

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 08 Octobre 2015 à Poitiers
par **Marie Charlotte ROGER**

Etude observationnelle sur la prise en charge des patients atteints
d'hypertension pulmonaire thromboembolique au CHU de Poitiers
de 2010 à 2015

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS

Monsieur le Docteur Cédric LANDRON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne-Claire SIMON

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur MEURICE,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon internat pendant ces quatre années, pour la richesse de votre enseignement votre savoir et votre expérience, pour votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse. Travailler à vos côtés est un plaisir.

A Monsieur le Professeur ROBLOT,

Vous me faites l'honneur de siéger au sein du jury de cette thèse et je vous en suis profondément reconnaissante.

A Monsieur le Professeur CHRISTIAENS,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur LANDRON,

Je vous remercie d'accepter de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Travailler à vos côtés, réfléchir ensemble est toujours un plaisir, vous avez tout mon respect et mon admiration.

A Madame le Docteur SIMON,

Je te remercie de m'avoir transmis ton expérience et ton savoir dès ma première année d'internat. Tu as su me guider dans ce travail avec enthousiasme, dynamisme et bonne humeur et je t'en remercie. Tu es un merveilleux docteur et je suis heureuse de suivre tes traces dans la pneumologie.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont suivi durant toutes ces années d'études,

Mes co-internes, avec tout d'abord Marie-Anne, ma collègue de travail, mon binôme (une équipe de choc) et surtout mon amie. Merci pour ces quatre merveilleuses et amusantes années d'internat passées à tes côtés. Merci à la deuxième équipe de choc Pierre, Christophe, Julien, Mylène et Vanessa qui ont toujours su animer les soirées de DES (surtout Christophe !) ainsi qu'à Gaspar, Laura, Aurore, Antoine, Adrien.

Je remercie les secrétaires du service qui m'ont été d'un grand soutien dans ce travail de thèse.

Je remercie les médecins de pneumologie, Marion pour ta rigueur et tes connaissances mais aussi pour ta gaité et ton humour, Fabrice pour ton enseignement et ta sympathie, Elise pour ton soutien tout au long de ces années d'internat et M. Underner pour ce duo que nous formions en fibroscopie le vendredi matin.

Je remercie les médecins de pneumologie du service de La Rochelle, Monsieur Dore pour m'avoir transmis vos connaissances et votre expérience riche dans la pneumologie, vous avez toute mon admiration, Virginie ma première chef et amie ton dynamisme m'a toujours beaucoup stimulé (ta descente au bar aussi!), David toujours disponible et intéressé, travailler à tes côtés était un plaisir (tout comme naviguer à tes côtés!) et M Yadj, vous m'avez fait aimer la pneumologie.

Je remercie le service de maladie infectieuse, Madame Roblot, professeur dynamique intéressant, stimulant et disponible, Cendrine pour la richesse de tes connaissances de la médecine, Guenael, Guillaume, François et aussi Véronique, merci pour ton enseignement, tes connaissances, ta motivation, ton enthousiasme, tu es pour moi un excellent médecin et un exemple.

Merci à toute l'équipe de réanimation médicale, c'était un bonheur de travailler jour et nuit avec vous. Je n'oublierai pas la richesse de ce stage tant sur le plan médical que sur le plan humain mais surtout pour l'ambiance, toujours au rendez-vous !

Merci à Séverin, pour m'avoir appris le monde des statistiques, je crois que j'ai atteint la ceinture bleue!! Merci pour ta patience et ta disponibilité.

Merci au service de microbiologie de m'avoir supportée surtout ces deux derniers mois ! Chloé, anthony, christophe, caroline, Magalie (merci pour nos répétitions thèse et mémoire !!) et tous les autres.

Merci à mes amis,

Les meilleurs de la fac avec qui j'ai partagé les plus belles années d'étude, Sandy toujours pour rire et pour m'écouter, tu es une amie en or, Lulu, Irène, Maylis, Anna (je n'oublierai pas nos week end riche en émotions et toujours très efficace !!), paul, Coco, Mathieu, merci pour ces années fanfares, ces années pleines d'amitié de joie et de bonheur, vous êtes une équipe d'enfer !!

Mais aussi les autres copains de fac, Laura, Valérie, Anne, Antoine, David, Gaby, Jean Seb, Edouard, Vincent, Véro.

Mes amis de Bayonne sans qui les fêtes de Bayonne ne seraient pas les mêmes, Edith, Camille, Johanna, Roxane, thomas, louis, Hélène, Isabelle, Stéphanie...

L'équipe du premier semestre de La Rochelle avec qui j'ai passé un premier semestre inoubliable Hugo mon co-interne préféré, Marie la reine de la mode et la super copine, Anne-Sophie toujours prête à faire la fête, merci de m'avoir supportée pendant 3 mois chez toi !! Justine, Lucie, Paul, Anesly, Pierrick, Manou.

Enfin merci à Quentin, Arnaud, Gwénola, Jean et Adrien mes deux colocataires préférés, ces 6 mois ont été riche en émotions!! Sophie, Claire, Amandine, raphaelle une superbe découverte de La Rochelle, merci pour ton soutien et ta joie de vivre !

Et merci à mes collègues fanfarons, il faut persévérer ce groupe connaîtra la gloire !!

Merci à ma famille pour leur soutien, leur confiance en moi et leur présence à toutes épreuves !

Mes parents que j'admire et sans qui je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui,

Ma sœur, cette merveilleuse maman, et Yann qui m'ont toujours accueillis à bras ouvert, et réconfortés quand il le fallait, merci pour votre soutien,

Mon frère et Lucie, vous êtes un exemple pour moi,

Et à toute ma famille avec laquelle j'ai passé des moments inoubliables (sans oublier Bénédicte)!

ABREVIATIONS

HTPTEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

HTP : hypertension pulmonaire

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

EP : embolie pulmonaire aigue

TVP : thrombose veineuse profonde

TM6 : test de marche de 6 minutes

ETT : échocardiographie thoracique

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

PCP : pression capillaire pulmonaire

RPT : résistance pulmonaire totale

RVP : résistance vasculaire pulmonaire

PEA : thrombo endartériectomie pulmonaire

OAP : œdème aigue pulmonaire

SOMMAIRE

1^{ère} partie : Généralités

1. Définition
2. Epidémiologie
3. Etiologie
4. Physiopathologie
 - 4.1 Obstruction vasculaire
 - 4.1.1 Coagulation et fibrinolyse
 - 4.1.2 Fibrinogène
 - 4.1.3 Vasculopathie post-obstructive
 - 4.2 Remodelage vasculaire
 - 4.2.1 Dysfonction des éléments de la paroi vasculaire
 - 4.2.2 Angiogenèse
 - 4.2.3 Inflammation
5. Diagnostic
6. Prise en charge

2^{ème} partie : Etude observationnelle

1. Matériel et méthode

- 1.1 Objectif de l'étude
- 1.2 Critères d'inclusions et d'exclusions
- 1.3 Recueil de données
- 1.4 Les caractéristiques étudiées
- 1.5 Méthodologie de l'analyse statistique

2. Résultats

- 2.1 Description des caractéristiques démographiques des patients
- 2.2 Description des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients
- 2.3 Description des modalités de diagnostic
- 2.4 Description des traitements mis en place des patients
- 2.5 Suivi à 1 an et survie des patients.

3. Discussion

- 3.1 Comparaison des caractéristiques de la population prise en charge à Poitiers avec les données de la littérature.
- 3.2 Description de la prise en charge de l'HTPTEC à Poitiers, les points à améliorer
- 3.3 Que vont changer les nouveaux traitements dans l'algorithme de la prise en charge dans l'avenir ?

4. Conclusion

5. Bibliographie

6. Annexes

- 6.1 Classification NYHA

7. Résumé

Définition :

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPTEC) est une maladie rare pouvant être à l'origine d'une hypertension pulmonaire sévère.

Cette pathologie est liée à la persistance et à l'organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires après une ou plusieurs embolies pulmonaires ainsi qu'à un remodelage des artérioles des territoires non occlus.

D'un point de vue hémodynamique, l'HTPTEC est de type pré capillaire et répond aux critères suivant relevés lors du cathétérisme cardiaque droit (1) :

- Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) $\geq$ 25mmHg au repos
- Pression capillaire pulmonaire (PCP) $\leq$ 15mmHg
- Débit cardiaque normal ou diminué

L'HTPTEC correspond au groupe 4 des étiologies d'hypertension pulmonaire dans la nouvelle classification de « Dana Point » de 2008 (tableau 1)(2),révisé en 2013 lors du congrès mondial à Nice.

Elle est reconnue comme une entité nosologique propre avec une physiopathologie, un diagnostic et un traitement particulier.

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)	
1.1	Idiopathic
1.2	Heritable
1.2.1	BMPR2
1.2.2	ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
1.2.3	Unknown
1.3	Drugs and toxins induced
1.4	Associated with (APAH)
1.4.1	Connective tissue diseases
1.4.2	HIV infection
1.4.3	Portal hypertension
1.4.4	Congenital heart disease
1.4.5	Schistosomiasis
1.4.6	Chronic haemolytic anaemia
1.5	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
1. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis	
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease	
2.1	Systolic dysfunction
2.2	Diastolic dysfunction
2.3	Valvular disease
3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia	
3.1	Chronic obstructive pulmonary disease
3.2	Interstitial lung disease
3.3	Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4	Sleep-disordered breathing
3.5	Alveolar hypoventilation disorders
3.6	Chronic exposure to high altitude
3.7	Developmental abnormalities
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	
5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms	
5.1	Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2	Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3	Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4	Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

Tableau 1 : classification clinique de l'hypertension pulmonaire (Dana Point, 2008).

Epidémiologie :

L'HTPTEC autrefois considérée comme une pathologie exceptionnelle est de plus en plus fréquemment diagnostiquée.

L'incidence et la prévalence exacte de cette pathologie sont inconnues.

D'après les données de la littérature l'incidence de l'HTPTEC après un épisode d'embolie pulmonaire varie de 0.5 à 8% (3).

Dans l'étude de Klok *et al*, sur 866 patients ayant présenté une embolie pulmonaire (EP) aigue, 0.57% développaient au décours, une HTPTEC (4).

Dans une étude réalisée en Turquie par Kayaalp *et al*, sur 99 patients porteurs d'une EP, 5.5% développaient une HTPTEC dans les deux ans (5).

Pengo *et al*, ont trouvé dans leur cohorte de patients une incidence de l'HTPTEC de 3.8% (6).

Enfin dans l'étude de Becattini *et al*, portant sur 259 patients, l'incidence de l'HTPTEC à 2 ans d'une EP était de 1% (7).

Dans les « Guidelines » de 2011 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire, l'incidence de l'HTPTEC est évaluée entre 0.5 et 3.8% des patients qui survivent à une EP aigue (1).

Ces chiffres d'incidence de l'HTPTEC varient donc beaucoup d'une étude à l'autre.

L'incidence de l'HTPTEC varie d'autant plus qu'un antécédent d'EP n'est retrouvé que dans 75% des cas (8)(9). Il existe donc un nombre important d'HTPTEC qui ne sont pas pris en compte dans ces études épidémiologiques de l'HTPTEC post EP, et il y a probablement une sous-évaluation importante de la pathologie.

Etiologie :

L'HTPTEC est la résultante d'une ou plusieurs embolies pulmonaires aiguës. L'origine précise de cette maladie est mal définie, mais l'hypothèse la plus couramment admise est une fibrinolyse incomplète du caillot, responsable d'une organisation fibreuse chronique de la lumière vasculaire des artères pulmonaires.

Cette organisation fibreuse aboutit à une obstruction vasculaire suffisante pour provoquer une élévation de la PAPm associée à un remodelage vasculaire pulmonaire. Il en résulte une augmentation des résistances pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite.

Plusieurs facteurs de risques ont été décrits dans la littérature :

- Les patients splénectomisés (10),
- Les patients porteurs de shunt Ventriculo-auriculaire pour le traitement d'une hydrocéphalie ou porteur d'un pace maker avec une anamnèse d'infection (11)(12),
- Les patients atteints d'une maladie inflammatoire du tube digestif (13),
- Les patients substitués en hormones thyroïdiennes (11),
- Les patients avec la présence d'anticorps anti phospholipides et un anticoagulant circulant de type lupique(14)(15),
- Les patients atteints ou en rémission d'un cancer (11),
- Les patients au groupe sanguin « non O » (15),
- Les patients avec un taux élevé de facteur 8 (15),
- Un polymorphisme particulier du fibrinogène : FGA Thr312Ala (16).

L'ensemble de ces facteurs de risques sont issus de l'analyse cas témoins de patients présentant une HTPTEC. Aucune analyse prospective des populations à risque n'est disponible à ce jour.

Pengo *et al*, a étudié l'incidence et les facteurs de risques de l'HTPTEC chez 223 patients ayant présenté un épisode d'embolie pulmonaire aiguë. Il a retrouvé comme facteur de risque(6) :

- Un âge jeune des patients
- Un antécédent d'embolie pulmonaire
- Un pourcentage de défauts perfusionnels important
- Le caractère idiopathique de l'embolie pulmonaire

Physiopathologie :

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie grave caractérisée par une obstruction progressive des petites artères pulmonaires, conduisant à une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et à terme à une défaillance cardiaque droite.

Si les différentes formes d'HTP présentent des caractéristiques physiopathologiques distinctes, elles partagent plusieurs mécanismes sous-jacents communs tels que :

- La vasoconstriction
- Le remodelage vasculaire
- La thrombose des vaisseaux pulmonaires

Il est actuellement établi que l'obstruction artérielle pulmonaire par du matériel fibreux n'est pas le seul mécanisme impliqué dans la genèse de l'HTPTEC.

En effet, l'obstruction chronique et irréversible du lit artériel pulmonaire entraîne une élévation des pressions pulmonaires et s'accompagne de phénomènes de cisaillement dans les territoires non obstrués.

Ces phénomènes peuvent conduire à une véritable artériopathie secondaire des petits vaisseaux pulmonaires.

Ainsi, l'obstruction artérielle proximale serait l'évènement initial mais l'aggravation de l'hypertension pulmonaire résulterait du développement progressif d'un remodelage vasculaire dans les territoires non occlus.

Cette hypothèse avait été émise pour la première fois par un chirurgien le Dr Moser en 1971.

Il avait constaté que les artères de petit calibre situées dans les territoires non obstrués étaient le siège de lésions de remodelage similaires à celles rencontrées dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique, alors même que le réseau artériel pulmonaire localisé en aval de l'obstruction était indemne de toute lésion (17).

C'est le début de la théorie physiopathologique du double compartiment vasculaire pulmonaire.

Pour une même obstruction pulmonaire, les résistances pulmonaires totales (RPT), chez le patient atteint d'HTPTEC, sont plus élevées que dans le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) aiguë témoignant d'une pathologie vasculaire associée à l'obstruction proximale.

Nous allons détailler les deux mécanismes physiopathologiques principaux dans la genèse de l'HTPTEC :

- L'obstruction artérielle pulmonaire par du matériel fibreux
- Le remodelage vasculaire pulmonaire dans les territoires non occlus

A/ OBSTRUCTION VASCULAIRE

1/ Coagulation et fibrinolyse

Le lit artériel pulmonaire normal possède un haut potentiel de fibrinolyse. Dans l'HTPTEC, des altérations du système fibrinolytique pourraient exister mais n'ont jamais été identifiées. Plusieurs études ont tentées de montrer un déficit fonctionnel ou un polymorphisme génomique dans le système fibrinolytique vasculaire pulmonaire mais sans succès (16).

La seule thrombophilie qui favorise l'évolution vers une HTPTEC est la présence d'anticorps anti phospholipide, retrouvée chez 20% des malades (14).

Un taux élevé de facteur 8 est un facteur pro thrombotique dans l'HTPTEC comme le décrit Boderman dans son étude (11).

2/ Fibrinogène

Des études ont montré récemment que des différences de structure moléculaire du fibrinogène semblent être impliquées dans la genèse de l'HTPTEC. En effet une modification du fibrinogène serait responsable d'une résistance à la fibrinolyse. Une étude sur 33 patients présentant une HTPTEC a identifié un polymorphisme particulier du fibrinogène, le variant Thr312Ala du fibrinogène(16).

3/ Vasculopathie post-obstructive

Elle est définie par les modifications de la circulation bronchique et le remodelage vasculaire pulmonaire qui apparaissent après ligature chronique d'une artère pulmonaire.

a) Hyper vascularisation bronchique de suppléance.

Après l'obstruction d'une artère pulmonaire, la circulation bronchique assure la suppléance vasculaire en s'hypertrophiant et entraîne une hyper-vascularisation bronchique (selon la théorie de Virchow).

Cette hypertrophie bronchique est responsable d'une augmentation du débit vasculaire bronchique par augmentation du nombre et du diamètre des artères bronchiques.

b) Lésions vasculaires post-obstructives.

C'est une donnée intéressante étudiée par l'équipe de René Michel, qui a montré que les RVP étaient 3 fois plus élevées dans le poumon où se situe la lésion par rapport au poumon controlatéral (18).

En aval de la ligature des vaisseaux pulmonaires, plusieurs lésions histologiques ont été décrites : épaississement de la média, réduction du diamètre des artères pulmonaires, musculation des artérioles pulmonaires distales et de zone de prolifération intimale (figure 3)(18).

Ces phénomènes sont liés à l'hypoxie induite par la ligature du vaisseau mais aussi la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques.

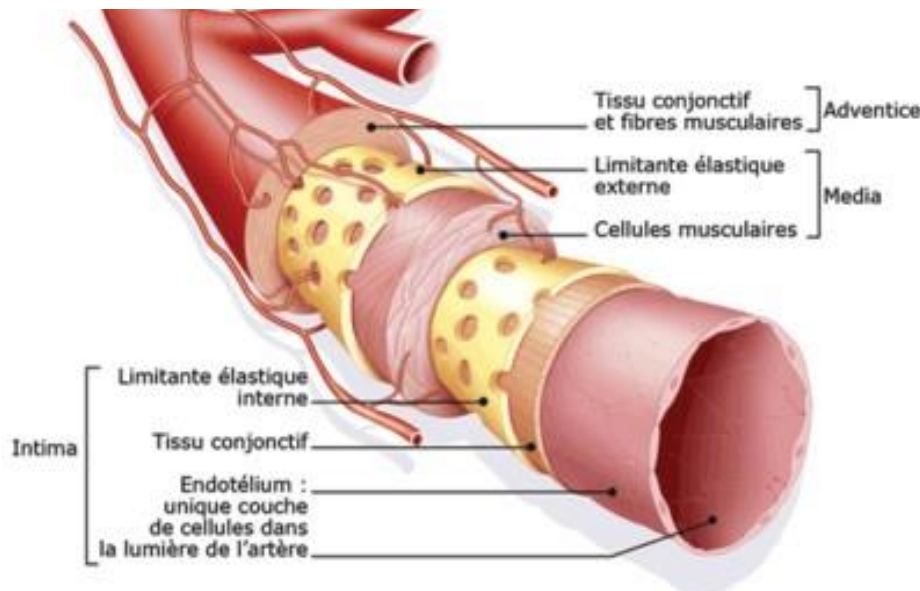
B/ REMODELAGE VASCULAIRE

L'étude anatomo-pathologique des poumons de patients atteints d'HTPTEC a mis en évidence l'existence de lésions vasculaires pulmonaires distales similaires à celles rencontrées dans l'HTAP primitive (17).

1/ Dysfonction des éléments de la paroi vasculaire

Les lésions vasculaires dans l'HTPTEC concernent la cellule endothéliale, la cellule musculaire lisse et le fibroblaste (figure 1)(19).

Figure 1 : Description anatomique d'une artère pulmonaire de moyen calibre



L'endothélium vasculaire est à l'interface entre le milieu sanguin et la paroi interne des vaisseaux sanguins. Il joue un rôle de barrière et permet d'adapter plusieurs fonctions vasculaires en réponse à divers stimuli.

Au cours de l'HTAP plusieurs manifestations témoignent d'altérations fonctionnelles majeures de l'endothélium vasculaire pulmonaire :

- une moindre capacité à produire des médiateurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline ;
- une production et un relargage excessif de médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (ET-1) ;
- un remodelage qualitatif et quantitatif important de la matrice extracellulaire (MEC) ;

- une production accrue de divers facteurs de croissance comme le PDGF, la sérotonine, (5-HT) et le FGF-2.

a) Dysfonction de la cellule endothéliale :

- Le NO et la NOSynthase :

Le monoxyde d'azote (NO) est un important médiateur vaso-relaxant d'origine endothéliale. Le NO est produit par la transformation de l'arginine par la NOSynthase, puis cette enzyme exerce une action vasodilatatrice et antiproliférative par l'action de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (20).

La phosphodiesterase de type 5 est une enzyme qui inhibe l'action de la GMPc (figure 2).

Deux stratégies thérapeutiques sont actuellement utilisées pour bloquer la voie du NO, l'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 et un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) (21).

- L'endothéline :

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur libéré par l'endothélium.

Ce peptide possède au moins 3 isoformes : ET-1, ET-2, ET-3. Il semblerait que seul l'ET-1 soit impliqué dans l'HTP.

Elle agit par la liaison de 2 types de récepteurs spécifiques, ETA et ETB qui entraîne une action proliférative des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (figure 2)(22).

Une stratégie thérapeutique est actuellement utilisée pour bloquer la voie de l'endothéline par le blocage de ces récepteurs, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline.

- La sérotonine :

La 5-HT est produite par les cellules du tractus gastro-intestinal (entérochromaffines) et par les corps neuro-épithéliaux pulmonaires, puis stockée dans les plaquettes.

Il existe une augmentation du taux plasmatique de sérotonine dans l'HTAP mais qui n'a jamais été mis en évidence dans l'HTPTEC.

La fixation de la 5-HT₁ sur son récepteur entraîne une vasoconstriction au niveau des grosses artères pulmonaires (23).

- Prostacycline/prostaglandine I₂ :

La prostacycline est un vasodilatateur pulmonaire endogène important qui agit par le biais de l'activation des voies dépendantes de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

Elle inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et diminue l'agrégation plaquettaire.

Sa synthèse est diminuée dans les cellules endothéliales des patients atteints d'HTP et entraîne une diminution de l'activité de l'AMPc (figure 2),(24).

C'est actuellement la voie de traitement la plus efficace dans l'HTAP, avec l'utilisation d'analogues de la prostacycline qui activent et restaure l'activité de l'AMPc (25).

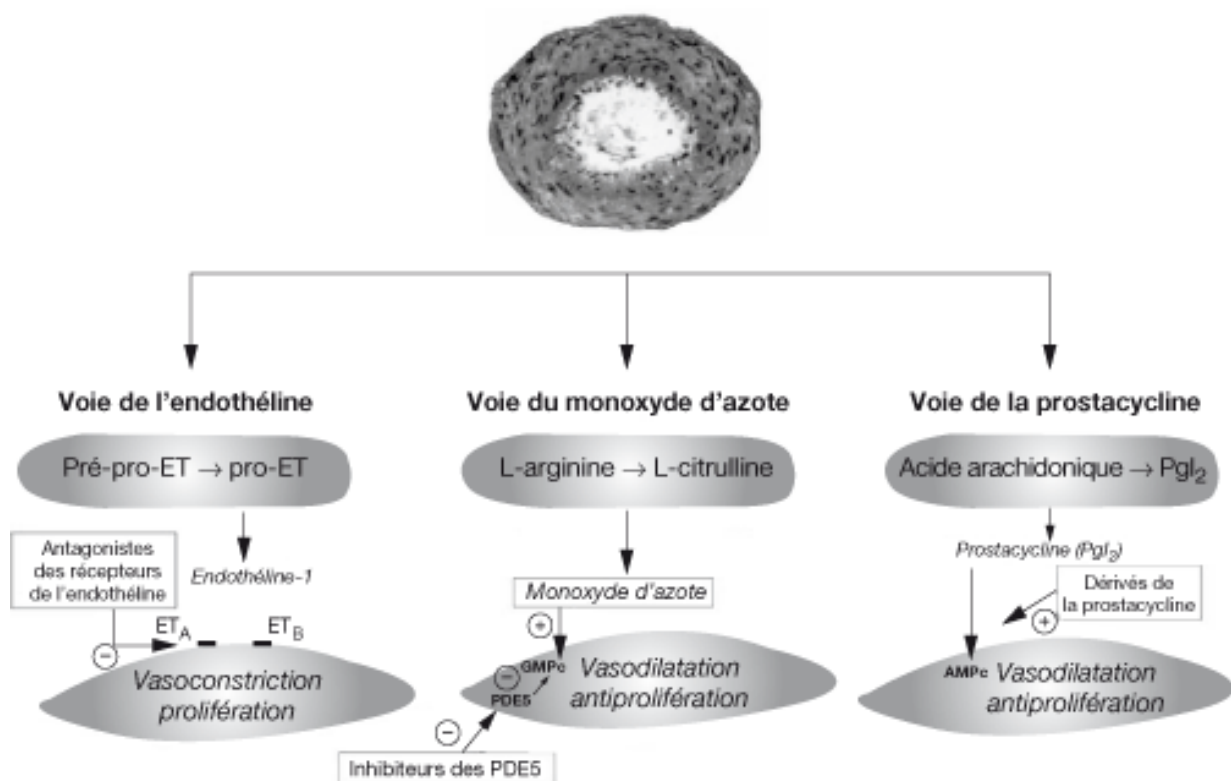


Figure 2 : description des différentes voies thérapeutiques dans l'HTP

b) Dysfonction de la cellule musculaire lisse :

La néomuscularisation des petites artères pulmonaires périphériques normalement non musculaires, jusque dans l'acinus respiratoire, est une caractéristique commune à toutes les formes de remodelage associées à l'HTP (figure 3).

- Les canaux potassiques :

L'hypoxie entraîne l'inhibition d'un ou plusieurs canaux potassiques voltages dépendants des cellules musculaires lisses des artères pulmonaire.

La dépolarisation membranaire qui en résulte augmente l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants conduisant à une élévation de la concentration en calcium ce qui entraîne une contraction des cellules et à terme une vasoconstriction pulmonaire.

L'augmentation de la concentration de calcium intra cellulaire entraîne également une prolifération cellulaire (26).

2/ Angiogenèse

a) VEGF (Vascular Endothelial Growth factor)

Le VEGF est capable d'induire la prolifération des cellules endothéliales vasculaires par le biais de 2 récepteurs tyrosine kinase à haute affinité.

Or dans l'HTAP, l'expression du VEGF est accrue dans les vaisseaux pulmonaires liés à une hypoxie chronique (27).

L'isoforme B du VEGF semble accentuer le remodelage vasculaire et à l'inverse le VEGF A présente des effets bénéfiques dans l'HTAP d'après des études faites sur modèle animal.

b) PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)

C'est un facteur de croissance ubiquitaire synthétisé par de nombreux types cellulaires et particulièrement par les cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles pulmonaires. Il a une action proliférative sur la cellule musculaire lisse artérielle pulmonaire et joue un rôle dans le remodelage vasculaire.

C'est une voie thérapeutique utilisée par certaines équipes en utilisant des inhibiteurs de PDGF tel que l'Imatinib(28).

c) Angiopoïétine (Ang-1)

C'est un facteur angiogénique essentiel au développement vasculaire pulmonaire.

Il est produit par les cellules musculaires lisses puis se fixe à l'aide d'un récepteur sur les cellules endothéliales et stimule le recrutement, la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses autour des cellules endothéliales créant la formation d'un réseau vasculaire (29) ;

La production d'angiopoïétine est augmentée dans l'HTPTEC et cette augmentation est directement corrélée à la sévérité de la maladie.

3/ Inflammation

L'analyse histologique des poumons révèle la présence d'infiltrats inflammatoires (macrophages et lymphocytes) au niveau des lésions plexiformes dans les HTAP sévères.

Des taux élevés de cytokines pro inflammatoires (MCP-1) ont été retrouvés dans l'HTPTEC et paraissent corrélés à la sévérité de la maladie (figure 3)(30).

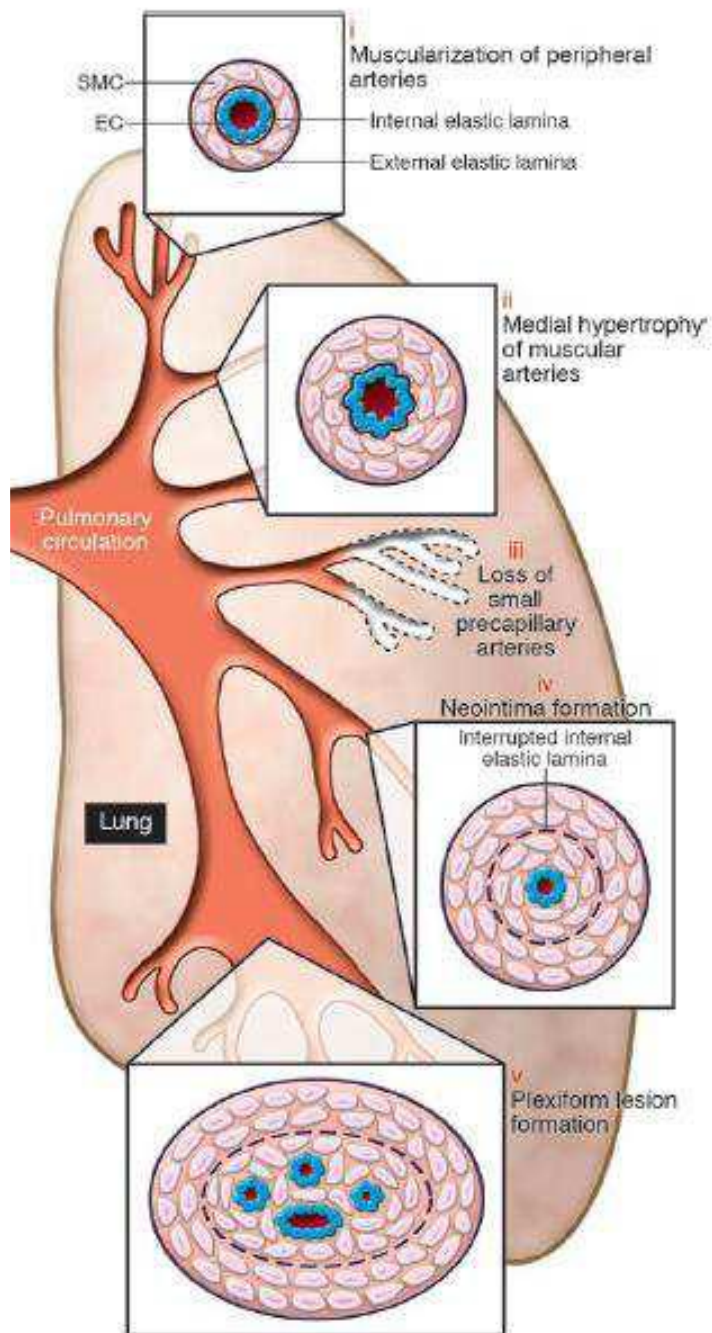


Figure 3 : Schéma illustrant les différentes anomalies vasculaires associées à l'hypertension pulmonaire. (i) Muscularisation anormale des artères distales précapillaires, (ii) L'hypertrophie de la média de grosses artères pulmonaires (iii) raréfaction des pré-capillaires (iv) la formation néo-intimale occlusive des vaisseaux de 100-500 μ m et (v) la formation de lésions plexiformes dans ces gros vaisseaux.

En conclusion, il existe peu de données sur la physiopathologie de l'HTPTEC en regard des connaissances sur la physiopathologie de l'HTAP.

Cependant, les lésions histologiques de vasculopathie distale sont similaires dans l'HTAP et l'HTPTEC et il est donc probable qu'une grande partie des anomalies biologiques connues dans l'HTAP soient identiques dans l'HTPTEC.

Plusieurs cliniciens utilisent les traitements spécifiques recommandés dans l'HTAP pour le traitement médical des HTPTEC par extrapolation des données scientifiques.

Diagnostic :

Les symptômes de l'HTPTEC sont peu spécifiques. Une cardiopathie gauche ou une maladie respiratoire sont souvent recherchées avant d'envisager une HTP (1).

La dyspnée d'effort évoluant vers une dyspnée de repos, l'asthénie, les palpitations, la syncope, l'angor d'effort, l'hémoptysie sont les symptômes décrits dans les cas d'HTPTEC.

Le plus souvent ils succèdent à une période asymptomatique dite « lune de miel » de quelques mois voire années après une embolie pulmonaire aiguë et ce malgré une anticoagulation adéquate.

Dans 25% des cas on ne retrouve pas d'antécédent d'EP ou de thrombose veineuse profonde (9).

L'examen clinique est pauvre, on retrouve parfois un souffle systolique d'insuffisance tricuspide, un éclat du B2 au foyer pulmonaire et dans 10% des cas un souffle thoracique lié au rétrécissement vasculaire pulmonaire (écoulement turbulent du sang dans les territoires occlus), avec une tonalité élevée qui augmente à l'inspiration.

Lorsque la maladie progresse, on observe des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, hépatomégalie et même parfois de l'ascite).

On peut distinguer 3 situations diagnostiques différentes :

- Episode embolique aiguë révélant une HTPTEC préexistante ; celle-ci est suspectée sur l'ancienneté de la dyspnée, un aspect scannographique évocateur ou encore une PAPs échographique supérieure à 50mmHg à la phase aigüe(31),
- Bilan d'une dyspnée à distance d'un épisode embolique aigu,
- Bilan étiologique d'une HTP pré capillaire nouvellement diagnostiquée.

Deux examens orientent le diagnostic :

L'Echocardiographie thoracique (ETT) et la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.

L'ETT couplée au doppler permet d'évaluer la vitesse du flux de régurgitation tricuspide et donne une approximation de la PAPs. Elle apprécie la fonction systolique du ventricule droit(VD) et son degré de distension. Elle estime la pression auriculaire droite et permet d'éliminer une cardiopathie sous-jacente.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion est primordiale pour affirmer la nature post embolique de l'HTP. Elle montre des défauts de perfusion segmentaires systématisés, souvent bilatéraux, alors que la scintigraphie de ventilation est normale.

Plusieurs examens permettent de confirmer le diagnostic et d'évaluer sa sévérité :

Le cathétérisme cardiaque droit (CCD) est le seul examen qui permet de diagnostiquer toutes les formes d'HTP.

C'est une procédure invasive qui s'effectue par voie jugulaire, fémorale ou basilique.

Il permet de :

- Confirmer une HTP pré-capillaire (groupe 1, 3, 4, 5),
- Evaluer les paramètres hémodynamiques : PAP (systolique, diastolique, moyenne), pression de l'atrium, la pression capillaire (systolique, diastolique et moyenne),
- Evaluer le débit cardiaque et l'index cardiaque,
- Réaliser un test de vasoréactivité de la circulation pulmonaire dans l'HTAP.

A partir de ces données, l'opérateur calcule la valeur des résistances vasculaires pulmonaires totales.

L'angio scanner haute résolution, double acquisition, peut mettre en évidence,

. des signes vasculaires :

- Défect total ou partiel d'opacification (aspect cupuliforme)
- Vascularisation systémique collatérale
- Dilatation artérielle pulmonaire
- Dilatation cardiaque droite.

. des signes parenchymateux :

- Séquelle d'infarctus pulmonaire
- Aspect en mosaïque (perfusion parenchymateuse irrégulière)
- Piégeage aérien
- Dilatation de bronche

Il permet également d'évaluer l'épaississement de la paroi artérielle pulmonaire et de guider le chirurgien pour déterminer le plan de clivage lors de l'endartériectomie.

Mais les lésions distales sont exceptionnellement visibles et un angioscanner thoracique normal n'élimine donc pas le diagnostic.

Enfin, il permet d'éliminer les diagnostics différentiels tels que le sarcome de l'artère pulmonaire, les artérites pulmonaires type maladie de Takayasu ou maladie de Behçet.

L'angiographie pulmonaire permet de poser le diagnostic, elle comporte des incidences de face et de profil, avec une injection artérielle pulmonaire sélective droite et gauche permettant l'étude du parenchymogramme et du retour veineux.

Pour la confirmation du diagnostic il existe 5 images caractéristiques :

- Arrêt sacciforme du produit de contraste dans l'artère pulmonaire par obstruction
- Bandes transversales dites « webs »
- Irrégularités de la paroi artérielle
- Brusque changement de calibre de l'artère
- Amputation de branches artérielle visible sur le parenchymogramme

Elle définit le caractère distal ou proximal des lésions, information primordiale pour la décision chirurgicale.

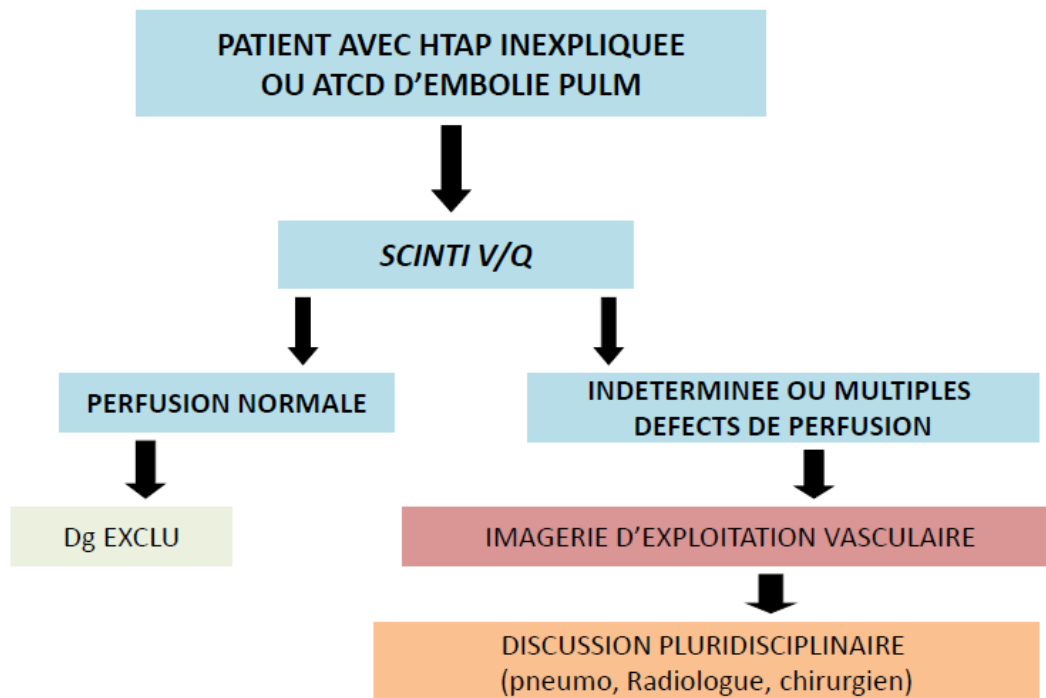


Figure 4 : Algorithme du diagnostic HTPPE, Hoeper MM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2006.113.2011-20

Traitement :

Tous les patients suspects d'HTPTEC doivent être adressés à un centre de compétence (32).

Les différents examens qui interviendront dans le diagnostic et l'évaluation de l'HTPTEC se déclinent en 3 étapes (figure 4) :

- Une étape de détection avec l'ETT et la scintigraphie pulmonaire,
- Une étape de confirmation avec le cathétérisme cardiaque droit
- Un bilan d'opérabilité avec l'imagerie thoracique et l'angiographie pulmonaire qui définit la nature proximale ou distale de l'obstruction bronchique et évalue l'artériopathie distale.

1) Le traitement chirurgical :

a) La thrombo-endartériectomie pulmonaire :

Contrairement aux autres causes d'HTP, l'HTPTEC peut être guérit par la chirurgie ce qui en fait son traitement de choix.

L'endartériectomie pulmonaire bilatérale (PEA) permet de retrouver une capacité fonctionnelle et une hémodynamique pulmonaire quasi normale dans la majorité des cas (33).

L'évaluation de l'opérabilité se fait entre chirurgiens, radiologues, pneumologues et anesthésistes spécialisés. Elle repose sur des facteurs subjectifs tels que l'accessibilité des lésions vasculaires pulmonaires et la concordance entre obstructions/rétrécissements vasculaires proximaux et l'importance des altérations hémodynamiques.

Les comorbidités vont influencer le choix du traitement chirurgical, en revanche l'âge avancé n'est pas une contre-indication en soi.

Un dernier facteur rentre en compte dans l'évaluation de l'opérabilité, l'expérience de l'institution qui prend en charge le malade, notamment la présence de soins intensifs entraînés et de soins post opératoire, mais surtout l'expérience du chirurgien (32).

La technique consiste en l'extraction du matériel fibreux adhérent à la paroi vasculaire et obstruant les vaisseaux pulmonaires de leur origine jusqu'au niveau sous segmentaire.

Le matériel réséqué constitue un moulage de l'arbre vasculaire pulmonaire (figure 5).

La PEA se fait par sternotomie médiane, sous circulation extracorporelle et hypothermie profonde avec des arrêts circulatoires répétés.

La recherche d'un plan de clivage adéquate est essentielle pour la restauration du lit vasculaire pulmonaire.

La PEA est bilatérale, la dissection est intra péricardique (34)(35).

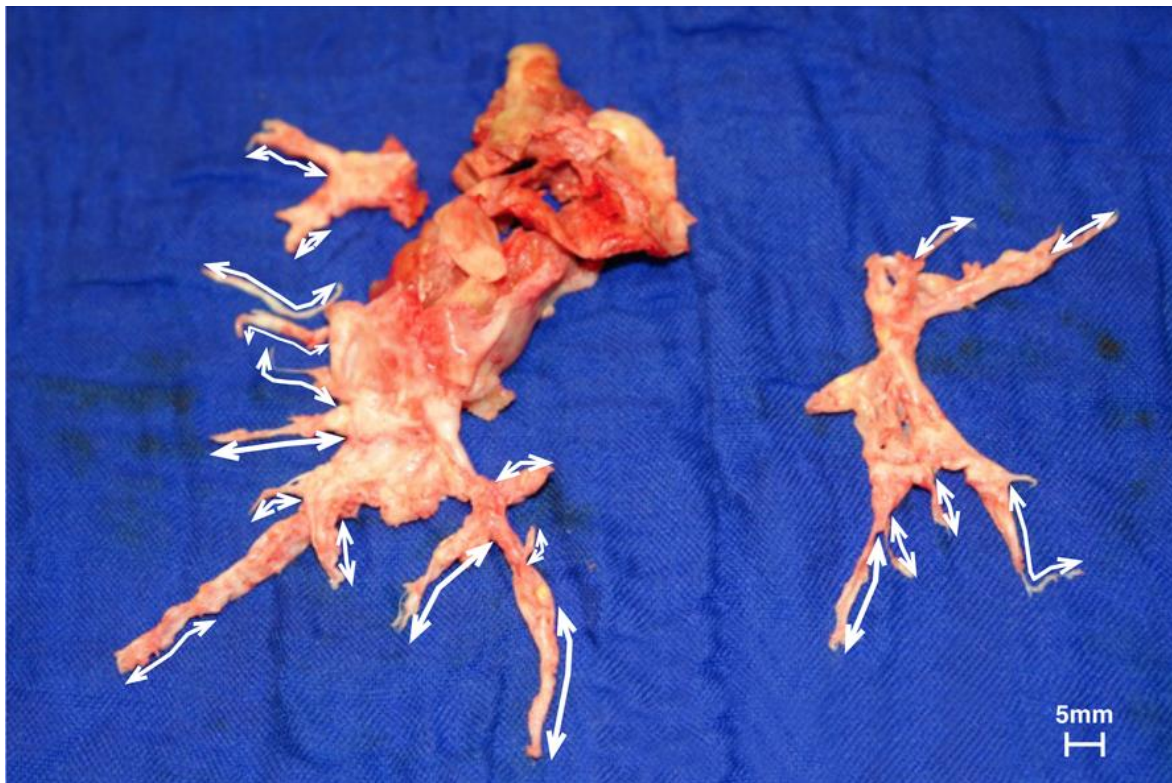


Figure 5 :Matériel réséqué post endartériectomie. Amélioration des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) immédiatement après l'opération. Taille totale du thrombus, 24.5 cm. Nika et al, Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy, thorax J, 2014.

b) La transplantation pulmonaire

C'est le traitement chirurgical de dernier recours, pour les patients récusés de la PEA et qui ne répondent plus au traitement médical.

Seul traitement efficace dans les années 1980, la transplantation pulmonaire est actuellement l'ultime option thérapeutique efficace lorsque les traitements médicamenteux ne permettent plus de retarder l'évolution de la maladie.

Les indications de la transplantation pulmonaire pour l'HTPTEC sont de plus en plus rares grâce au développement des thérapeutiques chirurgicales, interventionnelles et médicamenteuses.

2) Le traitement médical :

La poursuite ou l'introduction d'un traitement anticoagulant est indispensable et doit être maintenue à vie afin d'éviter la récurrence d'embolie pulmonaire ou l'extension de thromboses locales (36).

Il peut également s'avérer nécessaire d'administrer un traitement diurétique devant l'apparition de signe d'insuffisance cardiaque droite et de l'oxygène à domicile en cas d'hypoxémie avec une $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$.

30 à 50% des patients ne sont pas opérables et 17% des patients opérés présentent une hypertension pulmonaire persistante après l'intervention (36).

Des études ouvertes mono centrées avec de faibles effectifs ont montré des résultats intéressants sur l'utilisation des prostacyclines(37)(38), des antagonistes des récepteurs de l'endothéline(39)(40)(41), ou encore sur l'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5(21)(42), dans le traitement de l'HTPTEC. Mais ces études n'étaient pas contrôlées contre placebo et avaient une puissance faible.

L'étude « BENEFIT » est la seule étude contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant inclus un nombre suffisant de patient, scindés en deux groupes : le premier groupe était traité par BOSENTAN (antagoniste mixte des récepteurs à l'endothéline), le deuxième recevait un traitement placebo (43).

Ils ont inclus 157 patients, soit refusés de la chirurgie, soit porteurs d'une hypertension pulmonaire résiduelle 6 mois après l'endartériectomie.

Après 16 semaines de traitement, les résultats ont montré une amélioration significative de l'hémodynamique pulmonaire avec la diminution des RVP de 24%, IC 95% [31-16] ($p < 0.0001$) et l'augmentation de l'index cardiaque de $0.31/\text{min}/\text{m}^2$ [0.14-0.46] ($p = 0.0007$).

Concernant les critères secondaires, les résultats ont montrés une diminution significative du NT pro BNP de 622 ng/l, IC 95% [-1.01 -225].

En revanche cette étude n'a pas montré d'amélioration significative sur la dyspnée ni sur la distance au test de marche de 6 min(43).

Une deuxième étude nommée « AIR » et réalisée par l'équipe d'Olschewski *et al*, étude contrôlée, randomisée, a comparé le traitement inhalé par ILOPROST (analogue des prostacyclines) contre un placebo chez 57 patients porteurs d'une HTPTEC(44).

Cette étude a montré une amélioration significative de la dyspnée selon la classification NYHA (perte d'un point de la classe NYHA) et du test de marche de 6 minutes (amélioration de 10% du TM6 chez 16.8% des patients recevant l'ILOPROST versus 4.9% des patients du groupe placebo $p = 0.007$).

En revanche elle n'a pas montré d'effet sur les paramètres hémodynamiques. C'est une étude positive mais avec un effectif de patients trop faible (44).

Enfin la troisième étude de Suntharalingam *et al*(45), est une étude pilote contrôlée randomisée qui a comparé le traitement par SILDENAFIL (inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5) versus placebo chez 19 patients porteurs d'une HTPTEC inopérables. Elle n'a pas montré d'amélioration significative du TM6 à 12 semaines en revanche on retrouve après 12 mois de traitement une amélioration de 36 mètres au TM6 chez 17 patients réévalués.

On note une amélioration significative de la dyspnée et des RVP après 12 semaines de traitement(45).

La dernière étude, « CHEST 1 », est une étude randomisée multicentrique en double aveugle, réalisée par l'équipe de Ghofrani *et al*, en Octobre 2012 (46).

Elle compare l'effet d'un traitement par RIOCIQUAT (activateur de la guanylate cyclase GMPc) versus placebo chez 261 patients porteurs d'une HTPTEC inopérable ou persistante après chirurgie.

Après 16 semaines de traitement la distance parcourue au TM6 (critère de jugement principal) était significativement améliorée sous RIOCIQUAT (+ 46mètres, IC 95% [25-67], $p<0.001$).

Les autres paramètres hémodynamiques (RVP, débit cardiaque) ou biologiques (NT pro BNP) étaient eux aussi significativement améliorée.

C'est donc la première étude montrant un effet bénéfique d'un traitement médical sur les paramètres cliniques et hémodynamiques, dans la population de patient HTPTEC.

Les résultats de cette étude ont permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du RIOCIQUAT dans les cas d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérables.

L'essai d'extension en ouvert « CHEST 2 » suit l'essai de phase 3 « CHEST 1 » et porte sur la tolérance du traitement RIOCIQUAT. Tous les patients inclus dans le premier essai peuvent participer au deuxième essai (47).

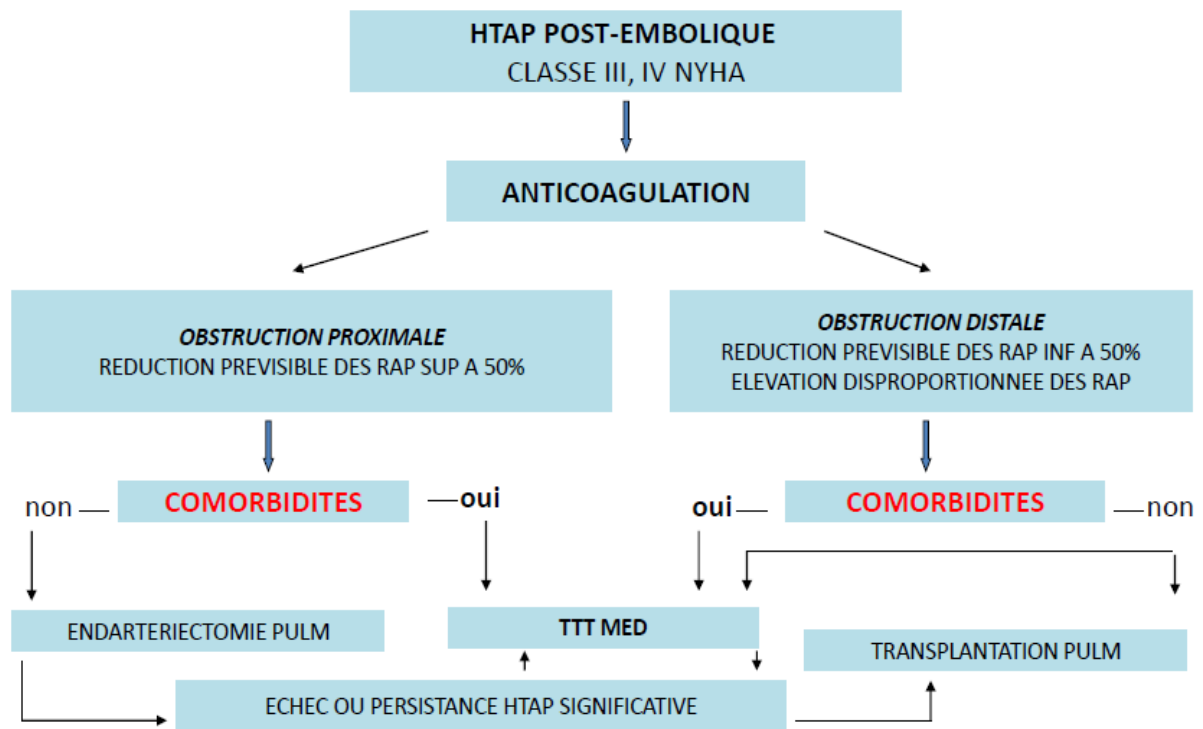


Figure 6 : recommandations actuelles du traitement de l'HTPTEC, Jais X et al. Post embolic pulmonary hypertension. Rev Mal Respir 2007

3) Nouvelle technique en cours d'étude :

Si l'endartériectomie pulmonaire est le traitement de choix de l'HTPTEC, on estime qu'elle n'est pas réalisable chez 30 à 40% des patients, soit pour des raisons anatomiques avec une localisation distale de l'obstruction artérielle, soit à cause de comorbidités importantes.

Une nouvelle approche thérapeutique s'est développée récemment : l'angioplastie pulmonaire transluminale percutanée.

A la suite des résultats positifs rapportés par plusieurs équipes japonaises, un programme a été mis en place chez les patients considérés inopérables et chez ceux présentant une hypertension artérielle pulmonaire persistante après une endartériectomie (48).

La technique consiste à réaliser une angioplastie au ballonnet pour rouvrir les artères atteintes. Elle comporte un risque de complications dominées par les syndromes de reperfusion et les hémoptysies (49).

Ce risque est d'autant plus élevé que le tableau hémodynamique initial est grave.

Cette nouvelle technique ne peut se faire actuellement que dans un centre de référence de l'HTAP, chaque dossier doit être étudié en réunion pluridisciplinaire.

Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique supervisé par le Centre de référence de l'hypertension pulmonaire permettra de tester de façon rigoureuse la sécurité et l'efficacité des traitements non chirurgicaux interventionnels et médicamenteux de l'HTPTEC.

Partie 2 : étude observationnelle :

Matériel et méthode :

1) Objectifs de l'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive d'une population de patients atteints d'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique suivi au Centre Hospitalier de POITIERS (centre de compétence de l'HTAP du Poitou Charente).

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des patients suivis de Janvier 2010 à Janvier 2015, atteints d'une hypertension pulmonaire post embolique confirmée par le cathétérisme cardiaque droit.

Nous avons décrit dans un premier temps les caractéristiques démographiques des patients inclus ainsi que les différentes caractéristiques cliniques, hémodynamiques et biologiques de chacun. Enfin nous avons décrit la prise en charge thérapeutique mise en place et évalué le suivi des patients à 1an.

Toutes ces données ont été comparé à la littérature et notamment à l'étude prospective de référence, multicentrique issue de l'expérience de 27 centres experts dans 16 pays ayant inclus 679 patients(9).

2) Critères d'inclusions :

Les critères d'inclusions sont :

- Patients de plus de 18 ans,
- Présence d'une hypertension pulmonaire pré capillaire confirmée par le cathétérisme cardiaque droit avec une PAPm > 25mmHg et une PCP moyenne $\leq$ 15mmHg,
- Scintigraphie pulmonaire pathologique mettant en évidence des défauts perfusionnels et/ou un angioscanner thoracique avec des thrombus visibles (en cas de scintigraphie indéterminée),
- Exclusion des autres diagnostics d'hypertension pulmonaire.

3) Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont :

- Absence de cathétérisme cardiaque droit,
- Présence d'une hypertension pulmonaire post capillaire au cathétérisme (PCP moyenne > 15mmHg),

- Scintigraphie pulmonaire normale.

4) Recueil de données :

Le recueil de données a été réalisé grâce au Département d'information Médicale (DIM) de Poitiers.

Nous avons recherché tous les patients porteurs d'une HTPTEC suivi au CHU de POITIERS sur la période du 1^{er} Janvier 2010 au 1^{er} Janvier 2015.

Les codes utilisés pour cette recherche étaient :

- I279 : cœur pulmonaire chronique
- I272 : HTAP secondaires
- I270 : HTAP primitive

Le département d'information médicale a fourni une liste nominative des patients hospitalisés et venus en consultation pour les services de médecine interne, de cardiologie et de pneumologie.

Le nombre de patients transmis par le DIM était au total de 660 patients.

5) Les caractéristiques étudiées :

Caractéristiques démographiques :

- l'âge des patients
- le sexe
- le poids et l'IMC du patient au moment du diagnostic
- les comorbidités dont les antécédents cardio vasculaire (cardiopathie ischémiques, rythmique, valvulaire, l'HTA, le SAOS, l'hypercholestérolémie) les antécédents respiratoires (BPCO, Asthme, la DDB), le diabète, le tabagisme
- un antécédent d'embolie pulmonaire et/ou de thrombose veineuse profonde
- les facteurs de risques d'HTPTEC comprenaient les facteurs cités dans le paragraphe « étiologies »
- les pathologies associées à l'Hypertension pulmonaire étaient définies par la BPCO, le SAOS, la dysfonction diastolique du ventricule gauche, présence d'une valvulopathie, la pathologie pulmonaire interstitielle, la prise de drogue ou de toxiques (anorexigènes...)
- les traitements des patients au moment du diagnostic (oxygénothérapie, traitement anticoagulant, traitement diurétique, filtre cave)

Caractéristiques cliniques au diagnostic, avant la mise sous traitement :

- la dyspnée selon la classification NYHA
- le test de marche de 6 minutes
- la réalisation ou non du test de BORG
- la présence de signes d'insuffisance ventriculaire droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire et reflux hépato jugulaire, hépatomégalie, hépatalgie)

Caractéristiques paracliniques au diagnostic, avant la mise sous traitement :

- les gaz du sang en air ambiant
- le bilan de coagulation

- le fibrinogène
- la CRP
- le pro-BNP
- les explorations fonctionnelles respiratoires
- la première échographie faisant évoquer le diagnostic avec une PAPs > 35mmHg
- le cathétérisme cardiaque droit réalisé avant la mise en place du traitement avec le lieu de réalisation (CHU de Poitiers, CHU du Kremlin Bicêtre et Antoine Bécère centre de référence à Paris, CH de Niort ou de La Rochelle).
- la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion,
- l'angioscanner,
- l'angiographie pulmonaire

Nature de la prise en charge thérapeutique :

- le type de traitement chirurgical : endartériectomie ou transplantation
- le traitement médical avec la classe thérapeutique utilisée et les éventuelles associations de traitement.
- les effets secondaires des traitements médicamenteux
- les complications post opératoires de la chirurgie.

Caractéristiques permettant l'évaluation du traitement 6 mois à un an après son initiation :

- la dyspnée selon la classification NYHA
- le test de marche de 6 min
- l'échographie cardiaque
- la scintigraphie pulmonaire
- le taux de BNP
- le cathétérisme cardiaque droit

Date et cause de décès :

Nous avons recueillis le nombre de décès à 1 an et 5 ans après la mise en place du traitement ainsi que les causes de décès.

Méthodologie de l'analyse statistique :

Les données recueillies au cours de l'étude étaient collectées à partir des dossiers médicaux des patients dans un tableur sous Microsoft Excel. L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel StatView Windows 8.

Les résultats sont présentés en effectif et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne avec déviation standard pour les variables quantitatives qui suivent une loi normale. Si la variable quantitative ne suit pas une loi normale elle est exprimée en médiane avec les interquartiles (Q1-Q3).

La comparaison des groupes s'est faite en analyse uni variée, comparaison de moyennes non appariés par le test de Student, comparaison de médianes par le test Mann-Whitney, comparaison des variables qualitatives par le test CHI-2.

La comparaison de la population avant et après traitement s'est faite par une comparaison de moyenne appariée avec le test de Student. Les résultats sont représentés selon un diagramme en boîte.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

Résultats :

De Janvier 2010 à Janvier 2015, 34 patients ont été suivis pour une Hypertension pulmonaire post embolique chronique au CHU de Poitiers.

Parmi ces 34 patients, 11 (32.4%) ont bénéficié d'une intervention chirurgicale et 23 (67.6%) n'ont pas été opérés.

Nous avons séparé la population en deux groupes, le groupe opéré et le groupe non opéré.

Description des caractéristiques démographiques des patients (tableau 2) :

En moyenne, les patients étaient âgés de 67.8 ± 11.6 ans, avec 50% d'hommes ce qui est comparable dans les deux groupes.

Le poids des patients était de 70.8 ± 13.5 kg en moyenne avec un IMC à 27.5 ± 5.2 kg/m², 31.3% d'entre eux étaient obèses (30% chez les patients opérés et 31% chez les patients non opérés), il n'y avait pas de différence dans les 2 groupes.

Concernant les antécédents des patients, 14.7% étaient diabétiques, 17.6% avaient une hypothyroïdie sous hormonothérapie substitutive, 70.6% avaient un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires. Parmi eux, 41.2% avaient plus de un facteur de risque cardio-vasculaire (36.4% de patients opérés et 43.5% de patients non opérés). Les antécédents respiratoires étaient présents chez 29.4% de patients avec 23.5% de patient BPCO et 18.2% de patients porteurs d'un SAOS.

Le nombre de patients ayant des antécédents respiratoires était plus important dans le groupe des opérés.

Un antécédent d'embolie pulmonaire, confirmé par l'angioscanner ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion, était présent pour la majorité des patients (85.3%), ce qui est comparable dans les deux groupes.

Dix-sept patients (50%) avaient des facteurs de risques d'HTP TEC principalement dans le groupe des patients non opérés (56.5%). Trois patients du groupe non opéré, avaient un syndrome des anticorps anti phospholipides avec un anticorps anticoagulant circulant positif.

Concernant le traitement des patients avant le diagnostic d'HTP TEC, 88.2% étaient sous un traitement anticoagulant, principalement du PREVISCAN (les 3 patients sans anticoagulant n'avaient pas d'antécédents d'EP).

Deux patients ont nécessité la pose d'un filtre cave et 80% des patients étaient sous traitement diurétiques à faible dose, le plus souvent de type diurétique de l'anse.

Enfin, 29.6% avaient une oxygénothérapie à domicile.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population

	Total patients (n=34)	Patients Opérés (n=11)	Patients non-opérés (n=22)	<i>p</i>
Age, années, moyenne	67,8 ± 11,6	63,7 ± 13,9	69,7 ± 10,1	0,163
Sexe, % hommes	50 (n=17)	63,6 (n=7)	43,5 (n=10)	0,453
Poids, Kg, moyenne	70,8 ± 13,5	69,6 ± 15,1	71,34 ± 13,1	0,746
IMC, moyenne	27,5 ± 5,2	27,5 ± 7,1	27,5 ± 4,3	0,968
IMC > 30, %	31,3 (n=10)	30 (n=3)	31,8 (n=7)	>0,999
Diabétique, %	14,7 (n=5)	9,1 (n=1)	17,4 (n=4)	0,903
Tabagisme, %	38,2 (n=13)	54,5 (n=6)	30,4 (n=7)	0,329
Présence de Comorbidité respiratoire, %	29,4 (n=10)	54,5 (n=6)	17,4 (n=4)	0,068
BPCO, %	23,5 (n=8)	36,4 (n=4)	17,4 (n=4)	0,431
SAOS, %	18,2 (n=6)	27,3 (n=3)	13,6 (n=3)	0,622
Présence de comorbidité cardiovasculaire, %	70,6 (n=24)	63,6 (n=7)	73,9 (n=17)	0,831
≥ 2 facteur de risque cardiovasculaire,%	41,2 (n=14)	36,4 (n=4)	43,5 (n=10)	0,982
Présence de facteur de risque d'HTPTEC,%	50 (n=17)	36,4 (n=4)	56,5 (n=13)	0,463
Syndrome des anticorps anti phospholipide	8,8% (n=3)	9,1% (n=1)	8,7% (n=2)	>0,999
Hypothyroïdien, %	17,6 (n=6)	18,2 (n=2)	17,4 (n=4)	>0,999
Antécédent d'EP confirmée, %	85,3 (n=29)	81,9 (n=9)	86,9 (n=20)	<0,999
Antécédent TVP confirmée, %	54,5 (n=18)	45,5 (n=5)	59,1 (n=13)	0,702
Traitement du patient avant le diagnostic:				
Anticoagulant, %	88,2 (n=30)	81,8 (n=9)	91,3 (n=21)	0,814
Diurétique, %	80 (n=24)	77,7 (n=7)	80,9 (n=17)	>0,999
Oxygénothérapie à domicile, %	29,6 (n=8)	22,2 (n=2)	33,3 (n=6)	0,299
Implantation d'un filtre cave, %	5,8 (n=2)	4,3 (n=1)	9,1 (n=1)	>0,999

Description des caractéristiques cliniques et paracliniques de la population :

Le principal motif de consultation était la dyspnée pour 32 des 34 patients.

Un patient a été diagnostiqué fortuitement suite à un bilan cardiologique, un autre patient a été diagnostiqué dans les suites d'une hémoptysie de moyenne abondance, nécessitant une embolisation.

La dyspnée était évaluée, selon la classification NYHA (annexe), avec seulement 2.9% de dyspnée stade 1, 31.4% de dyspnée stade 2, 50% de dyspnée stade 3 et 14.3% de dyspnée stade 4.

22 patients soit 66.7% avaient une dyspnée de mauvais pronostic au moment du diagnostic, évaluée à 3-4, comparable dans les deux groupes.

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite étaient retrouvés chez 41.2% des patients, plus fréquemment chez les patients non opérés (47.8%).

Le test de marche de 6 minutes était en moyenne de 302±111.9 mètres, 61.1% des patients non opérés avaient un test de marche de 6 minutes inférieurs à 300mètres (signe de gravité) contre 37.5% dans le groupe des patients opérés (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avant le traitement

	Total (n=34)	Opérés (n=11)	Non-opérés (n=23)	<i>p</i>
NYHA (classe), moyenne	2,85 ± 0,7	2,81 ± 0,4	2,86 ± 0,7	0,866
NYHA 1/2/3/4, %	2.9/31.4/50/14.3	0/27.2/63.6/9.1	4.3/34.8/45.4/17.4	0.866
NYHA (classe 3-4), %	66,7 (n=22)	72,7 (n=8)	63,6 (n=14)	0,887
signe IVD, %	41,2 (n=14)	27,3 (n=3)	47,8 (n=11)	0,443
TM6, moyenne, mètre	302 ± 111,9	325,5 ± 117	291,6 ± 111,2	0,487
TM6 < 300m, %	53,8 (n=14)	37,5 (n=3)	61,1 (n=11)	0,972
NT-pro-BNP ng/l, médiane [Q1;Q3]	734 [225-1651]	1241 [428-1694]	546 [140-1456]	0,155
pO2 < 60mmHg, %	34,6 (n=9)	22,2 (n=2)	41,2 (n=7)	0,594

Description des modalités de diagnostic :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie thoracique qui a permis de suspecter une hypertension pulmonaire.

Le délai entre le dernier épisode d'EP et le cathétérisme cardiaque droit était de 19 mois [9-34.5], 20 mois [9-25] pour les patients opérés et 18 mois [9-37.25] pour les patients non opérés ($p=0.941$).

Le délai entre la première échographie mettant en évidence une hypertension pulmonaire et la réalisation d'un cathétérisme droit confirmant le diagnostic, était de 2 mois [0-5.25], sans différence significative dans les deux groupes ($p=0.953$).

Les paramètres hémodynamiques du cathétérisme au moment du diagnostic étaient les suivant (tableau 4) :

- La pression artérielle pulmonaire moyenne était de 43.1 ± 9 mm Hg,
- les résistances vasculaires pulmonaires étaient à 9.6 ± 6.9 unités WOOD,
- l'index cardiaque était de 2.3 ± 0.6 l/min/m².

Ces paramètres étaient comparables dans les deux groupes.

La réalisation d'un scanner thoracique avec injection de produit de contraste n'a été retrouvée que chez 25 patients.

Quatre patients n'ont pas eu d'angioscanner dans leur prise en charge, ils étaient tous dans le groupe non opéré. Pour les autres nous avons des données manquantes.

Sur les 25 scanners on a pu identifier des lésions proximales chez neuf patients soit 45%, dont huit patients opérés (88.8%).

Le patient non opéré a été récusé de la chirurgie en raison de comorbidités importantes.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical malgré des lésions distales décrites sur l'angioscanner mais accessibles pour le chirurgien. Pour le dernier patient opéré, nous n'avons pas retrouvé la localisation des lésions au scanner dans le dossier.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion n'a pas été réalisée chez 3 patients du groupe non opéré.

Une patiente est décédée 15 jours après le cathétérisme cardiaque droit et n'a pas eu de scintigraphie, (le diagnostic est donc suspecté sur ces antécédents d'EP et l'absence d'autres causes).

Les deux autres patients avaient bénéficié d'un angioscanner retrouvant une obstruction distale.

En moyenne le pourcentage de défauts perfusionnel sur la scintigraphie était de $36.5\% \pm 10.7$ avec un pourcentage plus important dans le groupe opéré (40.8%) (Tableau 4).

Tableau 4 : Paramètres diagnostiques des patients avant le traitement

	total patient	patients opérés	patients non opérés	p
<i>Echographie trans thoracique,</i>				
PAPs, mmHg moyenne,	72 ± 20	72,6 ± 23,2	71,7 ± 18,7	0,903
Epanchement péricardique, % (n)	6,3% (n=2)	n=0	9,1% (n=2)	0,471
TAPSE moyenne,	14,5 ± 4,7	16,6 ± 3,5	13,8 ± 5,1	0,39
<i>Cathétérisme cardiaque droit</i>				
<i>moyenne,</i>				
PAPm, mmHg	43,1 ± 9	46,3 ± 7,8	41,6 ± 9,3	0,161
RVPm, unité wood	9,6 ± 6,9	11,6 ± 10	8,8 ± 5,1	0,294
IC,l/min/m2	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,2 ± 0,5	0,127
Pcap moyenne, mmHg	10 ± 4,5	9,8 ± 3,4	10,1 ± 5	0,903
<i>Scanner thoracique, % (n)</i>				
Lésion proximale	45% (n=9)	88,8% (n=8)	9,1% (n=1)	0,018
<i>Scintigraphie pulmonaire, %(n)</i>				
Défect perfusionnel	36,5 ± 10,7	40,8 ± 7,4	34,6 ± 11,5	0,244

Prise en charge thérapeutique des patients :

Onze patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical soit 32.4% de la population.

Parmi ces patients, 36.4% (n=4) ont bénéficié d'un traitement médical post opératoire de type antagoniste de l'endothéline, associé pour 2 patients à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (figure 7).

Parmi les patients non opérés, 86.9% (n=20) ont reçu un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire et 13.04% (n=3), n'ont reçu qu'un traitement symptomatique (diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteur calcique).

Des effets indésirables ont été retrouvés chez 10 patients recevant un traitement médical spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Quatre patients ont été mis sous RIOCIQUAT, stimulateur de la GMPc.

Trois d'entre eux avaient un traitement spécifique mis en place auparavant, le dernier a été mis d'emblée sous RIOCIQUAT.

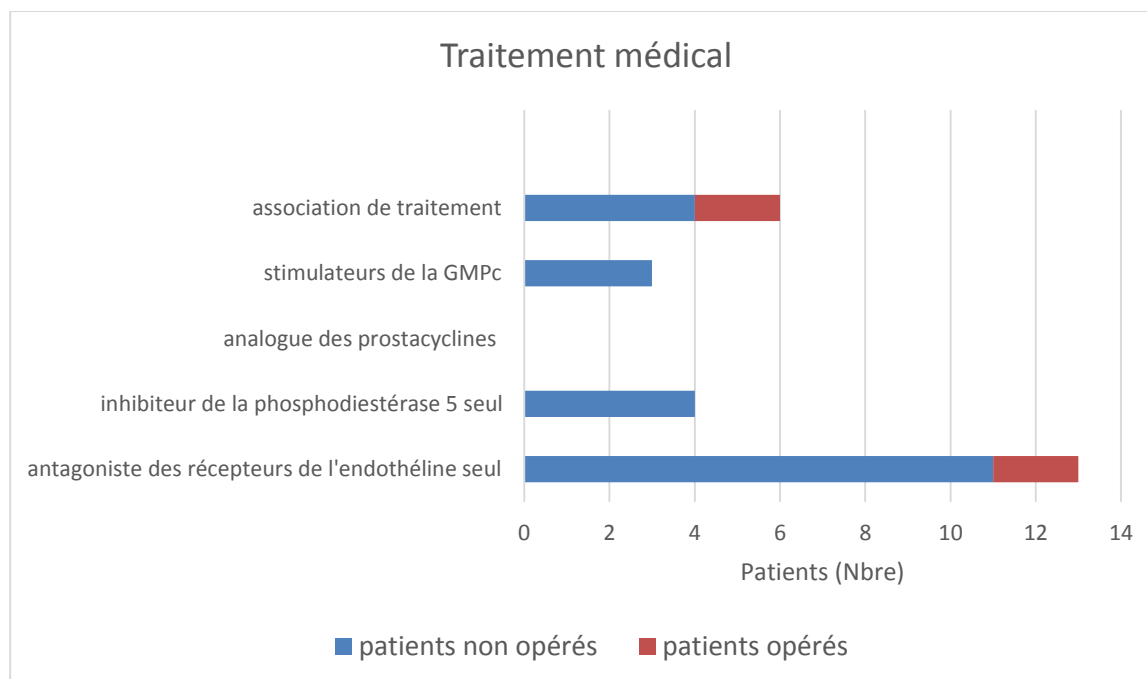


Figure 7 : Traitements médicaux mis en place par patients.

Association de traitement = antagoniste des récepteurs de l'endothéline + inhibiteur de la phosphodiesterase 5

Suivi à 1 an des patients :

Comparaison des paramètres de suivi dans les groupes opérés et non opérés après 1 an de traitement :

Sur le plan clinique, l'évaluation de la dyspnée à 1 an était de 2.3 ± 0.8 de la classification NYHA comparable dans les deux groupes.

Le test de marche de 6 min après 1an de traitement était à 335.5 ± 105 m, plus élevé dans le groupe opéré mais non significatif à 375.6 ± 83 m versus 318.8 ± 112 , $p=0.328$.

Sur le plan paraclinique, les paramètres échographiques étaient différents dans les deux groupes avec une PAPs à 38.5 ± 20.2 dans le groupe opéré et 63.7 ± 27 dans le groupe non opéré après 1 an de traitement ($p=0.065$).

Sur les données du cathétérisme droit, on retrouve une différence significative entre les deux groupes sur la PAPm après 1 an de traitement avec en moyenne 27.3 ± 9.3 mmHg pour le groupe opéré et 40.1 ± 12.6 mmHg pour le groupe non opéré ($p=0.028$).

On ne retrouve pas de différences significatives entre les deux groupes concernant les résistances vasculaires pulmonaires et l'index cardiaque (tableau 4).

Tableau 5 : Paramètres de suivi clinico-biologiques 1 an après le traitement, (comparaison de moyenne non appariée)

Paramètres de suivi à 1 an, moyenne $\pm$ DS	Total patient (n=34)	Patients opérés (n=11)	Patients non opérés (n=23)	P
score NYHA	$2,3 \pm 0,8$	$2 \pm 1,1$	$2,5 \pm 0,6$	0,216
TM6m, mètre	$335,5 \pm 105$	$375,6 \pm 83$	$318,8 \pm 112$	0,328
NT-pro BNP, ng/l, médiane [Q1;Q3]	402,5 [165-3949]	201 [169-1168]	457 [116-5349]	0,61
PAPs sur l'ETT, mmHg	$54,8 \pm 27,2$	$38,5 \pm 20,2$	$63,7 \pm 27$	0,065
PAPm sur CCD, mmHg	$35,8 \pm 13$	$27,3 \pm 9,3$	$40,1 \pm 12,6$	0,028
RVP, unité wood	$5,7 \pm 3,9$	$3,8 \pm 1,9$	$6,7 \pm 4,4$	0,114
IC, l/min/m2	$2,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$	0,142

Comparaison des paramètres de suivi des deux groupes avant et après 1 an de traitement (diagramme en boîte) :

On retrouve une différence significative pour la PAPs à l'ETT qui s'améliore de 19.1mmHg après traitement ($p=0.038$) avec une amélioration plus nette de 33mmHg dans le groupe opéré versus 10.6 mmHg dans le groupe non opéré (figure 8).

La PAPm au cathétérisme cardiaque droit s'améliore significativement de 6.85mmHg ($p=0.033$) chez tous les patients, sachant que chez les patients opérés elle s'améliore de 20.4mmHg ($p=0.048$) versus 0.07 mmHg chez les non opérés (figure 9).

Enfin les résistances vasculaires pulmonaires sont moins élevées avec une amélioration de 4.5 unité Wood pour tous les patients après le traitement ($p=0.027$).

Cette amélioration est plus forte dans le groupe opéré mais pas significativement (figure 10).

Le test de marche, la dyspnée et l'index cardiaque ne s'améliorent pas de manière significative après le traitement (figures 11-12-13).

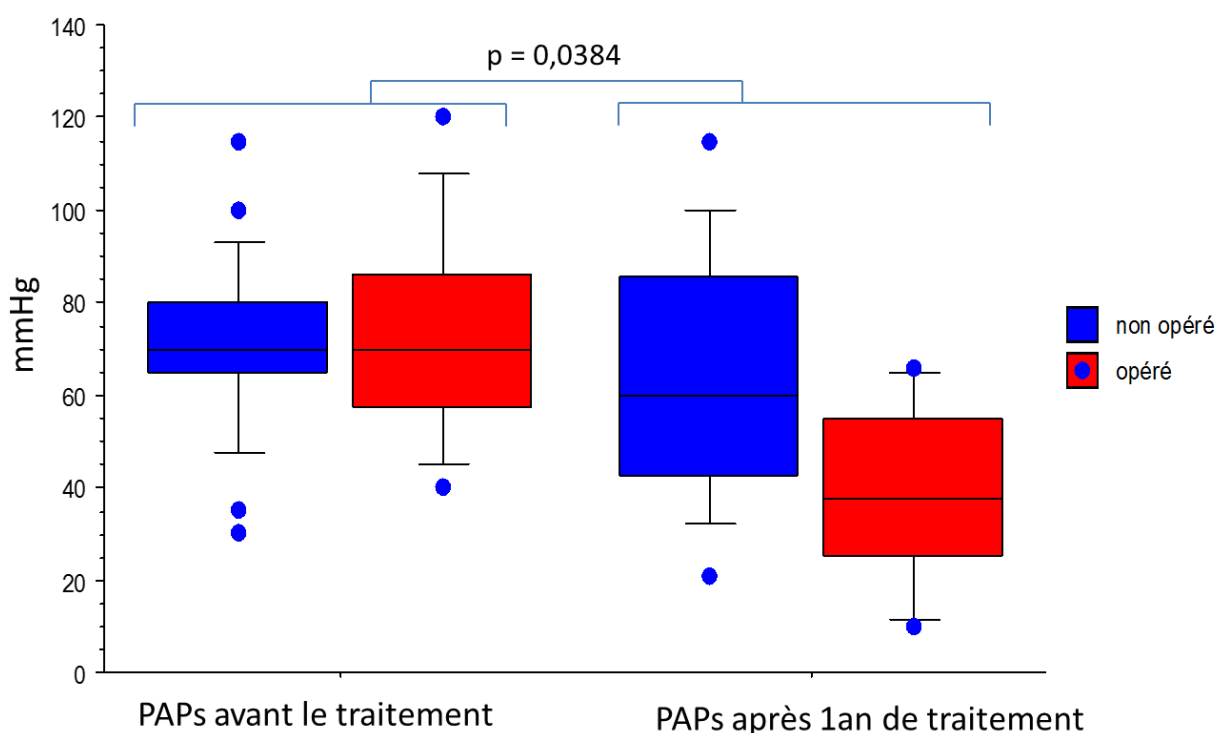


Figure 8 : comparaison de la PAPs à l'ETT avant et après 1 an de traitement dans les deux groupes.

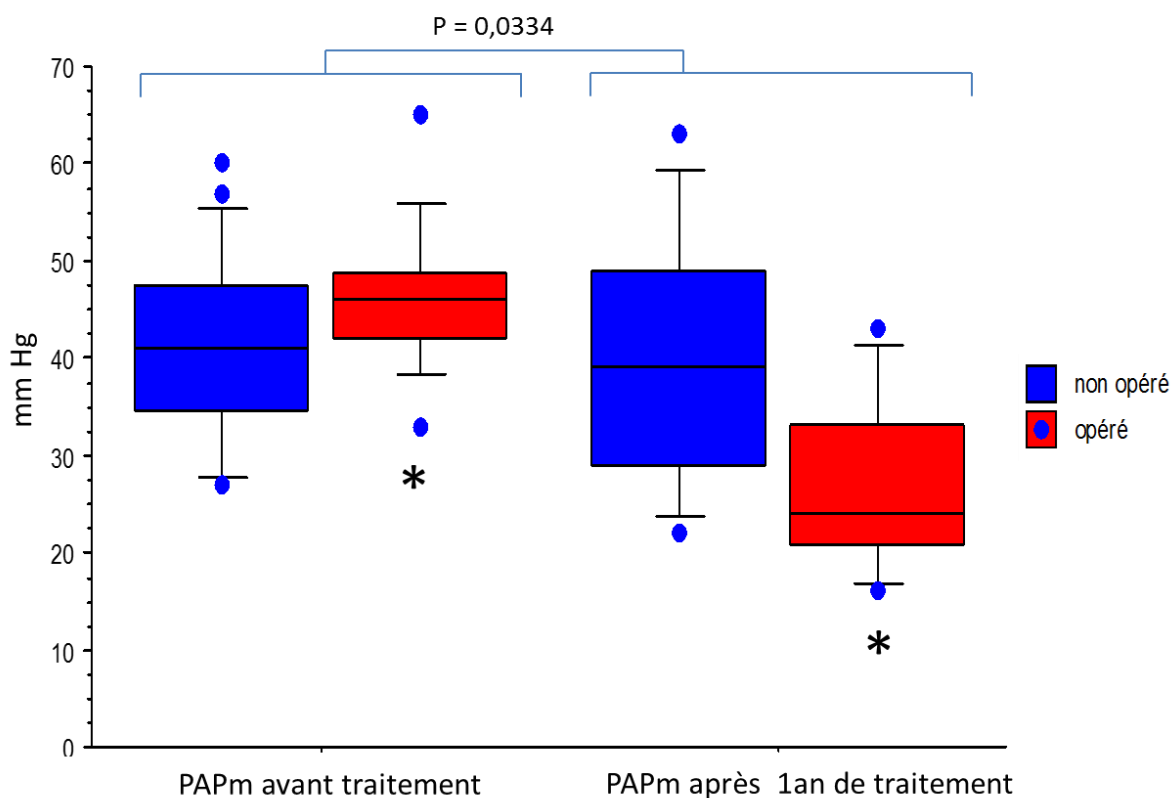


Figure 9 : comparaison de la PAPm au cathétérisme cardiaque droit avant et après 1 an de traitement dans les deux groupes. * : différence significative ($p < 0.05$) avant et après traitement dans le groupe non opérés. L'absence d'étoile signifie que les groupes ne sont pas significativement différents.

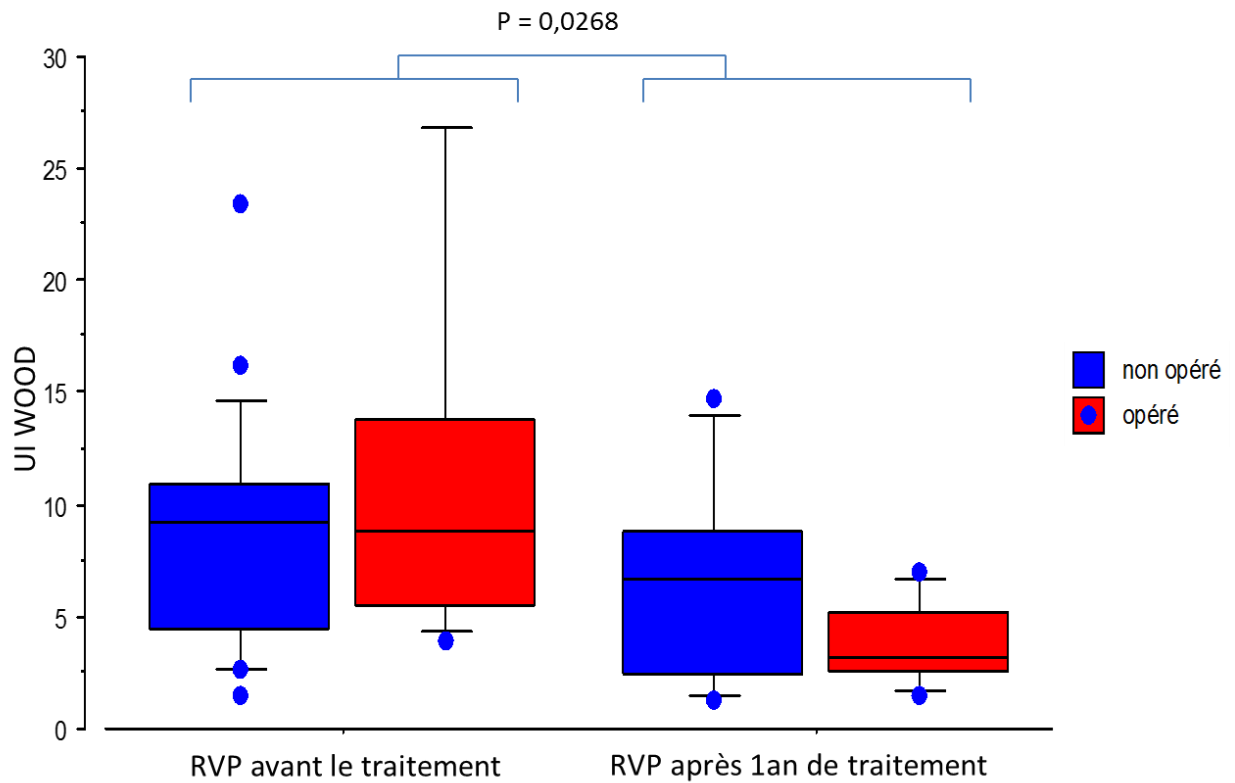


Figure 10 : comparaison des RVP sur le cathétérisme droit avant et après 1 an de traitement dans les deux groupes.

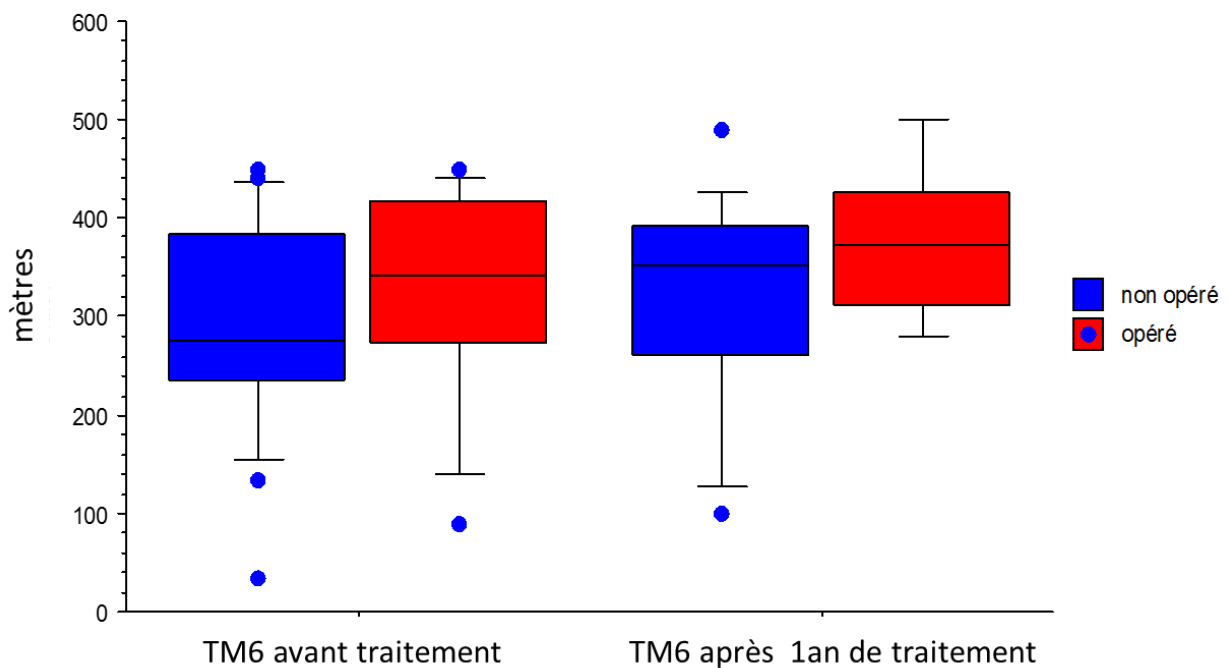


Figure 11 : Comparaison du test de marche de 6 minutes avant et après 1 an de traitement, pas de différence significative.

Survie des patients

A 1 an, un seul patient est décédé d'une décompensation cardiaque aigue, ce qui fait une survie à 1 an de 94.1% (100% dans le groupe opéré et 91.13% dans le groupe non opéré).

A 5 ans, sept patients sont décédés, la survie est évaluée à 79.4%, avec une différence significative entre les 2 groupes, 100% pour les patients opérés et 69.6% pour les patients non opérés.

Discussion :

L'HTPTEC est un sujet d'actualité en raison des progrès des techniques thérapeutiques et du développement de nouvelles molécules médicamenteuses.

Nous nous sommes intéressés aux patients suivis sur le CHU de Poitiers, centre de compétence du Poitou Charentes pour évaluer nos pratiques et les comparer aux données de la littérature.

1) Comparaison des caractéristiques de la population prise en charge à Poitiers avec les données de la littérature

a) Comparaison des caractéristiques démographiques

Si nous comparons les données de nos patients aux données du registre international du Cœur pulmonaire chronique post embolique regroupant 26 centres hospitaliers européens et un centre canadien, nous retrouvons des patients plus âgés dans notre population (66.5 ans contre 63 ans) avec une tendance plus jeune dans le groupe opéré.

La proportion d'homme est de 50% dans les deux groupes de patients de Poitiers, ce qui est comparable dans le registre international (9).

Facteurs de risques de l'HTPTEC

Comparé au registre international, les facteurs de risques d'HTPTEC étaient présents chez 50% des patients suivis à Poitiers avec une majorité d'hypothyroïdie ; 17.6 % contre 8% dans le registre international.

Dans l'étude de Kim *et al* sur les facteurs de risques d'HTPTEC, 20% des patients avaient un hypothyroïdisme substitué par des hormones thyroïdiennes (50).

Nous n'avons pas retrouvé autant d'anomalie du bilan de thrombophilie que dans la population Européenne, (8.8% contre 31.9%) et toutes étaient liées à un syndrome des anticorps anti phospholipides (9).

Les données de la littérature sont divergentes concernant le syndrome des antiphospholipides comme facteur de risque de l'HTPTEC. L'étude de Wolf *et al* a montré sur 116 patients atteints d'hypertension pulmonaire, un taux de SAPL significativement plus élevé dans le groupe HTPTEC que dans le groupe des HTAP (14). A l'inverse l'étude de Wong *et al* n'a pas montré de différence significative entre les patients porteurs d'une HTPTEC et les HTP non post emboliques (51).

Dans notre population un patient était splénectomisé (contre 3.4%) et deux patients avaient un antécédent de cancer (contre 12.7%).

Les causes associées à l'hypertension pulmonaire étaient plus importantes qu'à l'échelle internationale (50% contre 20.9%). La BPCO reste la pathologie associée la plus fréquente (23.5% contre 9.5%) suivie du syndrome d'apnées du sommeil (18.2% contre 3.1%) (9).

Antécédents thromboemboliques veineux

Nous avons retrouvé 85.3% d'antécédents d'embolie pulmonaire sur les 34 patients avec 12.1% de récurrence embolique et 54.5% de TVP.

Comparé au registre international, 74.8 % des cas avaient un antécédent d'EP, 32.8% étaient récidivistes et 55.4% avaient un antécédent de TVP.

Il y a donc plus de cas d'HTPTEC post EP confirmée, dans notre échantillon.

On retrouve dans la littérature un nombre plus important d'antécédent d'EP confirmée chez les patients opérables. Nous ne retrouvons pas ces mêmes données : 81.9% dans le groupe opéré et 86.9% dans le groupe non opéré.

Il est montré également, dans la littérature, un taux plus important d'EP massive dans le groupe de patients opérables, mais malheureusement nous n'avons pas pu identifier la gravité de l'embolie pulmonaire par manque de données (9).

Une étude publiée en 2013 sur 99 patients ayant présenté une embolie pulmonaire, a montré que sur deux ans de suivi, 5 patients soit 5.5%, avaient présenté une HTPTEC(5). Dans l'étude de Becattini *et al* l'incidence d'HTPTEC sur 259 patients avec une EP était de 1% après 2 ans de suivi.

Le suivi des patients ayant fait une embolie pulmonaire n'est pas systématique mais peut se discuter si l'incidence de celle-ci est élevée (7). Or les dernières études montrent que c'est une pathologie probablement sous diagnostiquée(52)(36).

La prévalence de l'HTPTEC post embolie pulmonaire varie de 1% à 3.8% selon les dernières études (9).

Délai de prise en charge

Nous n'avons pas pu identifier le délai entre le début des symptômes et le diagnostic, n'ayant pas de donnée sur le début des symptômes. Dans le registre international ce délai était de 14.1 mois [7.5-32.8].

En revanche nous avons pu calculer le délai entre le dernier épisode d'embolie pulmonaire et le diagnostic d'HTPTEC (confirmé par le cathétérisme).

Ce délai est de 19 mois [9-34.5] pour l'ensemble des patients suivis à Poitiers, 20 mois pour les patients opérés et 18 mois pour les patients non opérés.

Dans le registre International, ce délai est plus court évalué à 12.5 mois [5.7-33.6], 12 mois pour les patients opérés et 13.9 mois pour les non opérés.

Il existe donc un retard dans le diagnostic d'HTPTEC des patients pris en charge sur Poitiers.

Les raisons sont multiples : l'absence de spécificité des symptômes de l'HTPTEC, la méconnaissance de cette pathologie, le recours à une consultation spécialisée dans le centre de compétence trop tardive.

En effet le délai entre la suspicion du diagnostic à l'échographie et la réalisation du cathétérisme cardiaque droit n'était pas négligeable, évalué à 2 mois [0-5.25]. Les patients étaient adressés tardivement au centre de compétence de l'HTAP.

Cinq patients n'avaient pas d'antécédent d'embolie pulmonaire, c'est là aussi une cause du retard dans le diagnostic d'HTPTEC, décrite dans la littérature (53).

Lorsqu'on compare ces chiffres à la littérature, une étude allemande publiée en 2014 s'est intéressée au délai entre les symptômes et le diagnostic. Ils ont étudiés 70 patients, le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 18 ± 26 mois. Pour les patients avec un antécédents d'EP ce délai était moins long, en revanche il était plus élevé chez les patients ayant reçu auparavant des médicaments vaso-actifs. Ils avaient au moment du diagnostic pour la plus part une classe NYHA 3-4 (54).

Le délai entre l'épisode d'EP et l'apparition des symptômes est très variable d'un individu à l'autre, il va de 3 mois à 2 ans (6).

b) Comparaison des caractéristiques cliniques

Les données cliniques de notre étude sont à peu près comparables avec les données du registre international.

La classe NYHA

Dans notre population, la proportion de patients avec une dyspnée stade 3 est de 50% (versus 68.8% dans le registre international) et la proportion de patients au stade 4 est de 14.3% (versus 12.8% dans le registre international) (9).

On retrouve des chiffres identiques dans l'étude épidémiologique de Schweikert *et al* avec respectivement 59% et 14% de stade 3 et 4 (52).

Test de marche de 6 min

L'étude du test de marche de 6 minutes, montre des résultats plus faibles dans le groupe de patients non opérés que dans le groupe de patients opérés (respectivement 291.6 mètres versus 325.5 mètres). Ces résultats sont comparables aux résultats du registre international (315 mètres versus 340 mètres).

On peut noter que 37.5% des patients de Poitiers avaient un test de marche < 300 mètres dans le groupe opérés et 61.1% dans le groupe non opérés. C'est un signe de mauvais pronostic.

Les résultats des données cliniques montrent bien que les patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie.

c) Comparaison des caractéristiques para cliniques

L'ETT

La PAPs était en moyenne de 72mmHg comparable dans les deux groupes. Deux patients avaient un épanchement péricardique minime au moment du diagnostic (dans le groupe non opéré). Les autres paramètres n'étaient pas systématiquement recherchés (le TAPS, la vitesse de pointe isovolumique, l'indice de TEI).

Or ces paramètres ont une valeur pronostique et peuvent aider à la décision thérapeutique.

Une étude publiée en 2013 à évaluer ces paramètres à l'ETT. En analyse multi variée le facteur prédictif de survie qui ressort à l'échographie est la vitesse de pointe isovolumique à l'anneau tricuspide (IVCv), avec une survie à 1 an de 95% lorsque l'IVCv est supérieure à 9cm/sec.

Dans cette étude un TAPS<17 mm est un facteur prédictif de mortalité, OR= 2.62 (1.10-6.19) en analyse univariée (p=0.03) (55).

Cathétérisme

Les résultats du cathétérisme cardiaque droit étaient moins homogènes entre les deux groupes par rapport au registre international, (46.3 et 41.6 mmHg de PAPm dans les groupes opérés et non opérés contre 47 et 47mmHg). L'étude des RVP montre les mêmes observations.

Imagerie

Le scanner thoracique n'était pas réalisé systématiquement (25/34). Lorsqu'il était fait les images permettaient de mettre en évidence une obstruction proximale ou distale. Malheureusement l'examen TDM était souvent de mauvaise qualité (liée à un mauvais temps d'injection du produit de contraste), ne permettant pas de rechercher d'autres anomalies.

La scintigraphie n'a pas été réalisée chez trois patients qui avaient bénéficié d'un angioscanner. Le pourcentage de défaut était plus important dans le groupe de patients opérés que celui des patients non opérés, respectivement 40.8 % versus 34.6%

Aucune angiographie n'a été faite sur Poitiers. L'angiographie est effectuée par le centre de référence parisien possédant une équipe expérimentée dans la réalisation de cet examen.

2) Comparaison de la prise en charge thérapeutique de la population suivie à Poitiers avec les données de la littérature

Sur la population de Poitiers, 11 patients ont bénéficié d'une endartériectomie pulmonaire, 20 patients ont bénéficié d'un traitement médical spécifique de l'HTP et 3 patients n'ont pas eu de

traitement spécifique devant le peu de données sur les traitements médicamenteux spécifiques dans l'HTPTEC à l'époque.

Les critères de non opérabilité sont définis par des lésions obstructives artérielles distales, un déséquilibre entre l'augmentation des RVP et le pourcentage d'occlusions suggérant une maladie micro vasculaire, des RVP > 1500 dyn/s/cm⁻⁵, les comorbidités et l'âge.

Ces critères sont discutables, et il est primordial d'adresser les patients aux centres de référence de Marie Lannelongue dans l'HTPTEC.

En effet l'indication opératoire, même s'il existe des critères définis, reste à l'appréciation d'une équipe spécialiste de l'HTP et surtout dépend de l'expérience du chirurgien (32). C'est un faisceau d'arguments (cliniques et para cliniques) qui vont définir l'opérabilité du patient.

Tous les patients n'ont pas bénéficié d'une consultation spécialisée au centre de référence Parisien soit par refus du patient (3 patients), soit pour non opérabilité évaluée par le médecin (3 patients).

Les causes de non opérabilité dans notre étude étaient :

- le caractère distal de la lésion (90.9%),
- les comorbidités du patient (6 patients, 17.65%),
- le refus du patient à subir une opération (3 patients, 8.82%).

Une patiente est décédée avant de pouvoir bénéficier d'une chirurgie.

La classe thérapeutique la plus utilisée était la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (BOSENTAN), 55.8% contre 21.7% dans le registre International.

Le BOSENTAN est utilisé chez de nombreux patients inopérables suite à l'étude randomisée et contrôlée, BENEFIT, qui a montré une amélioration significative sur l'hémodynamique. A l'inverse elle n'a pas montrée d'amélioration sur la capacité d'exercice (43).

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase sont la deuxième classe la plus utilisée dans les études, et dans notre étude (29.4% versus 17.5% dans le registre international).

Cette classe thérapeutique a été étudiée par Suntharalingam *et al* dans une étude contrôlée, randomisée de 19 patients qui a montré une amélioration de la classe NYHA et de l'hémodynamique des patients sous SILDENAFIL (45).

Aucun de nos patients n'a été traité avec des analogues des prostacyclines, sachant qu'aucune étude contrôlée n'a montré son efficacité dans la littérature (36).

Il existe peu de données dans la littérature sur les associations de traitement pour l'HTPTEC, 6 patients avaient une association de deux classes médicamenteuse.

Toutes ces données sur le traitement médical se retrouvent dans la littérature (52).

Complication post opératoires

Sept patients ont présentés des complications post opératoires avec 3 œdèmes de reperfusion, une hémoptysie traitée par radio embolisation, une médiastinite, une désunion de cicatrice et un œdème aigu du poumon en post opératoire.

Dans l'étude de Coronel sur 32 patients opérés, 38.7% ont présenté une infection post opératoire, 25.8% un œdème de reperfusion, 16.1% une hémoptysie et 12.9% un OAP. Dans cette étude on retrouve également 19.4% de trouble du rythme supra ventriculaire (56).

L'œdème de reperfusion est fréquent en post opératoire, représentant 10 à 40% des complications post opératoires. Il est associé à une mortalité élevée (57)(58).

3) Comparaison de l'efficacité du traitement des patients suivis à Poitiers par rapport aux données de la littérature

Les résultats à 1an sont intéressants :

Evolution clinique de notre population

Sur le plan clinique il n'y a pas d'amélioration franche des paramètres après 1 an de traitement, on retrouve une tendance à l'amélioration du test de marche de 6 minutes (+ 50mètres) et une amélioration de la dyspnée qui perd 1 point de la classification, mais ces données ne sont pas significativement différentes (respectivement, $p=0.334$ et $p=0.0565$).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de patients, opérés et non opérés.

Evolution hémodynamique de la population

Lorsqu'on s'intéresse aux paramètres hémodynamiques de la population avant et après 1 an de traitement (tout patient confondu), on remarque une différence significative de la PAPs évaluée sur l'ETT ($p=0.0384$), de la PAPm évaluée sur le cathétérisme cardiaque droit ($p=0.0334$) qui est significativement meilleure dans le groupe opéré ($p=0.048$), et des résistances vasculaire pulmonaire ($p=0.0268$).

Cette différence ne ressort pas pour l'index cardiaque.

Ceci se traduit par une bonne réponse au traitement qu'il soit chirurgical ou médical pour les paramètres hémodynamiques. Concernant la PAPm elle est significativement meilleure après un traitement chirurgical.

Lorsqu'on compare ces paramètres entre les groupes de patients opérés et non opérés 1 an après le traitement, la PAPm au cathétérisme droit est significativement améliorée dans le groupe de patients opérés ($p=0.028$).

Il n'existe pas de différence significative pour les autres paramètres hémodynamique entre les deux groupes.

On peut donc affirmer que le traitement chirurgical est plus efficace que le traitement médical sur les paramètres hémodynamiques et notamment sur la PAPm.

Données de la littérature

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, et notamment avec l'étude d'Andreas Rolf *et al* publiée en 2013 qui a évalué les paramètres hémodynamiques avant et après endartérectomie de 65 patients. La PAPm est passée de 47 ± 12 mmHg à 25 ± 9 mmHg, ($p=0.0001$) (59).

L'étude de Coronel *et al* a comparé les paramètres cliniques et hémodynamiques à 1 an d'un traitement chirurgical ou médical sur 80 patients. Les résultats montrent une différence significative entre les deux groupes concernant le test de marche de 6 min, les RVP et la PAPm. Avant traitement la PAPm n'est pas différente dans les deux groupes (49 ± 11 et 52 ± 13 pour les groupes traitement médical et traitement chirurgical), après un an de traitement la PAPm est respectivement à 47 ± 8 et 26 ± 9 ($p=0.001$) (56).

Les résultats de la chirurgie sont donc significativement meilleurs sur les constantes hémodynamiques comme décrit dans notre population et dans la littérature. Elle permet également une amélioration significative sur les paramètres cliniques, mais notre effectif faible ne permet pas de le mettre en évidence.

4) Comparaison de la survie des patients suivis à Poitiers par rapport aux données de la littérature

Dans notre étude

Un seul patient est décédé 15 jours après son diagnostic, d'une décompensation cardiaque aigue. La survie à un an est de 97.06%. Si l'on regarde la survie à 5 ans, avec sept décès, elle est estimée à 79.4%.

Dans le groupe de patient opéré la survie est de 100% à 1 an et 5 ans.

Dans la littérature

La mortalité post opératoire est faible, de 2 à 5% en péri opératoire selon l'expérience des centres, inférieur à 2.2% à 30 jours (60).

La survie des patients opérés à 3 puis 5 ans est respectivement évaluée à 90 et 84% avec pour les patients présentant une HTP post endarteriectomie une survie à 91 et 73% à 3 et 5 ans (61).

En l'absence de traitement chirurgical, la survie à 1 an et 3 ans est de 82 et 70% (62).

Dans l'étude de Coronel *et al*, cette survie est à 83 et 69% à 1 et 5 ans (56).

La mortalité est donc importante chez les patients qui ne bénéficient pas d'un traitement chirurgical.

5) Limite de l'étude

Cette étude observationnelle montre plusieurs limites.

La première est un nombre trop faible de patients ne permettant pas la mise en évidence de différences significatives entre les groupes opérés et non opérés.

Nous avons tenté de réaliser une analyse multi variée pour faire ressortir certains résultats, notamment les capacités d'exercice et les constantes hémodynamiques post traitement. Malheureusement ces calculs n'étaient pas faisables avec notre faible effectif.

Le caractère rétrospectif de l'étude est une deuxième limite.

La recherche des informations à partir des dossiers médicaux est parfois fastidieuse, il y a quelques données manquantes dans l'étude.

D'autres paramètres auraient pu être étudiés comme l'étiologie de l'EP ou la sévérité de l'EP mais ces informations n'étaient pas disponibles pour un grand nombre de dossiers. Les causes de non opérabilité n'étaient pas toujours bien décrites non plus dans les dossiers.

6) Description de la prise en charge de l'HTPTEC à POITIERS, les points à améliorer :

Notre prise en charge sur Poitiers répond aux exigences des recommandations internationales de 2009.

Mais certains points peuvent être améliorés.

Le délai de prise en charge des patients atteints d'HTPTEC est encore trop important.

Le diagnostic et la prise en charge doivent être plus précoces.

Pour cela il faut sensibiliser les services hospitaliers, les centres hospitaliers périphériques mais aussi les médecins généralistes, les pneumologues et les cardiologues de villes à cette pathologie.

Il faut que les patients soient rapidement adressés dans un centre de compétence lorsqu'il présente une dyspnée persistante ou l'apparition d'une nouvelle dyspnée, en cas d'antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde.

Nous pouvons aussi réaliser un suivi par échographie trans-thoracique systématique à 6 mois, 1 an voir 2 ans chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire.

Lors du recueil de données nous avons mis en évidence un nombre non négligeable de patients porteur d'une HTP, découverte fortuitement au cours de l'hospitalisation sans prise en charge complémentaire associée. Certains avaient pourtant des antécédents thromboemboliques.

Il faudrait améliorer l'accès au centre de compétence de l'HTPTEC sur Poitiers, qu'il soit connu des différents services de l'hôpital, des centres hospitaliers périphériques, et des médecins de ville.

Le bilan pré thérapeutique est le plus souvent complet et réalisé en hôpital de semaine, dans des délais raisonnables après le diagnostic.

Il serait intéressant de définir une équipe référente, qui pourrait analyser les scanners et les échographies cardiaques des patients suspects d'HTPTEC, ou des patients suivis pour une HTPTEC, d'autant plus que la comparaison des examens par un même opérateur est plus intéressante.

En effet, la moitié des scanners thoraciques ont été réalisés dans de mauvaises conditions d'injection du produit de contraste et interprétés par des internes qui sont moins expérimentés dans l'HTP.

Le suivi des patients était inhomogène.

Sur le plan clinique les informations n'étaient pas toutes présentes avec notamment le test de marche de 6 minutes qui n'apparaissait pas systématiquement.

Certain patients bénéficiaient du cathétérisme droit de contrôle, d'autre non et le délai entre la mise en place du traitement et le contrôle hémodynamique était variable.

Il serait important de standardiser le suivi des patients pour avoir toutes les données permettant d'évaluer l'efficacité du traitement.

7) Que vont changer les nouveaux traitements dans l'algorithme de prise en charge dans l'avenir ?

En l'espace de quelques années, la prise en charge thérapeutique de l'HTPTEC a fait une avancée spectaculaire avec l'arrivée du RIOCIQUAT, traitement médical de l'HTPTEC non opérable, et de l'angioplastie pulmonaire, nouvelle technique interventionnelle à proposer aux patients récusés de la chirurgie.

Quatre patients bénéficient actuellement du RIOCIQUAT dans notre CHU.

Concernant l'angioplastie pulmonaire, il faut réévaluer tous nos patients, cette nouvelle technique ayant fait ces preuves depuis 2012 comme le montre plusieurs études réalisées au Japon (48)(63).

En France deux centres hospitaliers se sont formés à cette nouvelle technique, le CHU de Grenoble et le centre national de référence de l'HTP de Marie Lannelongue à Paris.

Un PHRC débutera en Décembre 2015, il compare l'angioplastie pulmonaire au traitement chirurgical par endarteriectomie, avec pour le bras angioplastie un cross over avec le traitement médical.

Conclusion :

On remarque que notre population est comparable à la population du registre Européen avec des caractéristiques et des résultats thérapeutiques similaires.

Les deux groupes de patients avaient des caractéristiques comparables avant la mise sous traitement sur le plan clinique et paraclinique. Les comorbidités étaient plus importantes dans le groupe non opéré. En effet c'est un critère de non opérabilité mais qui reste à l'appréciation du chirurgien.

L'indication chirurgicale n'est pas clairement définie et avec les progrès des techniques chirurgicales, la sélection des patients pouvant bénéficier d'une endartériectomie pulmonaire s'étend. C'est la raison pour laquelle il est primordial d'adresser nos patients porteurs d'HTPTEC à une équipe entraînée avec des chirurgiens expérimentés.

Il faut savoir évoquer et rechercher une HTPTEC chez un patient présentant une dyspnée, d'installation progressive, d'autant plus s'il a des antécédents d'EP. L'HTPTEC reste une pathologie rare mais probablement sous diagnostiquée, avec une incidence variant de 0.5% à 8%, d'après les dernières études.

Le diagnostic d'HTPTEC est un diagnostic difficile. L'arbre décisionnel élaboré par les experts en 2009 facilite ce diagnostic et doit être réalisé le plus tôt possible devant la suspicion d'une HTPTEC. En effet le délai de prise en charge est un facteur pronostic de la maladie

De nouvelles recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'HTAP sont parues en Août 2015, et des précisions ont été apportés sur la prise en charge de l'HTPTEC.

Avec les nouvelles avancées thérapeutiques les patients de notre cohorte vont pouvoir bénéficier de nouvelles thérapeutiques comme le traitement par RIOCIQUAT ou l'angioplastie pulmonaire. Il serait intéressant de suivre cette cohorte pour évaluer à long terme ces nouveaux traitements.

Cette pathologie mortelle et de mauvais pronostic en l'absence de traitement chirurgical, va peut-être voir une amélioration de son pronostic avec les nouvelles techniques. C'est ce que montrent les premiers résultats dans les études récentes de 2013.

Mais il nous faut encore du recul, et il est important d'adresser nos patients dans des centres compétents. Enfin il faut maintenir un suivi épidémiologique de ces patients pour voir leur évolution après de nouveaux traitements.

Bibliographie :

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. 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.* oct 2009;30;20:2493-537.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 30 juin 2009;54;1 Suppl:S43-54.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 16 mars 1999;99;10:1325-30.
4. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica.* juin 2010;95;6:970-5.
5. Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, Demirci Üçsular F, Katgı N, Unlü M, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tüberküloz Ve Toraks.* 2014;62;3:199-206.
6. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 27 mai 2004;350;22:2257-64.
7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* juill 2006;130;1:172-5.
8. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* févr 2013;41;2:462-8.
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 1 nov 2011;124;18:1973-81.
10. Jaïs X, Loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* déc 2005;60;12:1031-4.
11. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* févr 2009;33;2:325-31.
12. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner M-K, Panzenböck H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 2008;28;4:678-84.

13. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* mars 2005;93;3:512-6.
14. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* févr 2000;15;2:395-9.
15. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* sept 2003;90;3:372-6.
16. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* avr 2008;31;4:736-41.
17. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* mars 1993;103;3:685-92.
18. Michel RP, Hakim TS. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 1991;71;2:601-10.
19. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation.* août 1994;90;2:706-12.
20. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* juill 2004;84;3:731-65.
21. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2003;167;8:1139-41.
22. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 17 juin 1993;328;24:1732-9.
23. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med.* sept 1995;99;3:249-54.
24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 9 juill 1992;327;2:70-5.
25. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* févr 2003;123;2:338-43.
26. Weir EK, Olschewski A. Role of ion channels in acute and chronic responses of the pulmonary vasculature to hypoxia. *Cardiovasc Res.* 1 sept 2006;71;4:630-41.
27. Tudor RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol.* oct 2001;195;3:367-74.

28. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 29 sept 2005;353;13:1412-3.
29. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 6 févr 2003;348;6:500-9.
30. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2001;164;2:319-24.
31. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 25 avr 2006;113;16:2011-20.
32. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. mars 2013;41;3:735-42.
33. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. févr 2014;69;2:116-22.
34. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S. Technique of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Card Surg*. mars 1989;4;1:10-24.
35. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kriett JM, Tarazi RY, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. juill 1993;106;1:116-26; discussion 126-7.
36. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. avr 2013;41;4:985-90.
37. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. août 2004;5;8:618-23.
38. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. avr 2007;26;4:357-62.
39. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. oct 2005;128;4:2363-7.
40. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. oct 2005;128;4:2599-603.
41. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. juill 2006;28;1:138-43.
42. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali E El, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. nov 2007;30;5:922-7.
43. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in

- iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 16 déc 2008;52;25:2127-34.
44. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1 août 2002;347;5:322-9.
 45. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. août 2008;134;2:229-36.
 46. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 25 juill 2013;369(4):319-29.
 47. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. mai 2015;45;5:1293-302.
 48. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. déc 2012;5;6:748-55.
 49. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 1 oct 2013;99;19:1415-20.
 50. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 1 mars 2012;21;123:27-31.
 51. Wong CL, Szydio R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. avr 2010;21;3:201-6.
 52. Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Gabriel A, et al. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:246.
 53. Bagalas V, Paspala A, Sourla E, Akritidou S, Tsolakidou K, Boutou A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: do not miss the chance for an early diagnosis. *Am J Case Rep*. 2014;15:378-81.
 54. Held M, Grün M, Holl R, Walter F, Schäfers H-J, Graeter T, et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. août 2014;139;33:1647-52.
 55. Ernande L, Cottin V, Leroux P-Y, Girerd N, Huez S, Mulliez A, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mars 2013;26;3:297-306.
 56. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol*. déc 2014;50;12:521-7.

57. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis.* déc 1986;134;6:1241-5.
58. Manecke GR, Kotzur A, Atkins G, Fedullo PF, Auger WR, Kapelanski DP, et al. Massive pulmonary hemorrhage after pulmonary thromboendarterectomy. *Anesth Analg.* sept 2004;99;3:672-5, table of contents.
59. Rolf A, Rixe J, Kim WK, Börgel J, Möllmann H, Nef HM, et al. Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy--a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:96.
60. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* juill 2012;94;1:97-103; discussion 103.
61. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodríguez J, Eixerés A, Velázquez MT, et al. Pulmonary Thromboendarterectomy in 106 Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol.* 17 janv 2015;
62. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2008;177;10:1122-7.
63. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76;2:485-8.

Tableau 2 : Classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé d'après S. Rich. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension, Evian:WHO, 1998.

I.	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.
II.	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
III.	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
IV.	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

Résumé :

L'hypertension pulmonaire chronique thromboembolique est une pathologie grave mais qui a l'avantage d'avoir un traitement efficace, la thromboendartériectomie. Malheureusement tous les patients ne peuvent pas bénéficier de ce traitement qui est associé à une mortalité per opératoire et post opératoire non négligeable. Ceci dit avec les progrès des techniques actuelles, la sélection des patients pouvant bénéficier d'une chirurgie est plus large.

Les avancées thérapeutiques actuelles tendent à améliorer le pronostic de ces patients. L'HTPTEC est à un tournant de sa prise en charge.

Matériel et méthode :

C'est une étude observationnelle, mono centrique, réalisée au CHU de Poitiers. Les patients inclus étaient suivis de Janvier 2010 à Janvier 2015 pour une HTPTEC confirmée par un cathétérisme cardiaque droit et par une scintigraphie de ventilation/perfusion et/ou un angioscanner pathologiques.

Résultats :

34 patients ont été inclus dans l'étude, 11 patients opérés (32.4%) et 23 patients non opérés (67.6%). Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic n'étaient pas significativement différentes, 85.3% avaient un antécédent d'embolie pulmonaire, 54.5% avaient un antécédent de thrombose veineuse profonde. Les caractéristiques cliniques et hémodynamiques n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes avant le traitement. En revanche après le traitement, on retrouve une amélioration significative de la PAPs sur l'échographie cardiaque (ETT) de 19 mmHg dans la population ($p=0.0384$), sans différence significative dans les deux groupes. On retrouve une amélioration de la PAPm de 6.8 mmHg ($p=0.0334$) après un traitement avec une amélioration significative de 20.4 mmHg dans le groupe opéré ($p=0.048$). Les résistances vasculaires pulmonaires étaient significativement améliorées par le traitement (diminution de 4.4 unité wood, $p=0.0268$). En revanche il n'y a pas de différence significative pour le test de marche de 6 minutes, la dyspnée ou encore l'index cardiaque. Entre les deux groupes le traitement chirurgical a montré une amélioration significativement plus importante sur la PAPm ($p=0.028$).

Conclusion :

La cohorte de Poitiers est comparable aux différents cas décrits dans la littérature et notamment aux cas de la cohorte du registre international étudiée en 2011. Le traitement chirurgical est le traitement efficace de l'HTPTEC. Les traitements médicamenteux n'ont pas montré une efficacité significative sur les paramètres cliniques et hémodynamiques. L'arrivée des nouvelles thérapeutiques va probablement modifier ces résultats.

