l'OG et de l'OD, le flux trans-mitral, le Doppler tissulaire à l'anneau mitral avec calcul du rapport E/Ea, la présence ou non et la quantification d'une insuffisance mitrale. Une attention particulière sera portée à l'étude du VD avec comme minimum vital à recueillir, l'onde S en Doppler tissulaire à l'anneau tricuspide, le TAPSE, le diamètre du VD et de l'anneau tricuspide, la quantification d'une insuffisance tricuspide.

## 5. Facteurs de risque d'HTP du groupe 2

Ils sont bien connus et représentés par l'obésité, le diabète de type 2 et l'HTA qui sont des éléments du syndrome métabolique défini selon les critères IDF/AHA/NHLBI en 2009<sup>66</sup> ainsi que l'existence d'une fibrillation atriale et d'une coronaropathie<sup>23</sup>.

Il est difficile de conclure quant à la signification de nos résultats cliniques étant donné que les groupes ont été créés selon la présence ou l'absence de ces critères. Néanmoins, on remarque que 1 patient sur 4 est classé discordant en se basant uniquement sur 2 critères cliniques ou plus, ce qui n'est pas négligeable.

Robbins et al avaient montré en 2009 la présence significative d'au moins 2 éléments du syndrome métabolique chez 94 % des patients avec HTP du groupe 2 contre 34 % chez les HTP du groupe 1<sup>67</sup>. Dans ce travail, 40 % des patients du groupe D avait au moins 2 éléments du syndrome métabolique contre 15 % dans le groupe C. La tendance se rapproche donc de l'étude de Robbins mais sa population était moins âgée avec 55 ans en moyenne.

On retrouve de façon significative une prédominance de patients en surpoids et en FA dans le groupe D. Leung et al avaient étudié la prévalence des facteurs de risque d'HTP post-capillaire chez des patients avec FEVG préservée<sup>30</sup>. La FA et l'obésité étaient les 2 critères les plus fortement et indépendamment associés à une augmentation de la PTDVG.

Par ailleurs, il existe un nombre non négligeable de patients BCPO dans notre population et ce facteur apparaît comme fortement prévalent chez les patients ICFEP avec ou sans HTP<sup>30,23</sup>. Ces patients pourraient donc développer une HTP à la fois pré-capillaire par une authentique maladie pulmonaire et post-capillaire par dysfonction diastolique.

Dans leur étude, Thenappan et al avaient pu créer des modèles pour permettre de mieux différencier les 2 types d'HTP<sup>31</sup>. Il est intéressant de constater que leur modèle "clinique" qui comprenait l'âge, l'HTA, le diabète type 2, l'obésité, la présence d'une coronaropathie, la classe fonctionnelle WHO, la créatinine plasmatique et les traitements, permettait en analyse ROC d'obtenir une aire sous la courbe de 0,92. Lorsqu'on ajoutait à cela les critères hémodynamiques et échographiques, l'aire sous la courbe augmentait à 0,97. Cela nous montre l'importance de ces critères cliniques qui peuvent à eux seuls apporter des informations pour permettre de distinguer les 2 types d'HTP avec une grande fiabilité.

## 6. Tests de remplissage vasculaire

En appliquant notre algorithme diagnostique a posteriori, les patients du groupe D aboutissent au test de remplissage vasculaire ayant pour but d'aider à la partition entre pré et post-capillaire lorsque la PAPO se situe vers la limite supérieure de la normale. On retrouve proportionnellement plus de tests effectués dans le groupe C et 90 % sont négatifs. En revanche, 60 % des tests réalisés dans le groupe D sont positifs et la majorité de ces patients n'a pas été traitée spécifiquement et était même

diagnostiquée comme ICFEP. Donc, selon notre algorithme, les tests sont faits par excès dans le groupe C alors qu'ils ne sont pas suffisamment réalisés dans le groupe D. Cela met en lumière l'absence de standardisation dans les indications et l'interprétation de ces tests

Par ailleurs, Fujimoto et al<sup>68</sup> ont récemment étudié la réponse au remplissage vasculaire par du sérum salé isotonique chez 60 patients sédentaires sains, divisés en 4 groupes: hommes, femmes, plus de 50 ans, moins de 50 ans. Le protocole était une injection rapide (sur 7 minutes) de 10 à 15 ml/Kg d'une solution salée suivi d'une perfusion lente de la même solution sur la même durée puis d'une deuxième injection rapide. Un cathétérisme droit était effectué chez tous les patients avec mesure des paramètres habituels après chaque remplissage. Dans chaque groupe, la réponse au remplissage était comparable avec une augmentation significative de la PAPO et de la PAPm. Après le 1<sup>e</sup> remplissage, 62 % des patients avaient une PAPO supérieure à 15 mm Hg. Ce test a également été effectué chez 11 patients ICFEP avec une seule injection de 5 à 7 ml/Kg pour raisons de sécurité. On retrouvait à l'état basal chez ces patients, une PAPm à 24 mm Hg et PAPO moyenne à 14 mm Hg. Les patients de ce groupe présentaient la plus importante augmentation de PAPO et PAPm par rapport à leurs valeurs de base.

Le test de remplissage systématique semble donc n'avoir que peu d'intérêt au vu de cette étude. Il pourrait néanmoins être utile en cas de forte suspicion d'ICFEP et les résultats de notre travail vont dans ce sens. Le degré d'augmentation de la PAPO pourrait être une variable intéressante à étudier et une standardisation de ce type de test est nécessaire.

## **7. HTP: une cible thérapeutique potentielle dans l'ICFEP**

Actuellement, aucun traitement ne permet d'améliorer la survie dans l'ICFEP. La présence d'une HTP chez ces patients est un facteur de mauvais pronostic. Tout naturellement, traitée cette HTP qu'il y ait ou non une amélioration fonctionnelle, pourrait augmenter la survie dans l'ICFEP avec HTP.

Dans notre étude, on retrouve de façon intéressante, plus de patients traités par sildenafil en monothérapie dans le groupe D (20 %) que dans le groupe C (5 %). Cela laisse penser que malgré un diagnostic d'HTAP, la présence d'une cardiopathie gauche n'était pas totalement exclue dans ces cas.

La plupart des traitements spécifiques de l'HTAP comme les prostacyclines ou les anti-endothélines ont fait l'objet d'essais thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque, le plus souvent à FEVG altérée. On retrouvait le plus souvent des effets délétères<sup>69,70</sup>.

Les IPDE-5 sont les médicaments probablement les plus prometteurs dans le contexte d'HTP avec insuffisance cardiaque. Ils ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée avec amélioration de la qualité de vie et des symptômes<sup>71,72</sup>. Ils présentent l'avantage de ne pas occasionner de baisse de pression artérielle et sont donc bien tolérés<sup>73</sup>. Une étude a pu montrer que l'augmentation du GTP à l'effort était réduite chez les patients sous sildenafil suggérant une diminution du tonus vasculaire pré-capillaire<sup>74</sup>.

Le sildenafil a été utilisé dans un essai contrôlé et randomisé chez des patients ICFEP, pendant 1 an et a montré une diminution de la PAPm, de la taille du VD et amélioration de la fonction contractile VD

sans amélioration fonctionnelle. Les mécanismes supposés à l'origine de ces résultats hémodynamiques sont une diminution de la rigidité du VG en diastole due à la phosphorylation d'une protéine musculaire, la titine, par l'intermédiaire du GMPc ou une réduction de la post-charge du VG. Par ailleurs, l'essai clinique RELAX, qui avait pour but d'évaluer les effets du sildenafil sur la capacité à l'effort et la fonction VG d'une population d'ICFEP, n'a pas montré de supériorité de ce dernier par rapport au placebo<sup>75</sup>.

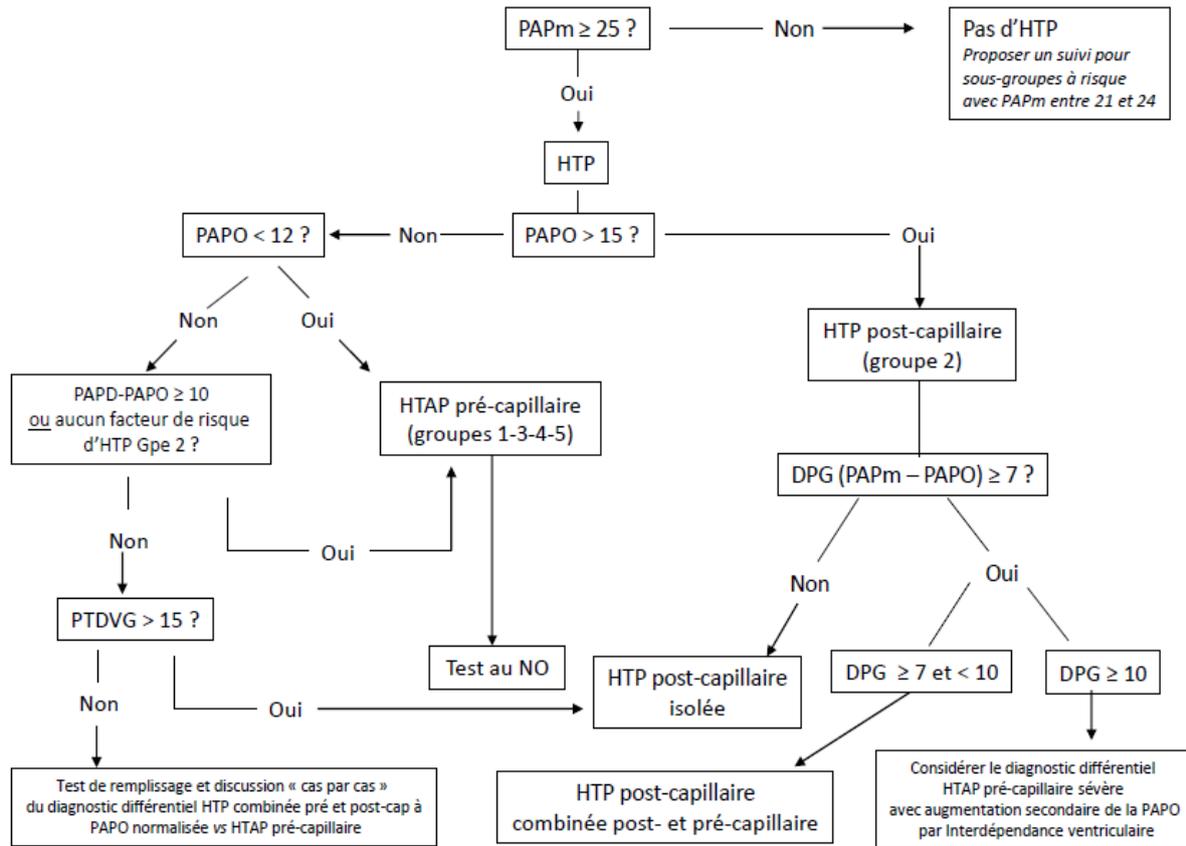
Au vu de ces informations, on peut penser qu'il pourrait exister un intérêt à traiter par IPDE-5 les patients avec HTP post-capillaire ayant une forte probabilité d'avoir un remodelage vasculaire pulmonaire, notamment lorsque le GDP est supérieur ou égal à 7 mm Hg.

Une autre molécule d'avenir pourrait également trouver sa place dans l'insuffisance cardiaque avec HTP. Le Riociguat, activateur de la guanylate cyclase, a fait l'objet d'une étude randomisée contre placebo chez des patients avec FEVG altérée et HTP. Le critère de jugement principal était la variation de la PAPm. On retrouvait une diminution de la PAPm mais sans différence notable par rapport au placebo, en revanche, les RVP et les résistances vasculaires systémiques (RVS) étaient significativement diminuées avec concomitamment une augmentation de l'index cardiaque et du volume d'éjection systolique indexé<sup>76</sup>.

## **8. Perspectives**

Au vu de toutes ces données, nous avons pu modifier l'algorithme diagnostique en intégrant le cathétérisme gauche dans un cas de figure bien précis, le GDP prend toute son importance dans les 2 types d'HTP, le test de remplissage garde une place bien précise et n'est pas fait de manière systématique (Figure 25).

De plus, afin d'apprécier le remodelage vasculaire des artères pulmonaires, une nouvelle technique d'imagerie, la tomographie en cohérence optique (OCT), utilisée principalement dans le domaine de la coronarographie et plus récemment sur les artères pulmonaires montrant une bonne corrélation avec l'histologie<sup>77</sup>, pourrait être utile afin d'identifier les lésions artérielles pulmonaires et de les comparer au diagnostic posé en suivant ce nouvel algorithme.



**Figure 25.** Algorithme diagnostique devant une HTP utilisé dans le service d'hémodynamique du CHU de Nantes depuis 2013.

## Limites

Il y a plusieurs limites à ce travail. Tout d'abord, le manque de puissance inhérent à toute étude rétrospective. Ensuite, même s'il existe des arguments forts pour penser que les patients du groupe D sont discordants avec la classification de Dana Point, il n'existe pas de gold standard pour l'affirmer. Pour les données hémodynamiques, nous avons répertorié les valeurs à partir des comptes-rendus d'examen. Nous n'avons pas revu les courbes, notamment de PAPO, qui auraient pu être utile pour estimer la difficulté à obtenir un tracé interprétable.

Enfin, la limite qui semble la plus importante est le manque, parfois important, de données échographiques et plus particulièrement concernant l'estimation des pressions de remplissage et le ventricule droit. Cela pourrait expliquer l'absence de différences observées à ce niveau. Par ailleurs, dans de rares cas, les échographies cardiaques ont été réalisées avec un intervalle de 6 semaines au maximum par rapport au cathétérisme droit. Les conséquences de modifications thérapeutiques ou simplement de l'évolution de l'HTP peuvent donc modifier les données échographiques.

## Conclusion

Faire la différence entre HTAP et HTP causée par une maladie du cœur gauche est un enjeu majeur, notamment chez les personnes âgées. En effet, à l'heure actuelle, les traitements sont radicalement différents et certains utilisés spécifiquement dans l'HTAP peuvent s'avérer dangereux dans l'insuffisance cardiaque.

Les pathologies cardiaques gauches sont la principale cause d'HTP et la forme d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est en constante augmentation dans la population, plus particulièrement chez les personnes âgées. Dans cette forme, il existe une prévalence importante de l'HTP. En cathétérisme cardiaque droit, elle a la particularité de souvent présenter des chiffres de pression capillaire à la limite de la normale, pouvant conduire à la classer à tort dans la catégorie HTAP. De la même manière, l'échographie cardiaque peut être prise en défaut lorsque des signes, simples mais précis, ne sont pas recherchés. Elle représente donc une difficulté diagnostique majeure et la simple dichotomie entre HTP pré et post-capillaire, uniquement sur la base de la PAPO, ne semble plus possible.

L'algorithme diagnostique imaginé au CHU de Nantes avait pour but d'apporter des éléments nouveaux à la fois cliniques et hémodynamiques pour faciliter cette classification. Ce travail a donc mis en évidence des différences significatives hémodynamiques, échographiques et cliniques au sein d'une population âgée chez qui le diagnostic d'HTAP avait été porté selon les recommandations européennes, pouvant être expliquées par une possible erreur de classification. Il a également permis de mettre en évidence les limites de cet algorithme comme l'absence de possibilité de cathétérisme gauche et la place du test de remplissage vasculaire. Nous avons ainsi pu élaborer un nouvel algorithme qui est actuellement utilisé en salle d'hémodynamique.

L'HTP dans l'ICFEP est un challenge diagnostique. La recherche de facteurs cliniques pré-disposants, une analyse échographique de la fonction diastolique et une étude hémodynamique fine, peuvent aider à limiter les erreurs de classification.

## Bibliographie

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, 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). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30:2493–2537.
2. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:S1–2.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173:1023–1030.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:343–349.
5. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur. Respir. J.* 2007; 30:1103–1110.
6. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:111–117.
7. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:1425–1436.
8. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, Newman JH, Phillips JA 3rd, Soubrier F, Trembath RC, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:S32–42.
9. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, Gheorghide M, Butler J. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6:344–354.
10. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012; 126:975–990.
11. Capomolla S, Febo O, Guazzotti G, Gnemmi M, Mortara A, Riccardi G, Caporotondi A, Franchini M, Pinna GD, Maestri R, Cobelli F. Invasive and non-invasive determinants of pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2000; 19:426–438.
12. Fiack CA, Farber HW. Pulmonary hypertension associated with left ventricular diastolic dysfunction. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2010; 29:230–231.

13. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:1119–1126.
14. HEATH D, EDWARDS JE. Histological changes in the lung in diseases associated with pulmonary venous hypertension. *Br. J. Dis. Chest.* 1959; 53:8–18.
15. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gómez de la Cámara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7:1011–1016.
16. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkov Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1995; 146:389–397.
17. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14:695–702.
18. Negrini D, Passi A, de Luca G, Miserocchi G. Pulmonary interstitial pressure and proteoglycans during development of pulmonary edema. *Am. J. Physiol.* 1996; 270:H2000–2007.
19. Palestini P, Calvi C, Conforti E, Botto L, Fenoglio C, Miserocchi G. Composition, biophysical properties, and morphometry of plasma membranes in pulmonary interstitial edema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 282:L1382–1390.
20. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109:159–165.
21. Ooi H, Colucci WS, Givertz MM. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation.* 2002; 106:1618–1621.
22. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2012; 76:1235–1244.
23. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13:18–28.
24. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011; 32:670–679.
25. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:251–259.
26. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2007; 49:229–240.
27. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29:1283–1289.

28. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009; 119:3070–3077.
29. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2012; 33:1787–1847.
30. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol*. 2010; 106:284–286.
31. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail*. 2011; 4:257–265.
32. Guazzi M. Clinical use of phosphodiesterase-5 inhibitors in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2008; 1:272–280.
33. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011; 124:164–174.
34. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, Ruschitzka F, Lüscher TF, EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:347–354.
35. Kalra PR, Moon JCC, Coats AJS. 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? *Int. J. Cardiol*. 2002; 85:195–197.
36. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am. Heart J*. 1997; 134:44–54.
37. Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2011; 4:644–650.
38. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54:S85–96.

39. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009; 120:992–1007.
40. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3105–3111.
41. Tonelli AR, Mubarak KK, Li N, Carrie R, Alnuaimat H. Effect of balloon inflation volume on pulmonary artery occlusion pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139:115–121.
42. Soto FJ, Siegel R, Marks D, Kleczka J, Woods T, Maloney JP, Syed A, Syed A, Gupta S, Presberg K. Performance of pulmonary capillary wedge pressure (pcwp) vs. left ventricular end diastolic pressure (lvedp) in the diagnosis/classification of patients with suspect pulmonary arterial hypertension (pah). *CHEST J*. 2005; 128:137S–a–137S.
43. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest*. 2009; 136:37–43.
44. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2007; 28:2539–2550.
45. Wilkinson JL. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart Br. Card. Soc*. 2001; 85:113–120.
46. Forrester JS, Diamond G, McHugh TJ, Swan HJ. Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction. A reappraisal of central-venous-pressure monitoring. *N. Engl. J. Med*. 1971; 285:190–193.
47. Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, Swamy R, Kim GH, Rich S. Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am. Heart J*. 2012; 163:589–594.
48. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O’Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarré R, Lawless CE, Robinson JA, Scanlon PJ. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J. Heart Transplant*. 1990; 9:526–537.
49. Pennington DG, Merjavy JP, Swartz MT, Codd JE, Barner HB, Lagunoff D, Bashiti H, Kaiser GC, Willman VL. The importance of biventricular failure in patients with postoperative cardiogenic shock. *Ann. Thorac. Surg*. 1985; 39:16–26.
50. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, White C, Mason DA, Epstein AE. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1991; 101:432–444; discussion 444–445.

51. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX-J, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:500–509.
52. Stevens PM. Assessment of acute respiratory failure: cardiac versus pulmonary causes. *Chest.* 1975; 67:1–2.
53. Buchbinder N, Ganz W. Hemodynamic monitoring: invasive techniques. *Anesthesiology.* 1976; 45:146–155.
54. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20:1314–1331.
55. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143:758–766.
56. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, Cingolani OH, Mudd JO, Borlaug BA, Redfield MM, Lederer DJ, Kass DA. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012; 125:289–297.
57. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Oh JK, Ammash NM, Connolly HM, Eidem BW, Pellikka PA, Kane GC. Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6:748–755.
58. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10:246–270.
59. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.* 2009; 10:165–193.
60. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30:1527–1533.
61. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000; 102:1788–1794.
62. Bhella PS, Pacini EL, Prasad A, Hastings JL, Adams-Huet B, Thomas JD, Grayburn PA, Levine BD. Echocardiographic indices do not reliably track changes in left-sided filling pressure in healthy subjects or patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2011; 4:482–489.
63. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29:153–159.

64. Maréchaux S, Neicu DV, Braun S, Richardson M, Delsart P, Bouabdallaoui N, Banfi C, Gautier C, Graux P, Asseman P, Pibarot P, Le Jemtel TH, Ennezat PV, Lille HFpEF Study Group. Functional mitral regurgitation: a link to pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Card. Fail.* 2011; 17:806–812.
65. Maréchaux S, Pinçon C, Poueymidanette M, Verhaeghe M, Bellouin A, Asseman P, Le Tourneau T, Lejemtel TH, Pibarot P, Ennezat PV. Elevated left atrial pressure estimated by Doppler echocardiography is a key determinant of mitral valve tenting in functional mitral regurgitation. *Heart Br. Card. Soc.* 2010; 96:289–297.
66. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120:1640–1645.
67. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009; 136:31–36.
68. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127:55–62.
69. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogie M, Henry JP, Lallemand F, Compagnon P, Macé B, Comoy E, Letac B, Thuillez C. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation.* 1997; 96:1976–1982.
70. Wada A, Tsutamoto T, Fukai D, Ohnishi M, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Matsuda Y, Kinoshita M. Comparison of the effects of selective endothelin ETA and ETB receptor antagonists in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30:1385–1392.
71. Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, Jabor A, Syrovatka P, Malek I, Kettner J, Kautzner J. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:595–600.
72. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 116:1555–1562.
73. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:2136–2144.

74. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, Systrom DM, Semigran MJ. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4:276–285.
75. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2013; 309:1268–1277.
76. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani H-A, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boateng F, Scalise A-V, Roessig L, Semigran MJ, Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013; 128:502–511.
77. Li N, Zhang S, Hou J, Jang IK-K, Yu B. Assessment of pulmonary artery morphology by optical coherence tomography. *Heart Lung Circ.* 2012; 21:778–781.

**NOM : LAMER**

**PRENOM : Maxime**

**Titre de thèse :**

Application rétrospective d'un algorithme diagnostique d'interprétation des cathétérismes cardiaques droits dans une population âgée de plus de 70 ans : difficultés diagnostiques et de classification des hypertensions pulmonaires

---

## **RESUME**

La classification de l'hypertension pulmonaire (HTP) est primordiale pour sa bonne prise en charge. Elle peut être particulièrement difficile chez la personne âgée. Les pathologies cardiaques gauches sont la première cause d'HTP. Les critères diagnostiques actuels semblent être insuffisants. Nous avons mené une étude dans laquelle un nouvel algorithme diagnostique, créé au CHU de Nantes, a été appliqué rétrospectivement chez les personnes âgées suspectes d'HTP pré-capillaire et comparé aux critères de Dana Point. Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence des caractéristiques cliniques, échographiques et hémodynamiques qui sont proches de l'ICFEP. Chez la personne âgée, dans certains cas, la dysfonction diastolique semble être au premier plan et de nouveaux critères doivent être utilisés.

---

## **MOTS-CLES**

Hypertension pulmonaire

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Cathétérisme cardiaque

Gradient diastolo-pulmonaire

Pression artérielle pulmonaire d'occlusion