

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

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

présentée et soutenue publiquement
le 28 septembre 2018 à Poitiers
par **Anahita ASLNEJAD**

Etude observationnelle sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension
porto pulmonaire au CHU de Poitiers de 2005 à 2018

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS

Madame le Professeur Christine SILVAIN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne Claire SIMON

Le Doyen,
Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie

- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (**mission 09/2017 à 03/2018**)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité de 10/2017 à 01/2018**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur MEURICE,

Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée pendant mes quatre années d'internat : une aide professionnelle avec un savoir et une expérience sans limite mais aussi une aide humaine, qui a fait que j'ai réussi grâce à vous à réaliser l'inter-CHU à Paris qui me tenait tant à cœur. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur CHRISTIAENS,

Vous me faites l'honneur de siéger au sein du jury de cette thèse et je vous en suis profondément reconnaissante. J'ai beaucoup appris grâce à vous lors de mon premier stage en cardiologie et je me souviendrai toujours de votre disponibilité et de votre gentillesse.

A Madame le Professeur SILVAIN,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse, soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect. Je vous remercie d'avoir été si disponible pour ce travail.

A Madame le Docteur SIMON,

Je te remercie de m'avoir aidée à réaliser cette thèse et de m'avoir également soutenue pour mon inter-CHU à Paris, qui n'aurait sans doute pas été accepté sans ton aide. J'aurais aimé travailler davantage à tes côtés pour te connaître un peu plus. Ton sourire et ta bonne humeur ont marqué mon stage en pneumologie.

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

Mes co-internes, Pépin mon chou, mon binôme et mon VM préféré (en le mimant bien sûr). On se recroisera peut être à Paris ?? Nadège, pour ton rire et ta bonne humeur, et surtout les courses à pied !! Merci pour la deuxième équipe d'interne, Lucien qui est jaloux de mon écharpe-plaid, Salomé pour ton sourire et ta bonne humeur (et oui, tu souris plus que moi je t'assure), Wahiba et Ruben avec qui je me suis beaucoup amusée ! Je remercie aussi Aurore, Gaspar et Delgoulet.

Je remercie les médecins de pneumologie, Elise, pour ta gentillesse et ta rigueur, et surtout ton calme quand les situations étaient sur le point de dégénérer (souviens toi du pneumothorax...), Mylène avec qui j'ai fait mes premières visites, merci pour ton enseignement et ta sympathie, Marion pour tes connaissances, merci d'avoir été si disponible pour mes débuts en pneumologie. Je te remercie Marie Charlotte pour ton savoir extrêmement riche, ton humour et ton humilité, travailler à tes côtés a été un réel plaisir. Julien merci à toi d'avoir été si patient avec moi en fibroscopie. Merci à toi Vanessa, pour m'avoir aidée pour les statistiques.

Je remercie les médecins de pneumologie du service de La Rochelle, docteur Doré pour m'avoir transmis vos connaissances et votre expérience riche dans la pneumologie, Virginie qui a été comme une mère pour moi (une jeune maman !!) pendant ce stage et qui m'a beaucoup aidée. David je vous remercie pour votre enseignement de la pneumologie et les conversations très intéressantes les midis (je vous dirai quand mon avocat aura enfin donné un fruit). Et Dr Yazji, je vous remercie pour votre calme et votre gentillesse pendant ce stage, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Je remercie le service de Cardiologie de Saintes, avec le Dr Peyrou qui m'a beaucoup appris. J'espère te revoir dès que possible. Le Dr Gretzinger qui avait toujours été là pour moi et qui m'a toujours soutenue, je vous remercie pour toute la connaissance que vous m'avez transmise. Dr Bado et Dr Bienvenu avec qui j'ai passé beaucoup de temps, je n'oublierai jamais vos enseignements et votre gentillesse.

Je remercie le service de Médecine Interne, où j'ai rencontré Odile, celle qui m'a tout appris, que ce soit sur le plan professionnel ou humain. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté, la jeune semestre que j'étais ne t'oubliera jamais. Merci à Frédérique, Luminata, Maider et le Dr Landron pour la richesse de leur enseignement, j'aurais énormément appris à vos côtés. Merci à mes co-internes de médecine interne, Chloé celle dont tout le monde est amoureux, la plus drôle, ma copine !

Je remercie toute l'équipe de Réanimation Médicale, c'était un véritable bonheur de travailler jour et nuit avec vous. Merci Florent de m'avoir transmis autant de réflexes, Pr Minus a beaucoup appris comme tu dis ! Merci à mes co-internes avec qui j'ai beaucoup beaucoup ri.

Merci à mes amis Poitevins, (par ordre alphabétique sans faire de jaloux) :

Antoinette, ma bestah de La Rochelle, merci pour ton rire et ta bonne humeur et surtout tu le sais tes merveilleux plats qui auront enchantés mes soirées de La Rochelle. Anne Lise, toujours un plaisir de te voir, malheureusement les occasions ont été rares ! Beubeu mon chou, l'un des plus drôles de Poitiers, on refera une petite chorée sur aieaieaieaieaie !! Choupi, je sais combien tu aimes l'Iran et combien je vais te manquer ! Merci pour avoir été si drôle ! Chris bébé si américain mais au fond tu es un vrai iranien je te l'ai toujours dit ! Cléclé ma première vraie co interne, qui m'a appris à faire pousser des fleurs !!! Clara chouchou mon alter égo, 4 mois de rêves nous attendent. Merci d'avoir été si présente dans les moments difficiles ! Désiwééé tu me dois un BK ne l'oublie pas (Allah t'en remerciera). Je n'oublierai jamais la blague de la voiture pour Antoinette... Eliette petit chou, ma team couche tôt ! Isa bébéééé d'amour, je t'avais dit que tu avais été mon coup de cœur au 1^{er} semestre, j'espère que notre amour continuera toujours. JB mon besto de La Rochelle, on aura bien rigolé ensemble avec toutes ces colocs. Tu sais que je t'aime bien mais...Lorraine bébé je ne t'ai pas beaucoup vue à mon grand désarroi, peut être que nos chemins se croiseront autour d'un tour du monde. Marjo ma besta, tout m'a manqué ce semestre, les apéros, les danses, ton humour...je serai ton Joey peut être une fois que tu seras devenue Madame P. ! Nasta, tu as manqué les derniers semestres mais la coloc pendant un an c'était trop cool. Néné, mon âme sœur, rien ne nous séparera (pas même une main sortie de l'obscurité). Tu es mon petit chou merci d'avoir été là pour tous les moments difficiles. Pauuuul le (plus ?) drôle de Poitiers !! Merci d'avoir répondu à toutes mes questions sur les étoiles et la nature, Hanouna serait fier de toi. Rayou, merci pour ton aide pour la thèse et merci pour l'interCHU !!!!! Romu/Franck merci pour les bonnes rigolades à la coloc ! Soso, mon amour, que nous arrive-t-il ?? 4 mois pour chiner tranquillement.

Merci à mes amis de lycée,

Merci à Sarah pour tout le soutien que tu m'as apporté durant toutes ces années et merci pour ton humour !

Philippe, Cyrilou, Nico, Pauuuuul, Clément Aurélien et Cécile ! Merci pour toutes ces soirées qui m'ont bien remonté le moral !

Merci à toi Célia, beaucoup beaucoup de déclarations !

Merci à toi Marinoo, d'avoir toujours pris de mes nouvelles et d'avoir toujours été là également !

Mes amis de fac et d'enfance,

Cpid, mon amour, tu sais déjà ce que je pense de toi. Merci pour tout, pour toi, pour notre amour grandissant depuis 28 ans et pour ton soutien.

Mélissa et Marianne, mes deux chouchous. Merci 1000 fois pour tout, pour votre amitié, votre humour. On se retrouve dans le sud !

Merci à Cha et Elo, merci d'avoir été présentes depuis tant d'années, merci pour tous ces souvenirs et ces franches rigolades. Le nouveau voyage est en cours ensemble !

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

épreuves ! Ma mère sans qui je ne serais pas là et qui a tout fait pour que je réussisse. Ma tante, ma deuxième mère que j'aime tellement et qui a toujours été d'un très bon conseil. Ma sœur que je remercie aussi.

Enfin, Nicolas, mon chéri, avec qui de grands projets sont en cours !

ABREVIATIONS

HTPoP : hypertension porto pulmonaire

HTP : hypertension portale

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

TM6 : test de marche de 6 minutes

ETT : échographie trans-thoracique

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

PCP : pression capillaire pulmonaire

IC : index cardiaque

RVP : résistance vasculaire pulmonaire

IPDE-5 : inhibiteur de la phosphodiesterase 5

ARE : antagoniste des récepteurs de l'endothéline

SHP : syndrome hépato pulmonaire

IMC : index de masse corporelle

BPCO : bronchite chronique obstructive

SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil

FDRCV : facteur de risque cardio-vasculaire

HTA : hypertension artérielle

CHC : carcinome hépato cellulaire

NASH : stéatose non alcoolique

VHC : Hépatite virale C

SOMMAIRE

1^{ère} partie : Généralités

1. Introduction
2. Epidémiologie
3. Etiologie
4. Physiopathologie
 - 4.1 Hypertension portale
 - 4.1.1 Généralités
 - 4.1.2 Physiopathologie
 - 4.1.3 Dépistage
 - 4.1.4 Hypertension porto-pulmonaire et portale
 - 4.2 Remodelage vasculaire
 - 4.2.1 Dysfonction des éléments de la paroi vasculaire
 - 4.2.2 Inflammation
 - 4.2.3 Thrombus in situ
5. Diagnostic
6. Prise en charge
7. Le syndrome hépato-pulmonaire

2^{eme} 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 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 modalités thérapeutiques des patients
- 2.5 Suivi et survie à 1 an 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'hypertension porto-pulmonaire à Poitiers
- 3.3 Les limites de l'étude
- 3.4 Les points à améliorer
- 3.5 Les perspectives thérapeutiques

4. Conclusion

5. Bibliographie

6. Résumé

INTRODUCTION :

L'hypertension porto-pulmonaire (HTPoP) est une maladie rare pouvant être à l'origine d'une hypertension pulmonaire sévère.

Cette pathologie est liée à l'existence d'une hypertension portale (HTP), d'origine cirrhotique ou non, qui favoriserait par le biais de médiateurs sanguins, un remodelage vasculaire pulmonaire semblable à celui observé dans l'hypertension pulmonaire artérielle idiopathique (HTAP) (1).

D'un point de vue hémodynamique, l'HTPoP répond aux critères suivants relevés lors du cathétérisme cardiaque droit (2) :

- Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 25 mmHg au repos
- Pression capillaire pulmonaire (PCP) < 15 mmHg
- Résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités wood

L'HTPoP appartient au groupe 1 de la classification des hypertensions pulmonaires (2) (tableau 1).

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

1. Hypertension artérielle pulmonaire
1.1. Idiopathique (HTAPi)
1.2. Héritable (HTAPH), associée à une mutation
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CA1, KCNK3
1.2.3. Inconnue
1.3. Induite par des drogues ou des médicaments
1.4. Associée à
1.4.1. Connectivite
1.4.2. Infection VIF
1.4.3. Hypertension portale
1.4.4. Cardiopathie congénitale
1.4.5. Schistosomiase
1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. Hypertension pulmonaire (HTP) due à une cardiopathie gauche
2.1. Dysfonction systolique
2.2. Dysfonction diastolique
2.3. Valvulopathie
2.4. Cardiomyopathies congénitales et obstruction acquise ou congénitale du flux sanguin cardiaque
3. HTP due à une pneumopathie hypoxémiante ou hypoxie
3.1. BPCO
3.2. Pneumopathie interstitielle
3.3. Trouble ventilatoire mixte d'autre origine
3.4. Syndrome d'apnées du sommeil fibrosantes
3.5. Hypoventilation alvéolaire
3.6. Exposition chronique à la haute altitude
3.7. Trouble du développement pulmonaire
4. Cœur pulmonaire chronique postembolique
5. HTP d'origine indéterminée ou multifactorielle
5.1. Hémopathies
5.2. Maladies systémiques: sarcoïdose, histiocytose
5.3. Maladies métaboliques
5.4. Autres: tumoral, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire

Tableau 1 : Classification de l'HTAP (1)

EPIDEMIOLOGIE :

L'HTPoP est une maladie de plus en plus diagnostiquée :

- Dans l'étude *Humbert et al* de 2006 (3), l'HTPoP occupe la 3^{ème} position des HTAP du groupe 1 en terme de fréquence, derrière les HTAP idiopathiques et celles liées aux connectivites, soit **10%** des HTAP.

Cette pathologie est rare :

- Dans l'étude *Colle et al* de 2003 (4), parmi les patients en attente de greffe hépatique, **6%** d'entre eux souffraient d'HTPoP.

- *Savale and al* de 2011 (5) rapporte **2 à 6%** d'HTPoP chez les patients en attente de transplantation hépatique.

L'HTPoP et les maladies hépatiques sous-jacentes :

- *Hadengue and al* de 1991 (6) ont étudié une série prospective de 507 patients souffrant d'hypertension portale d'origines multiples (56% de cirrhoses alcooliques, 16% de cirrhoses liées à une hépatite B, 9,4% de cirrhoses crypto-géniques, 1,4% de thromboses portes, 0,4% de schistosomias, d'hémochromatoses et de maladies de Wilson, 13% d'origines indéterminées) : 10 patients soit **2%** de la cohorte souffraient d'HTPoP. Parmi les 10 patients, 9 souffraient d'une cirrhose alcoolique et un patient d'une cirrhose virale hépatique B.

- Dans l'étude de *Le Pavec et al* de 2008 (7), 88,3% des patients souffrant d'HTPoP avaient une cirrhose. Dans cette population, 56% avaient une cirrhose alcoolique et 51% étaient Child A. Les autres causes d'hypertensions portales sans cirrhose chez les patients atteints d'HTPoP étaient : 72% de thrombose porte, 16,6% de Budd Chiari, 11,1% de schistosomias.

Au total, la prévalence de l'HTPoP est plus importante chez les patients ayant une HTP d'origine cirrhotique qu'extra hépatique.

Cette pathologie a un fort impact sur la survie des patients :

- Il a été démontré que la survie du patient dépendait autant de la gravité hémodynamique que de la sévérité de la pathologie hépatique sous-jacente (Child Pugh) (7) :

La survie était meilleure chez les patients atteints d'HTPoP sans cirrhose (94% à 5 ans) qu'avec cirrhose (68% à 5 ans). La survie était plus longue chez les patients Child A (71% à 5 ans) que chez les Child B (55% à 5 ans) et les Child C (58% à 5 ans). Un index cardiaque bas était aussi un facteur pronostic de la maladie (7).

- En fonction des traitements :

La survie à 1 an sans traitement des patients atteints d'HTPoP variait de 35 à 46% (8)(9).

Le taux de mortalité des patients à 5 ans était de 86% chez les HTPoP sans traitement, de 55% chez les HTPoP traités par traitements spécifiques de l'HTAP, et de 33% chez les HTPoP ayant bénéficié d'un traitement médical spécifique puis d'une transplantation hépatique (10).

La survie globale des patients souffrant d'HTPoP est relativement similaire aux patients atteints d'HTAP idiopathique soit 74% à 3 ans et 67% à 5 ans (7). Cependant d'autres études retrouvent un taux de mortalité plus important chez les HTPoP par rapport aux HTAP idiopathiques, malgré un index cardiaque (IC) plus élevé et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) plus basses, notamment :

-dans l'étude de *Kawut and al* de 2005 (9), le taux de survie à 1 an et 3 ans étaient de 85% et 38% respectivement chez les HTPoP et de 82% et 72% chez les HTAP.

-dans le registre américain REVEAL (11), la survie à 5 ans des HTPoP était de 40% (mais la sévérité de la maladie sous-jacente n'est pas rapportée).

Les causes de décès des HTPoP sont variables :

- Chez *Le Pavec and al* de 2008 (7), sur les 54 patients décédés, 19 décès étaient attribués à une décompensation cardiaque droite et 18 décès à une décompensation hépatique, 15 étaient d'origine inconnue, 1 autre sur une obstruction intestinale et la dernière liée à un cancer, mais il n'était pas précisé le type de cancer.

ETIOLOGIE :

L'HTPoP est liée au développement d'une HTP, qui par le biais de shunts porto-cave et de médiateurs présents dans le sang portal, provoque une élévation de la PAPm associée un remodelage vasculaire pulmonaire. Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite.

Dans l'étude de *Kawut and al* de 2008 (12), il a été mis en évidence que le sexe féminin et les hépatites auto immunes étaient des facteurs de risque de développer une HTPoP. A l'inverse, les patients atteints d'hépatite C avaient moins de risque de développer cette maladie (liée au traitement de l'hépatite C ? au virus lui-même ?).

L'HTP peut être secondaire à une augmentation du flux veineux portal ou à un obstacle à l'écoulement de ce dernier, soit sur la veine porte (bloc infra-hépatique ou pré-sinusoïdal), soit dans le foie (bloc intra-hépatique ou sinusoïdal), soit sur les voies de drainage des veines hépatiques ou de la veine cave (bloc sus-hépatique ou post sinusoïdal).

Voici les différentes étiologies de l'HTP résumées dans ce tableau :

1.Pré-hépatique
Thrombose portale, thrombose de la veine splénique, transformation caverneuse de la veine porte, fistule artério-veineuse splénique, splénomégalie idiopathique.
2.Intra-hépatique
a) pré-sinusoïdale
<u>Hépatite virale chronique B ou C, cirrhose biliaire primitive, maladies myélo-prolifératives, hyperplasie nodulaire focale, hypertension portale idiopathique, sarcoïdose, tuberculose, maladie de Wilson, hémochromatose, l'amylose, la polykystose hépatique, infiltration du hile du foie - indépendamment de la cause, néoplasies bénignes et malignes, schistosomiase.</u>
b) sinusoïdale
<u>Cirrhose - indépendante de l'étiologie, hépatite aiguë virale et alcoolique.</u>
c) post-sinusoïdale
Occlusion veineuse, sclérose hyaline alcoolique des veines centrales.
3.Extra-hépatique
Thrombose des veines hépatiques (maladie de Budd-Chiari), infiltration des veines hépatiques (inflammatoire / néoplasique), occlusion de la veine cave inférieure (thrombose, néoplasie), maladies cardiaques: insuffisance ventriculaire droite chronique, chronique, péricardite constrictive, insuffisance tricuspide.

Tableau 2. Classification des hypertensions portales selon Petruff (13)

PHYSIOPATHOLOGIE :

L'HTAP est une maladie grave, caractérisée par un remodelage vasculaire progressif des petites artères pulmonaires, conduisant à une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires et à terme à une défaillance cardiaque droite (1).

C'est dans les années 80, grâce à une étude rétrospective sur une série de patients cirrhotiques autopsiés qu'a été découvert le remodelage vasculaire pulmonaire chez ces patients (0.73% versus 0.13% chez les non cirrhotiques) (14). Ces malades présentent les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que l'HTAP idiopathique :

- Muscularisation des artères pulmonaires de petit calibre
- Hypertrophie de la media
- Fibrose intimale
- Thrombose in situ
- Lésions plexiformes

L'HTP est définie par une augmentation de la pression portale > 12 mmHg ou lorsque la différence de pression entre la pression porte et la pression veineuse hépatique (gradient porto-systémique) est > 5 mmHg. Lorsque le gradient de pression hépatique est > 10 mmHg, les manifestations cliniques telles que la circulation veineuse collatérale, la splénomégalie et l'ascite sont visibles, tandis qu'une hémorragie digestive peut n'apparaître qu'en cas de gradient > 12 mmHg (15).

A) L'hypertension portale

1) Généralités

Le système porte est un système unique drainant le sang gastro-intestinal (pancréas, rate, vésicule biliaire, système mésentérique) au foie (Figure 1).

La veine porte se divise en un réseau de sinusoides (80%) autour des hépatocytes qui reçoivent également le sang artériel (20%) via l'artère hépatique, puis les sinusoides se collectent dans les veines sus hépatiques et enfin dans la veine cave inférieure (13).

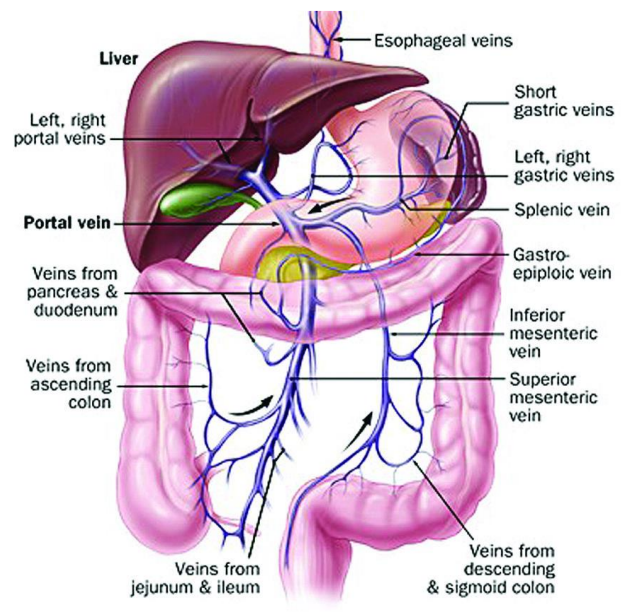


Figure 1 : système porte (13)

2) Physiopathologie de l'HTP en cas de cirrhose

L'HTP est la conséquence de 2 mécanismes : une augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques et une augmentation du débit sanguin splanchnique (15) :

Augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques : La distorsion et la réduction de la microcirculation hépatique par la fibrose, associée à la compression des veines portes ou hépatiques par les nodules de régénération ont été montrées sur des modèles animaux. Il existe également une dysfonction endothéliale au niveau des sinusoides du foie (perte de de leurs fenestrations) et au niveau des cellules étoilées du foie (cellules péri-sinusoidales) qui se comportent comme des cellules contractiles sensibles aux vasoconstricteurs comme l'endothéline-1(dont la concentration est augmentée chez les patients cirrhotiques). Ceci participe à l'augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques. De plus, la NO synthase endothéliale (eNOS), enzyme produite par les cellules endothéliales du foie permettant la vasodilatation, est diminuée chez les patients cirrhotiques.

Augmentation du débit sanguin splanchnique : Pour compenser la diminution du flux porte intrahépatique, les vaisseaux collatéraux porto-systémiques se développent, le réseau splanchnique se dilate via l'activation de la NO synthase systémique et les résistances vasculaires splanchniques diminuent. Il en résulte un hyper débit splanchnique et une augmentation du débit cardiaque. Les mécanismes exacts responsables de l'hyperproduction de NO dans la circulation systémique et de la diminution de la biodisponibilité de NO dans le foie restent méconnus. (16)

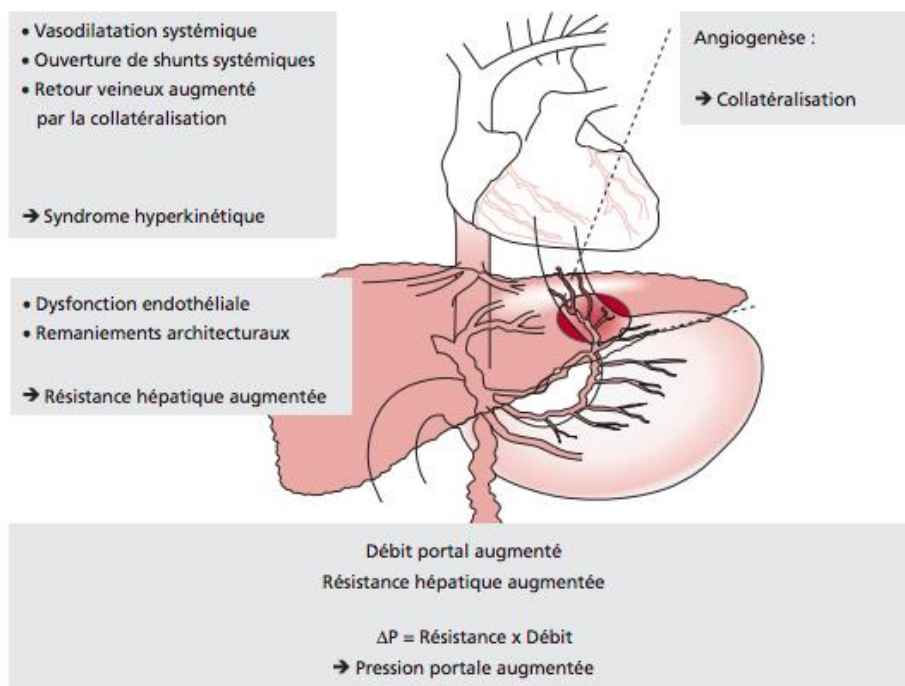


Figure 2 : Modifications hémodynamiques, splanchniques et systémiques chez le patient cirrhotique (15)

3) Dépistage de l'HTP

L'HTP marque un tournant évolutif des hépatopathies chroniques, c'est pour cela que son dépistage est crucial.

La mesure du gradient porto-hépatique reste le gold standard afin de confirmer la présence d'une HTP cliniquement non significative.

La pression portale peut être mesurée directement à l'aide d'un cathéter introduit dans la veine porte par voie transcutanée sous contrôle radiologique : la pression varie entre 7 à 12 mmHg chez le sujet normal et il existe une HTP au-delà de 12 mmHg. Cette méthode de mesure directe de la pression porte est néanmoins très peu utilisée et on lui préfère actuellement la mesure du gradient de pression hépatique qui correspond à la différence entre la pression hépatique bloquée (mesurée à l'aide d'un ballonnet gonflé dans la veine) et la pression hépatique libre (non bloquée) via un cathéter introduit par voie jugulaire ou fémorale jusque dans le foie puis « bloqué » dans une petite veine hépatique : le gradient de pression hépatique varie entre 1 et 4 mmHg chez le sujet normal et il existe une HTP au-delà de 5 mmHg (15).

La conférence de BAVENO VI en 2015 a modifié la stratégie de dépistage de l'HTP (17) : lors de la découverte d'une cirrhose, la recherche d'HTP ne se fera plus de manière systématique si le fibroscan montre une élasticité < 20kPa chez un patient avec un taux de plaquettes > 150 G/L car il existera peu de risques de varices œsophagiennes. Ainsi, la fibroscopie gastro-œsophagienne est évitée, alors qu'elle était systématiquement faite dans le bilan initial de la cirrhose.

L'imagerie peut permettre de confirmer la présence d'une HTP (circulation collatérale sur le scanner, splénomégalie, ascite, circulation porto-cave, ralentissement voire inversion du flux porte, dilatation du tronc portal à l'échographie doppler abdominale) (17)

4) HTPoP et HTP

Le foie et le système porte régulent la vasoréactivité et l'angiogénèse pulmonaire par le biais de médiateurs (18). La présence d'une hypertension portale et/ou d'une cirrhose modifie cette régulation et favorise avec le temps le développement d'un réseau collatéral porto systémique qui ne fait plus passer le sang portal par le foie.

Tous les éléments présents dans le système porte passent directement dans la circulation pulmonaire. Il existe alors 3 phénomènes qui en découlent et qui peuvent modifier l'endothélium vasculaire :

a) Angiogénèse pulmonaire : déséquilibre hémodynamique

Le sang portale est porteur de médiateurs pro-angiogéniques tels que l'endothéline 1, le thromboxane A2, les interleukines 1 et 6, la calcitonin gene related peptide et la sérotonine (18).

A cause du développement de shunts porto-pulmonaires, ces médiateurs ne vont plus être filtrés par le foie et vont passer directement dans la circulation pulmonaire et provoquer un remodelage vasculaire pulmonaire.

De plus, il a été prouvé que le taux d'endothéline 1 était augmenté chez les patients ayant une cirrhose, probablement du fait de l'hyperdébit cardiaque (19). Ce médiateur va provoquer via les récepteurs de l'endothéline A (ETA) présents dans la circulation pulmonaire une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et une prolifération des cellules musculaires lisses dans ces vaisseaux (19).

De plus, il existe une augmentation du taux plasmatique de la sérotonine chez les patients atteints d'hépatopathies du fait de la thrombopénie : en effet, ce médiateur est produit par les cellules entérochromaffines de l'intestin et est stocké habituellement dans les plaquettes. Avec la thrombopénie, le taux sérique de la sérotonine est augmenté (20).

De plus, le foie produit à l'état basal des facteurs anti-angiogéniques tels que l'endostatine et l'angiostatine (20), qui permettent une régulation précise de l'hémodynamique. Chez le foie cirrhotique, il existe une diminution de la production de ces facteurs anti-angiogéniques. Une mauvaise balance entre les facteurs pro et anti-angiogéniques provoquent un dérèglement hémodynamique (21).

Tout ceci conduit à une augmentation de l'angiogénèse pulmonaire et à la prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des petits vaisseaux pulmonaires.

b) Hyperdébit cardiaque/ Shear stress

Il existe un hyper-débit cardiaque chez les patients atteints d'hypertension portale. En effet, il existe une vasodilatation des artères splanchniques et donc une augmentation du flux portal (20). L'augmentation de ce débit favoriserait le remodelage et l'activation de l'endothélium pulmonaire par un mécanisme de forces de cisaillements, le shear stress (21).

c) L'inflammation

Les cytokines pro inflammatoires, les bactéries d'origine digestives et les endotoxines vont passer directement dans la circulation pulmonaire via les shunts porto systémiques. L'inflammation créée au niveau de la circulation pulmonaire va provoquer le recrutement des macrophages intravasculaires et donc un remodelage vasculaire. Cette inflammation va être d'autant plus importante qu'il existe des anomalies de la phagocytose hépatique.

B) Remodelage vasculaire pulmonaire

Une artère pulmonaire de moyen calibre est constituée à l'état physiologique (de l'intérieur vers l'extérieur) :

- La lumière de l'artère
- D'un endothélium : unique couche de cellules dans la lumière de l'artère
- D'une limitante élastique interne (cellules musculaires lisses)
- D'une limitante élastique externe
- D'un tissu conjonctif

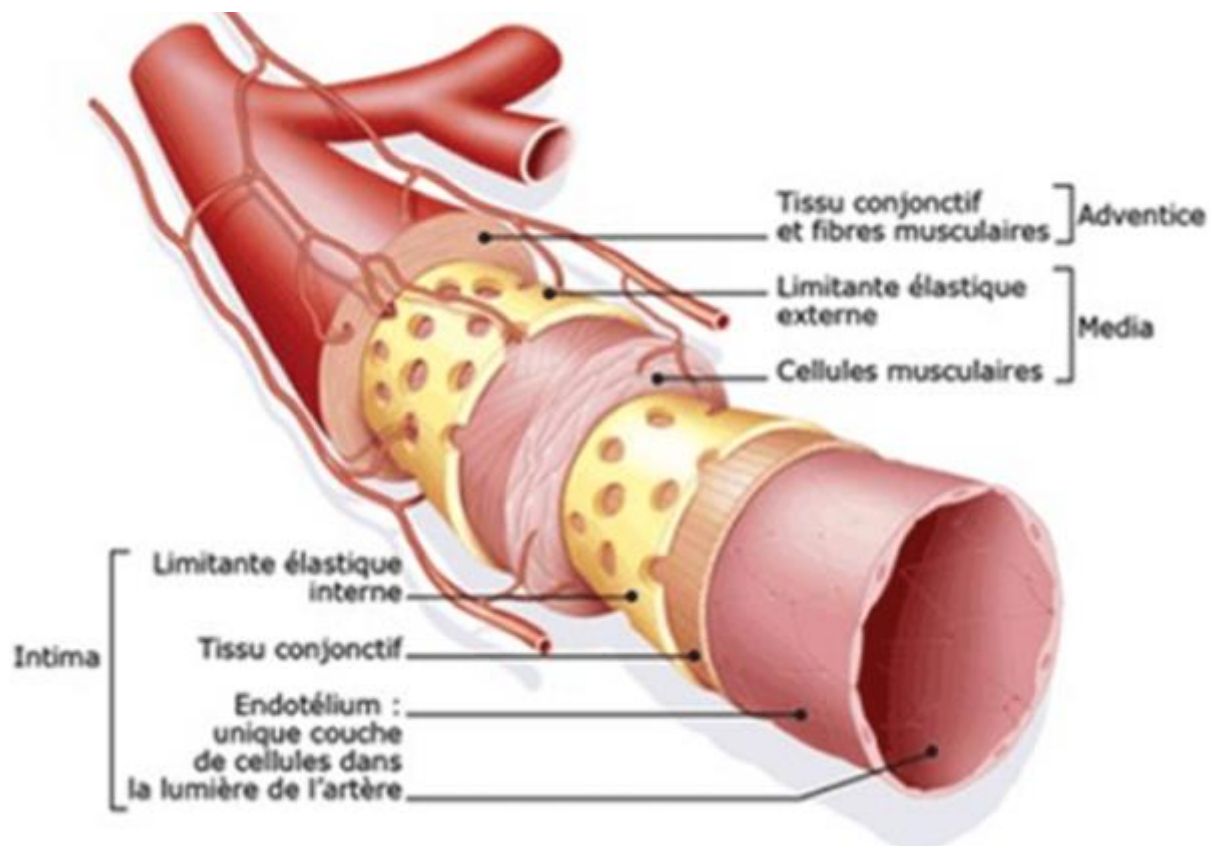


Figure 3 : Description anatomique d'une artère pulmonaire de moyen calibre

L'étude anatomopathologique des poumons des patients atteints d'hypertension porto-pulmonaire a mis en évidence l'existence de lésions vasculaires pulmonaires distales similaires à celles rencontrées dans l'HTAP idiopathique. (22)

- 1) Dysfonction des éléments de la paroi vasculaire
- a) Cellule endothéliale

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 (22) :

- Diminution des médiateurs vasodilatateurs : Monoxyde d'azote, Prostacycline
- Augmentation des médiateurs vasoconstricteurs : Endothéline-1, Sérotonine
- Remodelage important de la matrice extra cellulaire
- Augmentation de la production de facteurs de croissance comme le PDGF et le FGF-2

Le Monoxyde d'Azote (NO) et la NOSynthase :

Le NO est un important vasodilatateur produit notamment par les cellules endothéliales : l'arginine est transformée en NO par la NO synthase, qui active la guanylate cyclase qui stimule la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (23). Le GMPc va phosphoryler les protéines qui régulent l'homéostasie du calcium intra cellulaire via les protéines kinases GMPc dépendants. Tout ceci conduit à une diminution du calcium intracellulaire et à une vasodilatation des vaisseaux. La phosphodiesterase de type 5 est une enzyme qui inhibe l'action de la GMPc et donc la vasodilatation.

La prostacycline/prostaglandine I2 :

La prostacycline est un vasodilatateur 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'HTAP idiopathique et entraîne donc une diminution de l'activité de l'AMPc (24). Il a été également démontré que l'expression de la prostacycline synthase était diminuée chez les patients souffrant d'HTPoP. (25)

L'Endothéline-1:

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur produit par les cellules endothéliales pulmonaires (26). Il possède au moins trois isoformes : ET-1, ET-2, ET-3. Il agit par la liaison à deux récepteurs spécifiques : ETA et ETB (26). Les HTPoP présentent un plus haut taux d'endothéline 1 comparés aux patients sans HTPoP (27). Il provoque via les récepteurs ETA une vasoconstriction et une prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. (28)

La sérotonine :

La sérotonine est produite par les cellules du tractus gastro-intestinal et par les corps neuro-épithéliaux pulmonaires, puis stockée dans les plaquettes. Il existe une augmentation du taux plasmatique de la sérotonine dans l'HTAP ainsi que dans l'HTPoP (1). La fixation de la sérotonine sur son récepteur entraîne une vasoconstriction au niveau des artères pulmonaires. (21)

b) Cellules musculaires

La néo-muscularisation des petites artères pulmonaires jusque dans l'acinus respiratoire est une caractéristique commune à toutes les formes de remodelage associées à l'HTAP. La vasoconstriction des artères pulmonaires due à la constriction des cellules musculaires est liée aux canaux potassiques voltage dépendants. En effet, l'hypoxie entraîne dans un premier temps l'inhibition des canaux potassiques puis une dépolarisation membranaire qui augmente l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant conduisant à une élévation de la concentration en calcium entraînant une contraction des cellules. L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire entraîne également une prolifération cellulaire. (28)

2) Facteur de l'angiogénèse

a) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Le VEGF est capable d'induire la prolifération des cellules endothéliales par le biais de deux récepteurs tyrosine kinase à haute affinité. Or dans l'HTAP, l'expression du VEGF est accrue dans les vaisseaux pulmonaires à cause de l'hypoxie chronique. (29)

b) Angiopoïétine (Ang-1)

C'est un facteur angiogénique essentiel au développement vasculaire pulmonaire : il est produit par les cellules musculaires lisses et se fixe à la cellule endothéliale par un récepteur : il en résulte une augmentation du recrutement, de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales créant la formation d'un réseau vasculaire (30).

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 ainsi qu'une expression accrue des cytokines pro inflammatoires.

4) Thrombus in situ

L'analyse histologique des poumons révèle la présence de thrombus in situ au niveau des artères pulmonaires très distales : en effet, les contraintes de cisaillement ou de pression au niveau des vaisseaux pulmonaires génèrent une surface thrombogénique favorisant la thrombose in situ. Les anomalies vasculaires rencontrées dans l'HTAP peuvent conduire à une libération par les plaquettes de différents facteurs pro-coagulants, vaso-actifs ou mitogéniques.

DIAGNOSTIC :

1) Dépistage

L'échographie cardiaque (ETT) est l'examen de référence pour le dépistage d'une HTPoP chez les patients en attente de transplantation hépatique (31).

L'échographie cardiaque suggère l'existence d'une HTAP en présence de dilatation des cavités droites, d'un septum interventriculaire paradoxal, d'une hypertrophie ventriculaire droite. Le couplage au doppler permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) en mesurant la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide en utilisant l'équation modifiée de Bernoulli.

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour dépister l'HTPoP dans la population générale.

Les sociétés européennes de pneumologie (ERS) et de cardiologie (ESC) recommandent de réaliser une ETT chez tous les patients symptomatiques suspects d'avoir une hypertension portale avec ou sans cirrhose ainsi que chez tous les patients en cours de bilan pré greffe hépatique (32).

Il est recommandé d'utiliser le seuil de 50 mmHg pour la PAPs pour détecter une HTPoP modérée à sévère avec une valeur prédictive positive de 74% et négative de 97%. Un seuil plus bas de 30mmHg détecte toute forme d'HTPoP (légère à sévère) avec une valeur prédictive positive de 59 % (soit près de 40% de faux positifs) et une valeur prédictive négative de 100% (4). Pour des valeurs comprises entre 31 et 49 mmHg, il faudra rechercher des signes cliniques et des signes échographiques autres que la PAPs, en faveur d'une hypertension pulmonaire pour réaliser le cathétérisme cardiaque droit (19).

Le suivi échographique doit se faire régulièrement chez les patients sur liste de greffe hépatique jusqu'à la transplantation, qu'ils soient symptomatiques ou non sur le plan respiratoire (tous les ans si absence de signe échographique d'HTAP, de manière plus rapprochée sinon). (33)

2) Clinique

Les signes sont souvent peu spécifiques : les signes précoces sont la dyspnée d'effort puis de repos, évaluées par la NYHA. Les signes tardifs sont les signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie). Les signes de gravité sont la syncope et la douleur thoracique. Dans 60% des cas, les patients sont asymptomatiques (5).

Les diagnostics différentiels seront à éliminer, tels que la bronchite chronique pulmonaire obstructive (BPCO), la dilatation des bronches, la présence d'ascite, d'hydrothorax, l'anémie pouvant eux aussi expliquer la dyspnée.

3) Paraclinique

-Echographie cardiaque :

C'est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTPoP (18) :

- Si $PAPs \geq 50$ mmHg : exploration par un cathétérisme cardiaque droit.
- Si $31 \leq PAPs \leq 49$ mmHg) : réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit au cas par cas, en prenant en compte des autres signes indirects d'HTAP.
- Si $PAPs \leq 30$ mmHg : surveillance.

-Cathétérisme cardiaque droit :

C'est l'examen de référence pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire sous toutes ses formes (34). En effet, l'échographie cardiaque ne peut différencier la cause d'une augmentation de la PAPs, qui peut être liée à un hyper-débit cardiaque, sans rapport avec un remodelage vasculaire pulmonaire sous-jacent (34). Seul le cathétérisme cardiaque droit peut nous permettre de poser le diagnostic. C'est une procédure invasive qui s'effectue par voie jugulaire, fémorale ou basilique (1) :

1) Confirmation du diagnostic

2) Evaluation des paramètres hémodynamiques (PAP systolique/diastolique/moyenne, pression de l'atrium droit, la pression capillaire)

3) Evaluer le débit et l'index cardiaques

4) Evaluer les résistances vasculaires pulmonaires

5) Réaliser un test de vaso-réactivité avec un inhibiteur calcique : rarement positif chez les HTPoP (7). Le test est positif s'il y a une baisse ≥ 10 mmHg de la PAPm après administration de l'inhibiteur calcique, avec une PAPm < 40 mmHg et un index cardiaque conservé

6) Evaluer les pressions sus hépatiques

Cet examen permet d'évaluer également la sévérité de l'HTPoP (35) :

- $25 \leq PAPm \leq 34$ mmHg : HTPoP de sévérité faible
- $35 \leq PAPm \leq 44$ mmHg : HTPoP de sévérité moyenne
- $PAPm \geq 45$ mmHg : HTPoP sévère

Il faut cependant savoir qu'il existe chez près de 20% des hypertensions portales avec ou sans cirrhose, une augmentation passive (sans remodelage vasculaire) de la PAPm liée à l'hyperdébit cardiaque (20).

-L'angioscanner thoracique :

Examen réalisé en haute résolution et en double acquisition qui permet :

- 1) D'éliminer une embolie pulmonaire
- 2) D'éliminer d'autres pathologies pulmonaires responsables de la dyspnée (emphysème, dilatation des bronches, infections pulmonaires...)

-La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion :

Permet d'éliminer de manière certaine la présence d'une embolie pulmonaire.

-Echographie abdominale + Doppler :

- 1) Permet d'affirmer la présence d'hypertension portale (hépato-splénomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale)
- 2) Permet l'étude des flux qui peuvent orienter vers une hypertension porto pulmonaire si flux centripète.

TRAITEMENT

Tous les patients suspects d'HTPoP doivent être adressés à un centre de compétence. (36)

Il existe différentes thérapeutiques en fonction de la sévérité de l'HTPoP : le traitement chirurgical (la transplantation hépatique), précédé ou non d'une thérapie spécifique de l'HTAP, ou un traitement médical seul. Nous allons détailler ces différentes options thérapeutiques.

1) Le traitement chirurgical : la transplantation hépatique

a) Les indications et contre-indications

D'après la Haute Autorité de Santé, la transplantation hépatique est indiquée chez (37) :

- Les cirrhoses (quelle que soit la cause) Child C ou MELD > 14
- Les hépatites fulminantes
- Les hypertensions portales sévères
- Les carcinomes hépato-cellulaires selon les critères de Milan (nodule unique de <5cm ou 2 à 3 nodules de <3cm, sans atteinte vasculaire ou extra hépatique)

Chez les patients atteints d'HTPoP, les critères de transplantation hépatique sont les mêmes en ce qui concerne la maladie hépatique. Cependant, ces patients présentent un fort risque de mortalité en péri et en post opératoire précoce (< 6mois) selon la sévérité de l'HTPoP (38). En effet, les données historiques retrouvent un taux de mortalité variant selon les paramètres du cathétérisme droit (33) :

- Si PAPm < 35mmHg : pas de sur-mortalité en post opératoire
- Si $35 \leq \text{PAPm} \leq 49$ + RVP < 3 uw : pas de surmortalité en post opératoire
- Si $35 \leq \text{PAPm} \leq 49$ + RVP ≥ 3 uw : 50% de mortalité post opératoire
- Si PAPm ≥ 50 mmHg : 100% de mortalité en post opératoire

Avec toutes ces données, les contre-indications absolues à la transplantation hépatique chez les HTPoP sont :

- Les contre-indications hépatiques
- PAPm ≥ 50 mmHg
- RVP ≥ 3 uw

b) Les modalités

En pratique, la découverte d'une HTPoP chez un patient ayant une indication d'ordre hépatique à une inscription sur liste de transplantation doit aboutir à une prise en charge multidisciplinaire impliquant hépatologues, centres de compétences de l'hypertension pulmonaire et anesthésistes en période pré, per et post opératoire (7).

- Période pré opératoire

Il est nécessaire qu'il y ait une surveillance rapprochée ainsi qu'un traitement symptomatique pendant la période d'attente du greffon afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité de l'atteinte vasculaire pulmonaire. Il sera réalisé le jour même de l'intervention un nouveau cathétérisme cardiaque droit avant d'entamer la transplantation (35).

- Période per opératoire

La transplantation hépatique s'accompagne d'importantes variations hémodynamiques qui peuvent aboutir à une défaillance du ventricule droit déjà sous contrainte du fait de l'HTAP. Cette instabilité se manifeste tout d'abord par la phase d'induction anesthésique : en effet, les produits vasomoteurs et l'instauration de la PEP pour la ventilation mécanique augmentent le risque d'une insuffisance cardiaque droite. De plus, au cours de l'hépatectomie, le clampage de la veine cave inférieure et de la veine porte diminue le retour veineux au ventricule droit (diminution de la précharge du ventricule droit) ce qui entraîne une diminution de la PAPm et du débit cardiaque de 40 à 50% (35).

Le moment le plus critique de cette procédure pour le cœur droit est la reperfusion du greffon (syndrome de reperfusion) (35). En effet, la levée brutale de l'obstruction sur le flux porte entraîne une augmentation de la précharge du ventricule droit et de la PAPm, pouvant aboutir à une poussée d'hypertension pulmonaire ainsi qu'un relargage des médiateurs vaso-actifs. Afin de monitorer au mieux les patients pendant toute cette période, une surveillance continue en per opératoire est initiée avec une sonde de Swan-Ganz : la volémie et l'utilisation éventuelle d'amines seront ainsi optimisées (35).

- Période post opératoire immédiate

Maintien de la sonde de Swan-Ganz pour la surveillance de la volémie. En cas d'acutisation persistance de l'hypertension pulmonaire avec défaillance ventriculaire droite, le renforcement du traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire doit être proposé (35).

Dans l'étude de *Reymond et al* de 2018 (39), le taux de mortalité en post opératoire immédiat s'élevait à 8,7%, due principalement à une décompensation cardiaque droite sévère.

- Période post opératoire précoce/tardive

Dans l'étude de *Savale et al* de 2017 (40), il a été montré que les paramètres hémodynamiques avaient une forte tendance à s'aggraver jusqu'à 6 mois après l'intervention. La cause principale des décès retrouvée était l'insuffisance cardiaque sévère. C'est une période d'instabilité hémodynamique importante qui impose de rester vigilant sur la poursuite des traitements spécifiques après la procédure et sur la surveillance clinique, fonctionnelle et hémodynamique. Les mécanismes physiopathologiques favorisant cette aggravation sont mal élucidés : le relargage de cytokines par le greffon après reperfusion pourrait aggraver la dysfonction endothéliale au niveau des artères pulmonaires, aboutissant à une majoration du remodelage vasculaire pulmonaire transitoire. (35)

Passée cette période, il a pu être observée une stabilisation, une amélioration voire une réversibilité de l'hypertension pulmonaire pouvant permettre un allègement voire un sevrage des traitements spécifiques (40).

c) Bridge thérapie

Les patients présentant une hémodynamique sévère sont contre indiqués à la transplantation hépatique devant un sur-risque de mortalité péri opératoire.

De nombreuses études ont montré qu'il était possible d'améliorer l'hémodynamique grâce aux traitements spécifiques de l'HTAP en pré opératoire, et permettant au final l'inscription sur liste de transplantation hépatique, voire la transplantation hépatique (41) .

Dans l'étude de *Savale et al* de 2017 (40), 39 patients atteints d'HTPoP modérée à sévère en attente de transplantation hépatique ont bénéficié d'une bridge thérapie devant des critères hémodynamiques non favorables à une transplantation hépatique. Sur les 39 patients, la monothérapie a été privilégiée (n=29) contre le traitement séquentiel ou combiné (n=10) : 19 patients ont reçu de l'époprostenol en intra-veineux, 1 patient de l'iloprost, 21 patients un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (IPDE-5) et 5 patients un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE). Sur les 39 patients qui ont reçu les traitements spécifiques, 8 d'entre eux n'ont pas réussi à atteindre les objectifs hémodynamiques et sont décédés par la suite, 6 autres patients avaient atteint les critères hémodynamiques mais sont décédés avant la greffe. Au final, 64% des patients ayant eu une bridge thérapie ont pu bénéficier de la transplantation hépatique.

Dans l'étude de *Reymond et al* de 2018 (39) , 23 patients atteints d'HTPoP avaient bénéficié d'un traitement spécifique de l'HTAP avant la transplantation hépatique : 60,8% des patients avaient normalisé leurs hémodynamiques en post opératoire et l'étude tendait à conclure que le traitement spécifique en pré opératoire était un facteur de bon pronostic pour la survie des patients en post opératoire. Cependant, dans une lettre publiée dans le Transplant Journal, le Docteur Savale mettait en évidence que ces résultats étaient peut être surestimés car seuls les patients ayant bénéficié de la transplantation hépatique après le traitement spécifique étaient inclus. Les patients non éligibles à la greffe hépatique à cause d'une non amélioration des paramètres hémodynamiques après traitement spécifique ou décédés sous

traitements spécifiques n'ont pas été inclus.

d) Exception au score de MELD

Avant 2007, les greffons n'étaient pas attribués directement aux patients mais envoyés dans les centres de transplantation qui les accordaient aux patients selon le temps passé sur liste d'attente (hormis les urgences) (42).

Depuis mars 2007, un nouveau système de distribution a été mis en place, la FLAS (French Liver Allocation Score) : ce score permet de prendre en considération la sévérité de la cirrhose sous-jacente par le biais du score de MELD, pour l'attribution des greffons. En pratique, plus le score de MELD est élevé, plus le patient reçoit de points, et plus vite il a accès à la transplantation hépatique, devenant ainsi prioritaire. (42)

Cependant, ce score ne prend en considération que la sévérité de la cirrhose sous-jacente. Or, il existe d'autres pathologies sévères hépatiques impliquant une greffe hépatique plus ou moins rapidement. Ainsi, l'HTPoP est une exception au score de MELD et il est possible pour ces patients d'accéder à la greffe hépatique plus rapidement, devenant ainsi prioritaire. (42)

En pratique, il n'existe pas de recommandation pour les exceptions au score de MELD chez les HTPoP et la priorisation se fait au cas par cas, selon un avis d'expert. (42)

e) Survie

Dans l'étude de *Savale et al* de 2017 (40), la survie post transplantation est de 80%, 77% et 77% à 6 mois, 1 an et 3 ans respectivement. 20% des patients sont décédés dans les 6 mois suivant la transplantation hépatique, la majorité à cause d'une décompensation cardiaque droite sévère.

Dans l'étude d'*Ashfaq et al* de 2007 (43), ils retrouvent les mêmes taux de survie chez les patients souffrant d'HTPoP modérée à sévère ayant reçu des traitements spécifiques au préalable et qui ont été transplantés : 90.9% à 1 an, 80% à 2 ans et 67% à 5 ans. 4 des patients sont décédés à 2 semaines (sepsis et hémorragie intra abdominale), à 6 mois (myopéricardite), à 13 mois (hépatite C) et à 6 ans de l'intervention (choc septique post prothèse totale de genou).

2) Le traitement médical :

a) Traitement symptomatique

Comme dans les HTAP idiopathiques, les traitements symptomatiques peuvent être mis en place (1) :

- L'utilisation des diurétiques est réservée au traitement des signes congestifs favorisés par la maladie hépatique ou l'insuffisance ventriculaire droite.
- L'oxygénothérapie est recommandée en présence d'une hypoxémie avec une $PaO_2 < 60\text{mmHg}$. (36)
- L'utilisation des anticoagulants n'est pas recommandée dans cette pathologie en raison de l'existence fréquente de troubles de l'hémostase et de la présence de varices œsophagiennes. (44)
- Les bêta bloquants sont un traitement de choix pour la prévention des hémorragies digestives au cours de l'hypertension portale. Ils semblent cependant délétères dans l'HTPoP du fait de leur effet chronotrope négatif responsable d'une baisse du débit cardiaque et d'une aggravation fonctionnelle, notamment à l'effort (45). Il faudra alors réaliser une ligature des varices œsophagiennes avant d'arrêter les bêta bloquants.
- Les inhibiteurs calciques, qui ont habituellement leur place dans les HTAP idiopathiques en présence d'une réponse positive au test de vasodilatation pendant le cathétérisme cardiaque droit, n'ont pas leur place chez les HTPoP. En effet, certains auteurs ont décrit une majoration de la vasodilatation splanchnique après introduction des inhibiteurs calciques, responsables d'une aggravation de l'hypertension portale. (18) (45)

b) Traitement spécifique

Il existe trois médicaments spécifiques pour le traitement de l'HTPoP :

Les analogues de la Prostacycline : Epoprosténol en intraveineux continue

Ce traitement a beaucoup été étudié dans l'HTAP idiopathique et a montré une amélioration significative du pronostic sur le court et le long terme (36). Cependant, il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé de ce traitement chez l'HTPoP.

Quelques petites études retrouvaient des résultats positifs en ce qui concerne l'Epoprosténol chez les patients atteints d'HTPoP modérée à sévère, avec une amélioration de l'hémodynamique et de la capacité fonctionnelle (46).

Pour les patients les plus graves en terme d'hémodynamique chez qui il est urgent d'obtenir des critères acceptables pour la transplantation hépatique, ce traitement est administré en tant que bridge thérapie : en effet, *Krowka et al* de 1999 (46) ont montré dans une cohorte d'HTPoP modérées à sévères sous Epoprosténol intraveineux, une amélioration significative des PAPm, des RVP et de l'index cardiaque .

Cependant, ce traitement présente de nombreuses contraintes : le mode d'administration imposant la mise en place d'un cathétérisme pour une injection en continue et impliquant un risque important d'infection. Il existe aussi un risque d'aggravation de l'hypersplénisme et d'ascite réfractaire chez les patients présentant une hypertension portale, retrouvés dans certaines études. (18)

Aldenkorf et al de 2014 (35) ont proposé un algorithme pour le suivi des HTPoP sous époprosténol : ils proposent de réévaluer tous les 3 mois ces patients par une ETT et un cathétérisme cardiaque droit jusqu'à la transplantation hépatique. Si malgré le traitement, la PAPm $\geq$ 35 mmHg, la transplantation hépatique restera contre indiquée.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : Sildénafil

Ce traitement est utilisé pour les différentes formes de l'HTAP. Là encore, aucune étude contrôlée et randomisée n'a étudié l'effet de ces traitements dans l'HTPoP.

Reichenberger et al de 2006 (47) ont étudié l'efficacité de ce traitement chez 14 patients atteints d'HTPoP modérée à sévère, en monothérapie ou en bithérapie associée à un analogue de la prostacycline dans une étude rétrospective : à 3 mois, il a été noté une amélioration significative du test de marche, des paramètres hémodynamiques et du taux sérique de NT Pro BNP. Cependant sur le long terme à 12 mois, seuls le test de marche de 6 minutes et le taux sérique de NT Pro BNP s'amélioraient de façon significative. De plus, il n'existait pas de différence significative sur l'amélioration du test de marche de 6 minutes entre les groupes monothérapie et bithérapie.

Hemnes et al de 2009 (48) ont démontré une réduction significative de la PAPm et des RVP chez les patients atteints d'HTPoP modérée à sévère en attente de transplantation hépatique sous Sildenafil en monothérapie.

Au total, quelques études rétrospectives ont démontré une amélioration significative fonctionnelle et hémodynamique avec une bonne tolérance du Sildénafil. Il n'y a pas eu plus d'évènements indésirables chez ces patients traités que chez les patients atteints HTAP sous sildénafil (47). Cependant, il est recommandé d'utiliser ce traitement avec précaution devant un risque de majoration de la vasodilatation splanchnique, pouvant aggraver l'hypertension portale (34).

Les antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan

Un des effets indésirables de ce traitement est la cytolyse hépatique, ce qui a pendant longtemps empêché la mise en route de ce traitement chez les patients cirrhotiques ayant développé une HTPoP. Initialement, l'efficacité et la bonne tolérance du Bosentan avait été démontrées dans des petites séries mais chez des patients ayant une cirrhose légère Child A (49) : en effet, *Hoepfer et al* de 2007 ont démontré une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une meilleure survie sur le long terme chez des HTPoP sévère majoritairement child A sous bosentan par rapport à l'iloprost (89% à 3 ans versus 46 % à 3 ans respectivement) (50).

Savale et al de 2012 (51) ont étudié dans une étude rétrospective, l'efficacité et la tolérance du Bosentan sur 34 patients avec une hypertension portale d'origine

cirrhotique (child A ou B) ou extra hépatique souffrant d'HTPoP : ils ont montré que le bosentan était efficace sur les paramètres fonctionnels et hémodynamiques sur le court et le long terme, notamment chez les patients cirrhotiques Child B qui présentaient pour la plupart d'entre eux une quasi normalisation des RVP. De plus, il n'y avait pas de différence significative sur le taux de cytolysé hépatique entre les HTPoP cirrhotiques ou non cirrhotiques et entre les HTAP et les HTPoP, ce qui était en faveur d'une bonne tolérance. 7 patients ont dû cependant arrêter le traitement du fait d'une cytolysé hépatique importante ($> 3N$) avec un retour à la normale dans les 3 mois pour 6 d'entre eux. Donc au total, le Bosentan doit être introduit avec une grande prudence chez les patients ne présentant pas de cytolysé hépatique $> 3N$, avec une surveillance rapprochée des enzymes hépatiques et au cas par cas.

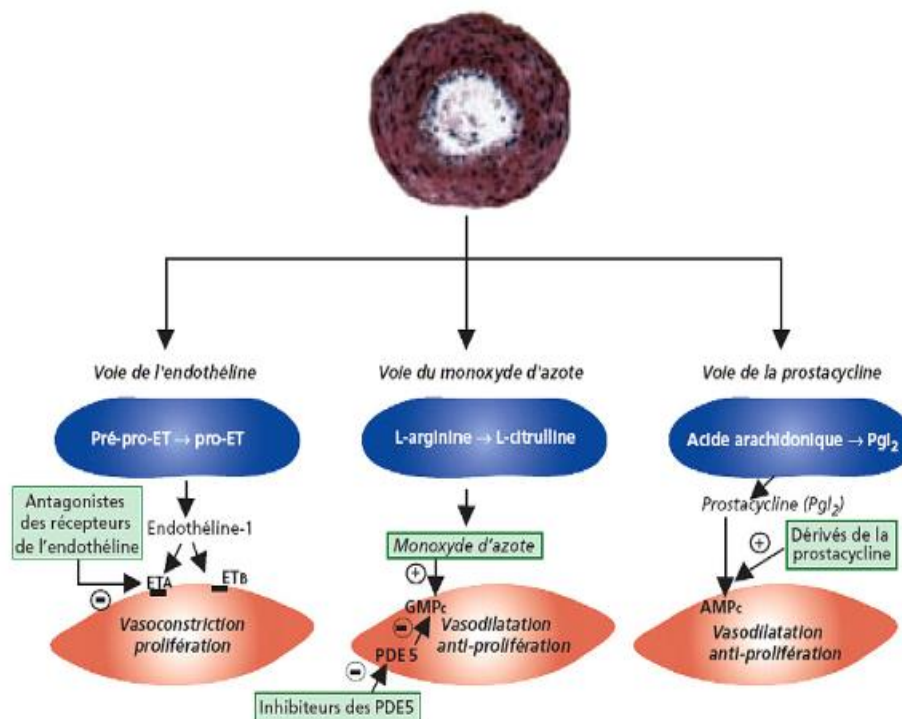


Figure 4 : description des différentes voies thérapeutiques dans l'HTAP

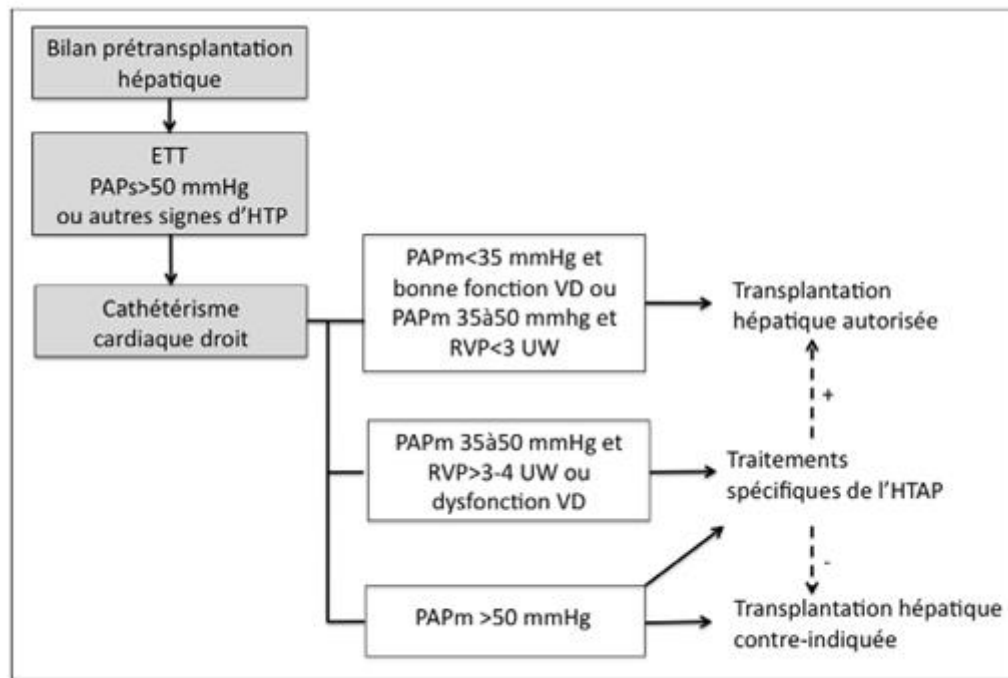


Figure 5 : Proposition d'algorithme de prise en charge de l'HTPoP chez les patients candidats à une transplantation hépatique (36)

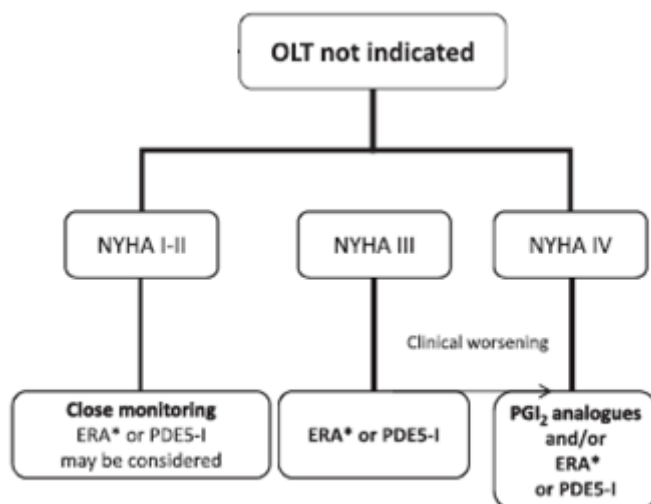


Figure 6 : proposition algorithme pour la prise en charge des HTPoP n'ayant pas les critères hémodynamiques pour bénéficier d'une transplantation hépatique (5).

LE SYNDROME HEPATO PULMONAIRE

Le syndrome hépato pulmonaire (SHP) ne doit pas être confondu avec l'HTPoP dont les mécanismes physiopathologiques sont très différents.

Le SHP est une maladie rare caractérisée par la triade diagnostique (19) :

- 1) Gradient alvéolo-artérielle en oxygène ≥ 15 mmHg en air ambiant ou ≥ 20 mmHg si ≥ 65 ans
- 2) La présence d'une dilatation des capillaires pulmonaires
- 3) La présence d'une maladie hépatique chronique

Il a été rapporté 15 à 30% de SHP chez les patients en attente de greffe hépatique (35). Cette maladie a tendance à apparaître à partir de 60 ans et n'est corrélée ni au sexe, ni à l'étiologie ni à la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente.

Sur le plan physiopathologique (42), il existe une vasodilatation des vaisseaux pulmonaires pré-capillaire de $> 50\mu\text{m}$ de diamètre (la norme étant de 8 à $15\mu\text{m}$), prédominante au niveau des lobes inférieurs, qui est à l'origine de l'altération des échanges gazeux. Ces dilatations sont dues principalement à une majoration de la production du NO pulmonaire par l'augmentation de la production de la NO synthase endothéliale (eNOS) au niveau de la microcirculation pulmonaire : en effet, il existe une élévation de l'endothéline 1 chez les patients cirrhotiques et ce puissant vasoconstricteur possède une activité vasodilatatrice lorsqu'il active le récepteur ETb sur les cellules endothéliales pulmonaires, activant ainsi la production de NO synthase. Cette vasodilatation de la microcirculation pulmonaire est la cause principale de l'hypoxémie chez les patients présentant un SHP. Trois mécanismes peuvent être impliqués expliquant l'hypoxémie :

- 1) Trouble du rapport *ventilation/perfusion* : augmentation de la perfusion par l'hyperdébit cardiaque avec une ventilation intacte
- 2) Augmentation du temps de parcours de l'oxygène liée au diamètre du vaisseau
- 3) Présence d'anastomoses artério-veineuses vraies

Cliniquement, le SHP se caractérise principalement par une dyspnée, notamment la platypnée (aggravation de la dyspnée en position debout ou assise) : en effet, en position debout, il existe une redistribution du flux sanguin aux bases pulmonaires où prédominent les vasodilatations pulmonaires, entraînant une diminution concomitante de la PaO₂ artérielle. La saturation n'est pas suffisante pour poser le diagnostic car il existe une grande variabilité inter-individuelle. Cependant, il est reconnu qu'une saturation $\geq 96\%$ représenterait une PaO₂ ≥ 70 mmHg. (52)

Le bilan paraclinique comprend :

- La radiographie thoracique : elle est souvent normale mais il peut exister de petites opacités nodulaires prédominantes aux bases
- L'échographie cardiaque de contraste (test aux microbulles) : c'est l'examen diagnostique de référence. Ce test permet de différencier un shunt intracardiaque d'un

shunt intra-pulmonaire. La technique consiste à administrer par voie veineuse une solution saline préalablement agitée, ce qui génère des microbulles de 90µm de diamètre environ. Le test est positif lorsque l'on observe l'apparition de microbulles dans les cavités gauches, 4 battements cardiaques ou plus après le passage dans les cavités droites. Cela implique qu'il existe des vasodilatations intra-pulmonaires avec passage de microbulles par les vaisseaux pulmonaires dilatés. Si les microbulles sont détectées plus précocement, cela signifie qu'il existe un shunt intracardiaque, notamment un foramen ovale perméable. (52)

- La scintigraphie pulmonaire avec macro-agrégats d'albumine marqués au Technétium 99 (diamètre >20µm) est un examen également utile qui permet de mesurer le shunt intra-pulmonaire. Chez les sujets normaux, les macro-agrégats d'albumine administrés par voie veineuse restent bloqués dans le réseau vasculaire pulmonaire. En présence de vasodilatations de la microcirculation pulmonaire, il y a une captation mesurable des macro-agrégats au niveau du cerveau et des reins. La fraction de shunt est considérée positive si l'on retrouve > 6% de captation extra-pulmonaire. (52)

- Le scanner thoracique peut être réalisé et retrouver une dilatation localisée des vaisseaux pulmonaires préférentiellement aux bases.

- L'angiographie pulmonaire n'est pas le premier examen de choix pour la recherche du SHP. Elle peut être utilisée pour classer les anomalies vasculaires en deux types : le type I qui est la dilatation des capillaires et le type II qui se caractérise par des anastomoses artério-veineuses.

- Les gaz du sang sont en faveur du SHP s'il existe une diminution de 10 mmHg de PaO₂ entre la position couchée et assise.

Le pronostic est sérieux avec 40 à 60% de mortalité à 2 ans et demi du diagnostic. La qualité de vie est altérée notamment avec un trouble de la cognition qui peut apparaître, liée à l'hypoxémie chronique (19). Les causes de mortalité retrouvées sont non spécifiques. Il existe une diminution de 5mmHg par an chez ces patients (53).

Le traitement de référence est la transplantation hépatique (19) : il a été montré une amélioration de l'hypoxémie chez plus de 85% des patients dans les 6 à 12 mois suivant la transplantation hépatique. La survie post transplantation à 5 ans chez les patients avec un SHP est de 75% contre 23 % chez les non transplantés. Devant cette fulgurante amélioration, il existe des points d'exception au score de MELD pour ces patients pour leur permettre d'accéder plus rapidement à la greffe, notamment chez les patients ayant une hypoxémie sévère entre 50-59 mmHg. Par contre, les patients ayant une hypoxémie très sévère avec une PaO₂ ≤ 49 sont contre indiqués à la greffe hépatique devant un risque de mortalité trop important (35). Les facteurs pronostics en pré opératoire sont une hypoxémie avec une PaO₂ < 50mmHg et/ou un shunt pulmonaire > 20% à la scintigraphie pulmonaire (75% de risque de décès dans les 10 semaines suivants la transplantation) (19). L'oxygénothérapie est recommandée chez les patients ayant une PaO₂ < 60mmHg. (53)

Partie 2 : étude observationnelle :

Matériel et méthode :

1) Objectif de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive d'une population de patients atteints d'hypertension porto-pulmonaire suivie au Centre Hospitalier de Poitiers (centre de compétence de l'HTAP du Poitou Charentes).

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des patients suivis de juillet 2005 à juillet 2018, atteints d'une hypertension portale et d'une hypertension pulmonaire confirmée par cathétérisme droit.

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

Toutes ces données ont été comparées aux données de la littérature.

2) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Patients de plus de 18 ans,
- Présence d'une hypertension pulmonaire pré capillaire confirmée par le cathétérisme cardiaque droit avec une PAPm > 25mmHg, des RVP > 3 UW et une PCP moyenne < 15mmHg,
- Présence d'une hypertension portale confirmée par une imagerie abdominale (splénomégalie, circulation collatérale, ascite) ou par la présence de varices œsophagiennes sur la fibroscopie gastrique,
- Exclusion des autres causes 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 > 15mmHg)
- Absence d'hypertension portale
- Autres causes d'hypertension pulmonaire

4) Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé à partir des consultations de pneumologie au CHU de Poitiers, de patients suivis par le Dr Anne Claire SIMON, spécialisée dans l'hypertension pulmonaire. Le nombre de patients transmis par le Dr SIMON était au de 15 patients au total.

5) Les caractéristiques étudiées

Caractéristiques démographiques :

- L'âge des patients
- Le sexe
- Le poids et l'index de masse corporel (IMC) au moment du diagnostic
- Les comorbidités associées : Cardiovasculaires (hypertension artérielle, syndrome d'apnée du sommeil, diabète), Respiratoires (BPCO, asthme), Digestives (cirrhose quelque soit la cause, les hypertensions portales, le carcinome hépatocellulaire)
- Les toxiques telles que le tabac et l'alcool
- Les traitements des patients au moment du diagnostic (prise de bêtabloquants)

Caractéristiques cliniques au moment du diagnostic, avant la mise sous traitement :

- La dyspnée selon la classification de la NYHA
- La présence de signe d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire et reflux hépato-jugulaire, hépatomégalie, hépatalgie)
- La présence de signe de gravité (syncope, douleur thoracique)
- Le test de marche 6 minutes (TM6)
- La présence de signe de décompensation hépatique (ictère, décompensation œdémato-ascitique)

Caractéristiques paracliniques au moment du diagnostic, avant la mise sous traitement :

- Le taux sérique de NT-Pro BNP
- Les gaz du sang en air ambiant
- Les explorations fonctionnelles respiratoires
- La première échographie cardiaque faisant évoquer le diagnostic
- L'angioscanner thoracique
- La scintigraphie pulmonaire
- Le cathétérisme cardiaque droit réalisé avant la mise en place du traitement
- L'échographie abdominale

Nature de la prise en charge thérapeutique :

- Le traitement chirurgical : la transplantation hépatique
- Le traitement médical avec la classe thérapeutique utilisée et les éventuelles associations de traitements
- Les effets secondaires des traitements médicamenteux

Caractéristiques cliniques, paracliniques et hémodynamiques lors de l'évaluation à 1 an du traitement :

- La dyspnée selon la classification de la NYHA
- Le test de marche 6 minutes
- Le taux sérique de NT-Pro BNP
- L'échographie cardiaque : la PAPs estimée
- Le cathétérisme cardiaque droit

6) Méthodologie de l'analyse statistique

Les données recueillies au cours de l'étude étaient collectées à partir des dossiers médicaux des patients, regroupées dans un tableur sous Microsoft Excel. L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel GraphPad Prism 5.

Les résultats sont présentés en effectif et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne avec écart type pour les variables quantitatives qui suivent une loi normale. La comparaison de la population avant et après traitement s'est faite par une comparaison de moyenne appariée avec le test de Student, de Mann-Whitney et de Wilcoxon (selon une distribution normale ou non des données).

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS :

De Juillet 2005 à Juillet 2018, 15 patients ont été suivis pour une hypertension porto-pulmonaire au CHU de Poitiers. Tous ont bénéficié d'un traitement médical d'emblée après le diagnostic.

Nous avons donc étudié la population sous traitement médical.

Description des caractéristiques démographiques des patients (tableau 3) :

En moyenne, les patients étaient âgés de 58.6 ± 6.3 ans, avec 53,3% d'hommes.

Le poids des patients étaient de 79.5 ± 9.2 kg en moyenne avec un IMC à 28.8 ± 7.3 kg/m², sachant que plus de la moitié des patients avait une obésité avec un IMC ≥ 30 kg/m² (53,3%).

Les patients qui avaient une consommation alcoolique ancienne représentaient 93. 3% de la population d'étude, les tabagiques 80%.

Concernant les antécédents des patients, 40 % avaient un ou plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires, dont 33,3% de diabétiques et d'hypertensions artérielles. Les antécédents respiratoires concernaient majoritairement la BPCO (20% de patients) et le syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) (6,6% de patients).

Tous les patients présentaient une cirrhose, qui était d'origine alcoolique (86,6%) associée ou non à une autre cause (cirrhose NASH chez 13.3% des patients, cirrhose liée à une hépatite virale C chez 13.3% des patients) et une cirrhose biliaire primitive sur une atrésie des voies biliaires chez 6.6% des patients).

Dans la population d'étude, la cirrhose diagnostiquée était majoritairement légère (CHILD A 60%) ou modérée (CHILD B 33,3%). Il n'y avait qu'un seul patient qui avait une cirrhose sévère CHILD C au moment du diagnostic d'hypertension porto-pulmonaire. Les varices œsophagiennes étaient présentes chez 86.6% des patients de l'étude.

Concernant le traitement des patients avant le diagnostic d'HTPoP, 60% étaient sous bêtabloquants pour la prévention des varices œsophagiennes.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de la population

	Total patients n= 15
Age, années, moyenne	58.6 ± 6.3
Sexe, hommes %	53,3 (n=8)
Poids, Kg, moyenne	79.5 ± 9.2
IMC, Kg/m ² , moyenne	28.8 ± 7.3
IMC ≥ 30, %	53.3
Tabac, %	80 (n=12)
Alcool, %	93.3 (n=14)
BPCO, %	20 (n=3)
SAOS, %	6.6 (n=1)
Présence de FDRCV, %	40 (n=6)
Diabète, %	33,3 (n= 4)
HTA, %	33,3 (n=4)
Cirrhose, %	100
Cirrhose alcoolique, %	86.6 (n=12)
Cirrhose NASH, %	13.3 (n=2)
Cirrhose CHC, %	6.6 (n=1)
Cirrhose VHC, %	13.3 (n=2)
Cirrhose biliaire primitive,%	6.6 (n=1)
Child A, %	60 (n=9)
Child B, %	33.3 (n=5)
Child C, %	6.6 (n=1)
Prise de bêtabloquants, %	60 (n=9)
Varices œsophagiennes	86.6 (n=13)

Description des caractéristiques cliniques et paracliniques de la population avant traitement (tableau 4)

Le motif de consultation chez tous les patients était une dyspnée progressive sur un terrain de cirrhose connue.

La dyspnée était évaluée selon la classification de la NYHA : en moyenne, la dyspnée était évaluée à 2.8 ± 0.7 de la NYHA : 27 % des patients avaient une dyspnée de stade 2, 67 % une dyspnée de stade 3, 6 % une dyspnée de stade 4.

Les signes d'insuffisance cardiaque droite (ICD) étaient retrouvés chez 33 % des patients, dont un choc cardiogénique ayant nécessité un passage en réanimation médicale.

Quatre patients (26.6%) avaient des signes de gravité clinique avant le diagnostic, à savoir une douleur thoracique ou un antécédent de syncope.

20 % des patients présentaient un ictère avant le diagnostic.

Le test de marche de 6 minutes était en moyenne de 327.5 ± 77.7 mètres, avec 66.6% des patients ayant un test de marche de moins de 440 mètres.

Plus de la moitié des patients (60%) avait un taux sérique de NT Pro BNP anormal ($N < 300$ ng/l).

Tableau 4 caractéristiques cliniques et biologiques avant le traitement

	Total (n=15)
NYHA (classe), moyenne	2.8 ± 0.7
NYHA 2, %	27 (n=4)
NYHA 3, %	67 (n=10)
NYHA 4, %	6 (n=1)
ICD, %	33 (n=5)
Syncope ou douleur thoracique, %	26.6 (n=4)
Ictère, %	20 (n=3)
TM6 faits, %	53.3 (n=8)
TM6, moyenne, mètre	327.5 ± 77.7
TM6, < 440m	62.5 (n= 5)
NT Pro BNP > 300 ng/l, %	60 (n=6/10)
PO2 < 60mmHg, %	46 (n=6)

Description des modalités diagnostic (tableau 5) :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie thoracique qui a permis de suspecter une hypertension pulmonaire. Tous ces patients avaient une PAPs estimée supérieur à 50mmHg et une dilatation des cavités droites. Aucun n'avait d'épanchement péricardique associé. Tous les patients avaient une FEVG > 50 %.

La moyenne des paramètres hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit au moment du diagnostic étaient les suivants :

- La moyenne de la PAPm était de 46 ± 14 mmHg,
- Les RVP moyennes étaient de 8.2 ± 3.8 unités Wood,
- L'IC moyen était de 2.4 ± 0.7 l/min/m²,
- La POD moyenne était de $8.8 \pm 10,6$ mmHg,

Les patients avaient en moyenne un score de MELD à $11,5 \pm 3.9$, dont deux patients avec un score de MELD > 14.

Dix patients ont eu une échographie abdominale dans le bilan de la découverte de l'hypertension pulmonaire (66.6%) : tous avaient une hépato-splénomégalie et un patient avait de l'ascite en plus. Deux patients avaient eu une échographie abdominale au Kremlin Bicêtre à Paris, au centre de référence de l'hypertension pulmonaire et non pas eu l'examen à nouveau. Les trois autres patients n'ayant pas eu d'échographie abdominale initialement avaient des varices œsophagiennes connues (n=2) ou une gastropathie d'hypertension portale (n=1).

Tableau 5 : Paramètres diagnostiques des patients avant le traitement

	Total (n=15)
Echographie cardiaque	
PAPs, mmHg, moyenne	71 ± 4.9
Epanchement péricardique, %	0
Cathétérisme cardiaque droit moyenne	
PAPm, mmHg	46 ± 14
RVP, unité wood	8.2 ± 3.8
IC, l/min/m ²	2.4 ± 0.7
POD, mmHg	$8.8 \pm 10,6$
Explorations fonctionnelles respiratoires	
VEMS < 80, %	25 (n=3)
Echographie abdominale	
Réalisées, %	66.6 (n=10)
Présence d'ascite, %	9 (n=1)
Présence d'hépto-splénomégalie, %	100
Score de MELD	
Score de MELD, moyenne	$11,5 \pm 3.9$
Score de MELD > 14, %	13.3 (n=2)

Prise en charge thérapeutique des patients (figure 6) :

Tous les patients ont eu un traitement médical après le résultat du cathétérisme cardiaque droit : douze ont reçu une monothérapie (80%). Le traitement principal était un IPDE5, le Tadalafil (54 %, n=7). Trois patients ont reçu du Bosentan et deux patients du Sildenafil.

Trois patients ont reçu une bithérapie par ARE ou IPDE5. Cette bithérapie a été introduite chez 2 patients ayant une PAPm $\geq$ 50 mmHg et un patient ayant une PAPm < 50 mmHg mais des RVP > 15 uw.

Quatre patients (26.6%) ont eu des effets indésirables spécifiques liés au traitement de l'HTAP : deux patients ont eu des céphalées (un sous IPDE5 et un sous ARE). Les traitements ont pu être poursuivis avec amendement des céphalées par la suite. Un patient a présenté une vision floue transitoire sous IPDE5 et la dose a dû être diminuée. Un patient eu une cytolyse hépatique $\geq$ 3N motivant l'arrêt du Bosentan et l'introduction d'un IPDE5.

Aucun patient n'a reçu d'analogue de prostacycline.

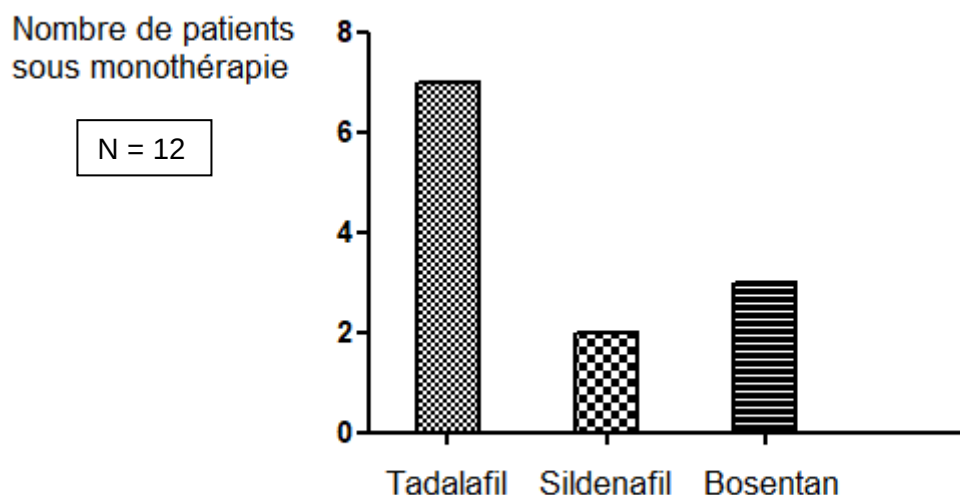


Figure 6 : Traitements médicaux mis en place en monothérapie par patient

Suivi à 1 an des patients : Comparaison des paramètres de suivi des patients avant et 1 an après le traitement spécifique : (Tableau 6)

Sur le plan clinique, l'évaluation de la dyspnée à 1 an était de 2 ± 0.7 de la classification de la NYHA. 26% des patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite. Le test de marche de 6 minutes après 1 an de traitement était de 349 ± 21.2 mètres.

Sur le plan paraclinique : 40% des patients présentaient un taux sérique de NT Pro BNP > 300 ng/l. L'évaluation de la PAPs estimée sur l'échographie cardiaque était de 58.5 ± 2.8 mmHg. Deux patients avaient un épanchement péricardique de faible abondance.

Sur le cathétérisme cardiaque droit, la moyenne de la PAPm était de 39.9 ± 12.7 mmHg, les RVP moyennes étaient de 5.5 ± 2.8 unités wood et l'IC moyen était de 3 ± 1.1 l/min/m².

Tableau 6 Paramètres de suivi clinico-biologiques 1 an après le traitement

	Total (n=16)
Score NYHA, moyenne	2 ± 0.7
Insuffisance cardiaque droite, %	26 (n=4)
TM6, mètre, moyenne	349 ± 21.2
NT-Pro-BNP > 300 , ng/l, %	40 (n=4/10)
PAPs sur l'ETT, mmHg	59.3 ± 2.8
Epanchement péricardique, %	13.3 (n=2)
PAPm sur KTD, mmHg	39.9 ± 12.7
RVP, unité wood	5.5 ± 2.8
IC, l/min/m ²	3 ± 1.1

Comparaison des paramètres de suivi des patients avant et 1 an après traitement (figure 7 et 8) :

On retrouve une différence significative pour la dyspnée selon la classification de la NYHA, qui s'améliore après traitement ($p = 0,0029$).

La PAPs estimée sur l'échographie cardiaque s'améliore de façon significative de 11,7mmHg après traitement ($p = 0,02$).

Les RVP sont moins élevées après le traitement, avec une amélioration significative de 2,7 unités Wood ($p = 0,001$).

Enfin, l'IC s'améliore de façon significative après traitement, de 0.6 l/min/m² ($p = 0,01$).

Le test de marche, les NT-Pro-BNP et la PAPm ne s'améliorent pas de manière significative après le traitement.

Concernant le traitement par Bosentan, il n'a pas été retrouvé d'amélioration significative après un an de traitement pour le stade de la NYHA, la PAPm, l'IC et les RVP (figure 9).

Concernant le traitement par IPDE 5, il a été retrouvé une amélioration significative après un an de traitement pour le stade de la NYHA ($p = 0.01$), l'IC ($p = 0.04$) et les RVP ($p = 0.03$). La PAPm n'a pas été améliorée de façon significative (figure 10).

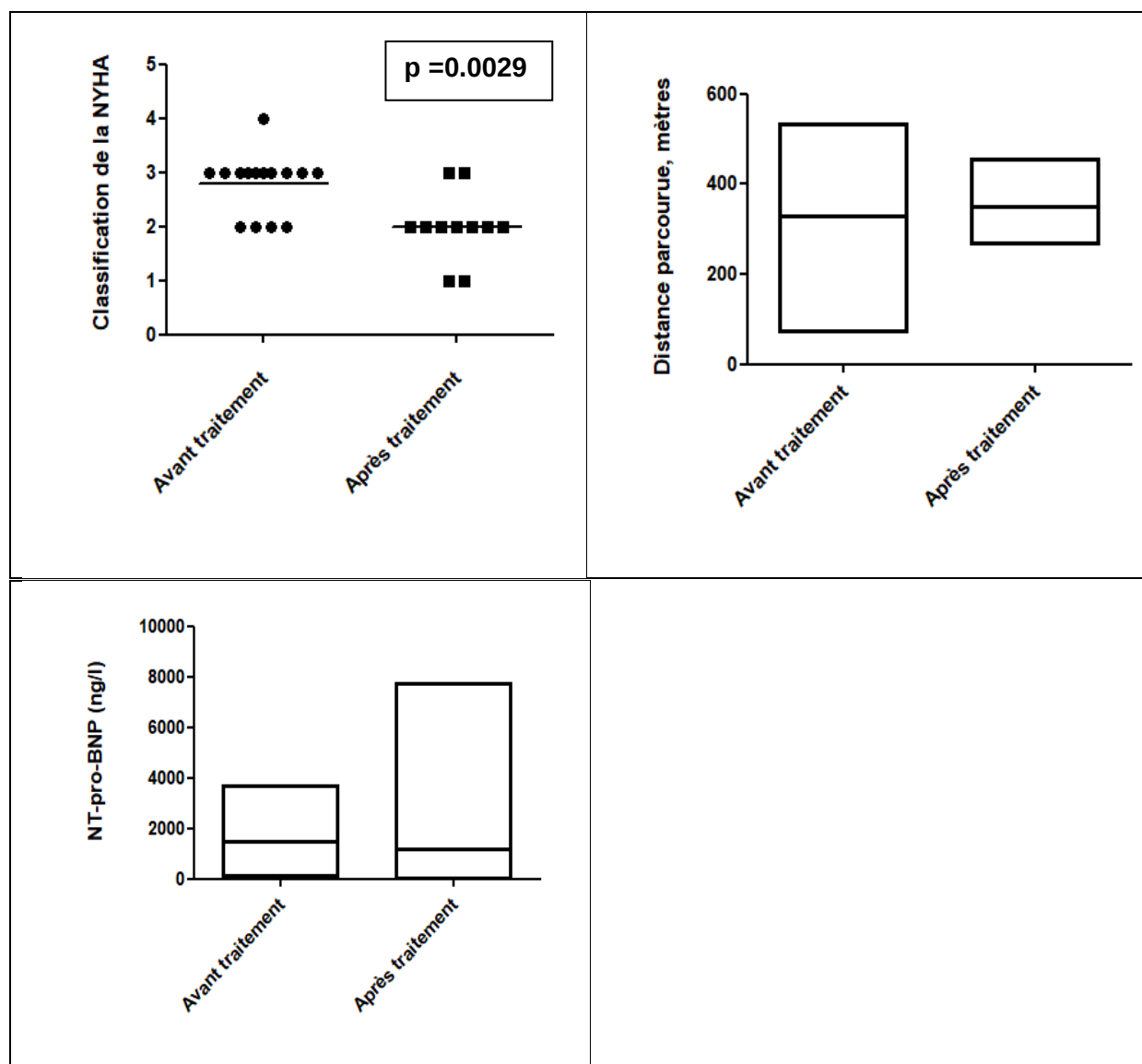


Figure 7 : comparaison des paramètres clinico-biologiques après 1 an de traitement : amélioration significative de la NYHA

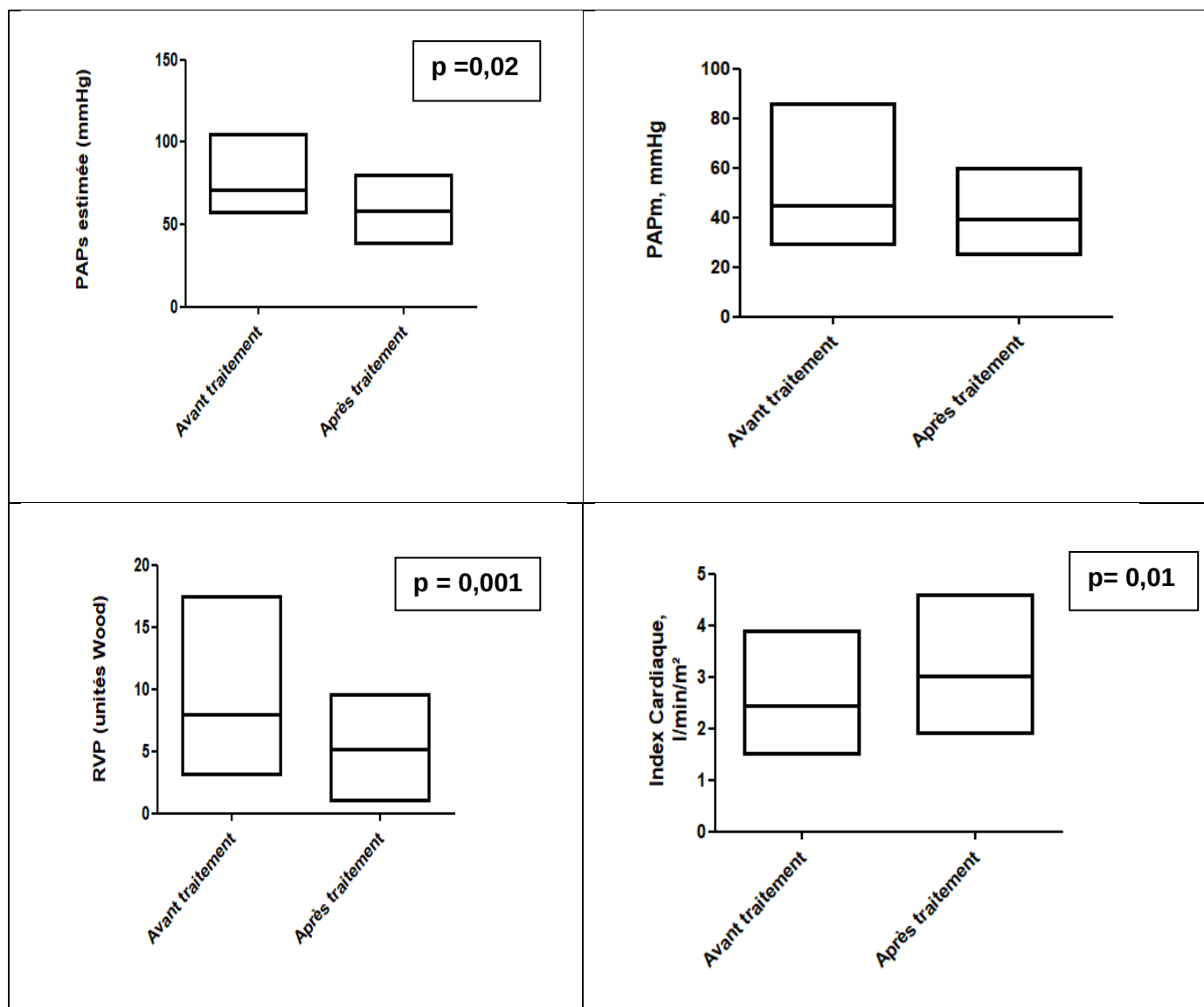


Figure 8 : comparaison de l'échographie cardiaque et paramètres hémodynamiques au cathétérisme cardiaque droit après 1 an de traitement : amélioration significative des PAPs, RVP et IC

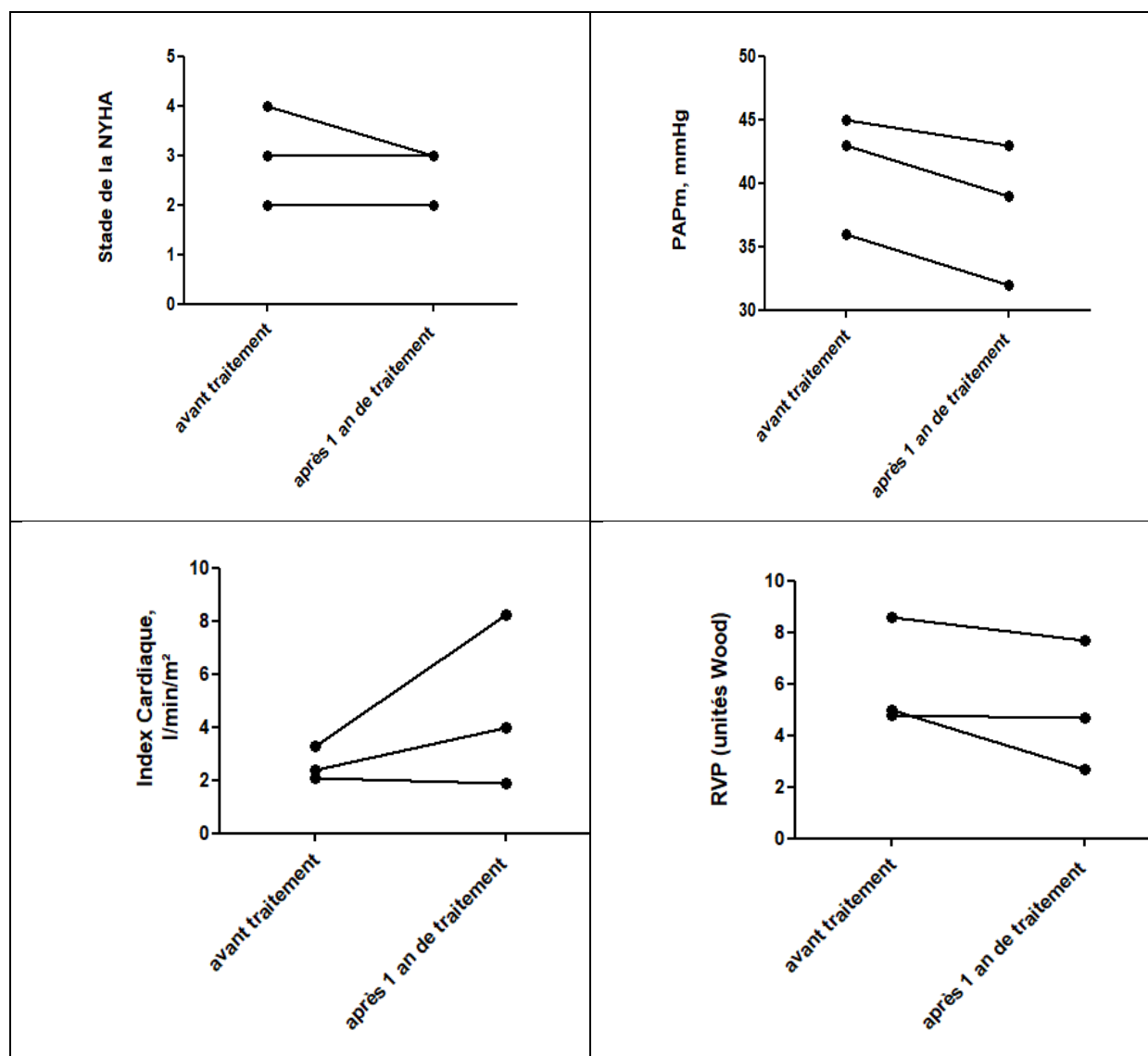


Figure 9 : comparaison du stade de la NYHA et des paramètres hémodynamiques des patients avant et après 1 an de traitement par BOSENTAN : pas de différence significative

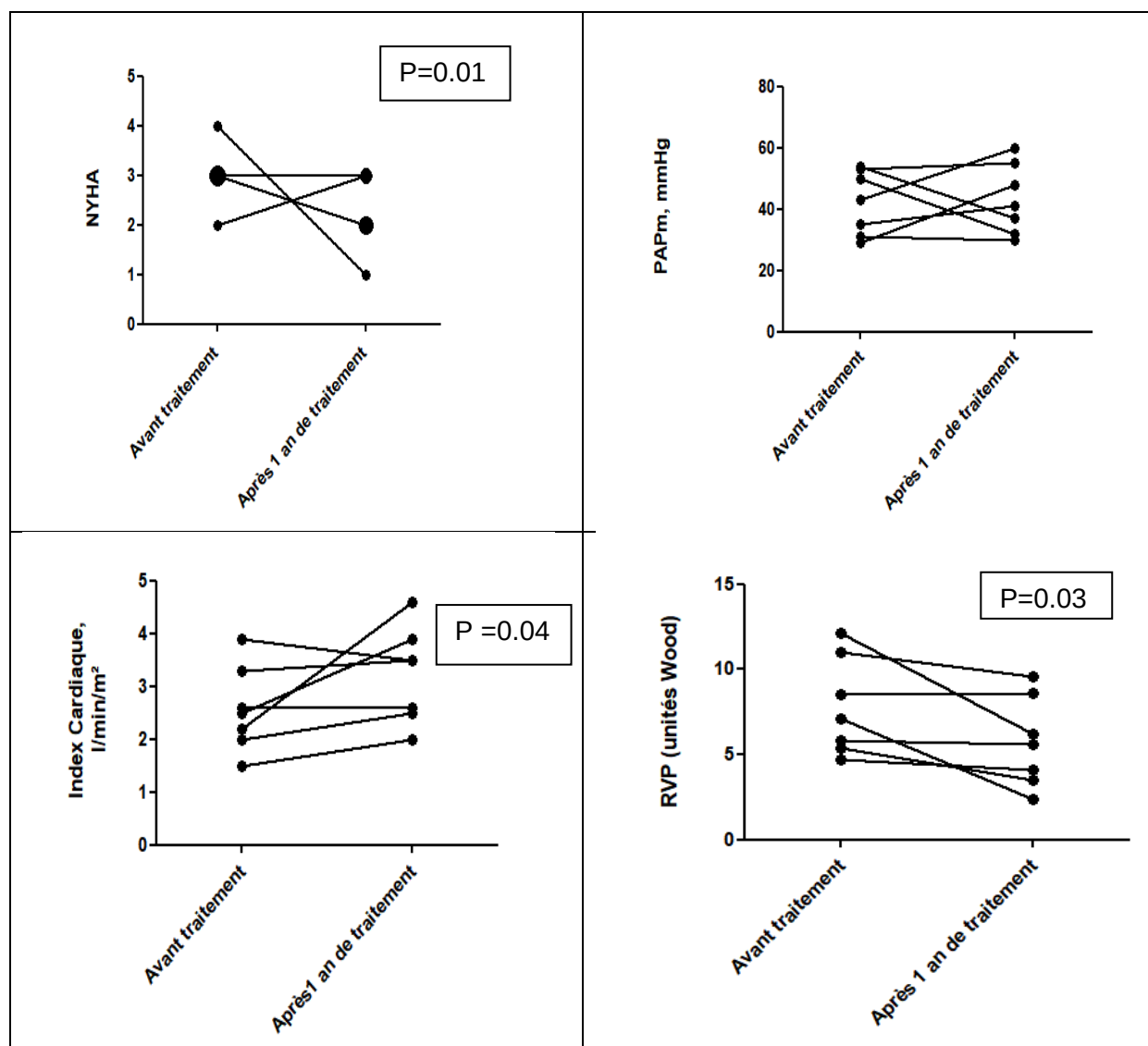


Figure 10 : comparaison du stade de la NYHA et des paramètres hémodynamiques des patients avant et après 1 an de traitement par IPDE5 : amélioration significative de la NYHA, de l'IC et des RVP

Survie des patients :

A 1 an du diagnostic, un patient est décédé d'une décompensation cardiaque droite aigue. Il était BPCO stade 4 et avait une cirrhose mixte OH/NASH Child A et était sous IPDE5. La survie à 1 an est de 91.6%.

Tableau récapitulatif 7 : Comparaison des paramètres cliniques, paracliniques et hémodynamiques au moment du diagnostic et après 1 an de traitement

	Au moment du diagnostic	Après 1 an de traitement	p
NYHA, classe	2.8	2	0.002
TM6 (m)	327.5	349	0.93
PAPs (mmHg)	71	59.3	0.02
PAPm (mmHg)	46	39.9	0.23
RVP (uw)	8.2	5.5	0.001
IC (l/min/m ²)	2.4	3	0.01

Discussion :

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux caractéristiques et à la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hypertension porto-pulmonaire :

- Le Pavec et al ont publié en 2008 une étude rétrospective intéressant 154 patients souffrant d'HTPoP entre 1984 et 2004 et ont étudié la survie de ces patients et les différents facteurs pronostics.
- Savale et al ont publié en 2017 une étude rétrospective de 49 patients atteint d'HTPoP en attente de greffe hépatique et ont étudié les caractéristiques cliniques et hémodynamiques en pré et post transplantation hépatique.
- Hadengue et al ont publié en 1991 une étude rétrospective intéressant 507 patients souffrant d'HTPoP et ont étudié la prévalence et les caractéristiques de ces patients.
- Enfin, Krowka et al ont publié en 2012 une étude observationnelle multicentrique de 174 patients souffrant d'HTPoP et ont comparé leurs caractéristiques cliniques et hémodynamiques aux caractéristiques des patients souffrant d'HTAP.

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 d'étude au moment du diagnostic d'HTPoP avec les données de la littérature

a) Comparaison des caractéristiques démographiques

Nous retrouvons des patients plus âgés dans notre population : 58,6 ans contre 50 ans en moyenne dans la littérature (7) (11). Les patients sont majoritairement des hommes dans notre cohorte (53%), ce qui est comparable aux données de la littérature (7)(40).

L'étiologie de la cirrhose chez les patients souffrant d'HTPoP dans la littérature est majoritairement d'origine alcoolique (6), tout comme dans notre population d'étude. La sévérité de la cirrhose chez les patients de Poitiers était majoritairement légère (60% de Child A). Cette sévérité varie en fonction des études : en effet, chez Le Pavée et al de 2008, la cirrhose est peu sévère (Child A) alors que chez Savale et al de 2017, elle est plutôt Child B ou C.

Dans la littérature, il a été retrouvé 30,4% de patients sous bêtabloquants au moment du diagnostic de l'HTPoP (39), soit deux fois moins que dans notre population.

Nous n'avons pas pu identifier le délai entre le début des symptômes et le diagnostic, n'ayant pas de donnée sur le début précis des symptômes. Cependant, nous avons pu calculer le délai entre la première échographie cardiaque faisant suspecter l'hypertension pulmonaire et le cathétérisme cardiaque droit posant le diagnostic. Ce délai est de 2.4 mois pour l'ensemble des patients suivis à Poitiers, délai plus long dans la littérature (7 mois pour Hadengue et al (6)). Cependant, Hadengue a calculé ce délai à partir du premier symptôme d'hypertension pulmonaire et non pas à partir de la date de la première échographie cardiaque.

Les patients de Poitiers ont donc de nombreuses caractéristiques similaires avec les patients étudiés dans la littérature, hormis un âge légèrement plus élevé et une prise de traitement par bêtabloquants plus importante.

b) Comparaison des caractéristiques cliniques

Les données cliniques de notre étude sont à peu près comparables aux données de la littérature :

La classification de la NYHA

Dans notre population, la proportion de patients avec une dyspnée NYHA à 2 est de 27%, de 67% avec une dyspnée NYHA à 3 et 6% avec une dyspnée de la classification de la NYHA à 4, ce qui est comparable avec la population d'étude de Le Pavec et al de 2008 et de REVEAL (7)(11).

Les signes d'insuffisance cardiaque droite

Au moment du diagnostic, les patients de Poitiers présentaient des signes de décompensation cardiaque droite plus importants que les patients de la littérature (33% à Poitiers versus 16%) (6).

Les signes de gravité

La présence de syncope varie entre 15 à 29% dans la littérature (6) (7). Dans notre étude, elle est présente chez 13,3% des patients.

Le test de marche de 6 minutes

L'étude du test de marche de 6 minutes retrouve également les mêmes résultats que dans la littérature : 327.5 mètres versus 326 mètres retrouvés chez Le Pavec et al. On peut noter que plus de 60% des patients de Poitiers avaient un test de marche < 440mètres, ce qui est un signe de mauvais pronostic.

Les résultats des données cliniques montrent bien que les patients sont comparables aux données de la littérature et qu'ils sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie.

c) Comparaison des caractéristiques paracliniques

L'échographie cardiaque

La PAPs moyenne était de 71mmHg au moment du diagnostic. Tous avaient une PAPs > 50 mmHg. Aucun des patients n'avait d'épanchement péricardique.

On peut noter que 80% des patients de Poitiers avaient une PAPm au cathétérisme cardiaque droit ≥ 35 mmHg (dont 41% avec une PAPm > 50 mmHg), avec une ETT au préalable montrant une PAPs estimée ≥ 50 mmHg.

Ceci est comparable aux données de la littérature. En effet, Kim and al de 2000 (54) avait montré que l'on retrouvait chez 72% des patients de leur étude, une HTPoP avec une PAPm ≥ 35 mmHg (dont 30% avec une PAPm ≥ 50 mmHg) au moment du diagnostic, avec une ETT réalisée au préalable retrouvant une PAPs estimée ≥ 50 mmHg.

Cathétérisme cardiaque droit

En comparant avec les données de la littérature, les résultats du cathétérisme cardiaque droit des patients de Poitiers étaient similaires : en effet, tous avaient une HTPoP modérée à sévère (6)(11)(40). Cependant, dans notre population d'étude, l'index cardiaque était relativement plus bas que dans la littérature (2.4l/min/m² versus 3.5l/min/m²). Ceci peut être expliqué par une consommation plus importante de bêtabloquants dans notre population.

L'ESC/ERS de 2015 (2) dit qu'il est possible de poser le diagnostic d'hypertension portale pendant le cathétérisme cardiaque droit en mesurant le gradient de pression hépatique. Dans notre étude, seul un patient a bénéficié de cette mesure.

Echographie abdominale

L'échographie abdominale n'était pas réalisée systématiquement chez les patients de Poitiers au moment du diagnostic d'HTPoP (4/12 n'en avaient pas eue). Lorsqu'elle n'était pas réalisée, les patients avaient eu une fibroscopie gastrique au préalable qui retrouvait des varices oesophagiennes ou une gastropathie d'hypertension portale.

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

a) *La transplantation hépatique*

Sur la population de Poitiers, aucun patient n'a eu de transplantation hépatique : deux patients avaient une indication à la greffe hépatique : l'un a refusé et le deuxième est sur la liste d'attente pré greffe, après avoir eu une consultation spécialisée au centre de référence Parisien il y a quelques mois.

b) *Le traitement médical*

Tous les patients de Poitiers ont eu un traitement médical après le diagnostic de l'HTPoP, devant des critères hémodynamiques modérés (66.6%) et sévères (33.3%). Il n'y a pas de réels consensus retrouvé dans la littérature pour la mise en route des traitements, hormis pour l'Epoprosténol qui est utilisé dans la bridge thérapie des HTPoP sévères. Il n'y a eu aucune utilisation de ce traitement chez les patients de Poitiers.

Le Bosentan

Dans la population de Poitiers, trois patients ont été mis sous Bosentan (25%) : ils étaient tous Child A et avaient une hémodynamique modérée. Dans la littérature (49)(50), il est possible d'introduire avec prudence ce traitement chez les patients souffrant d'HTPoP avec une cirrhose Child A et/ou une hypertension portale extra hépatique et des transaminases < 3N. C'est ce qui a été fait dans notre population d'étude.

- *Les effets indésirables* : Dans notre population, un patient a eu une cytolysé hépatique > 3N et le traitement a dû être arrêté et modifié par un IPDE5.

Dans la littérature, Savale et al de 2012 ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la cytolysé hépatique des patients souffrant d'HTPoP et d'HTAP, et entre les cirrhotiques Child A et B sous Bosentan. On peut donc se demander s'il est possible d'étendre ce traitement aux patients Child B mais il faudra introduire ce traitement au cas par cas. Un case report (52) a montré qu'il n'y avait pas eu de cytolysé hépatique pendant le suivi jusqu'à 10 mois chez un patient souffrant d'HTPoP et étant Child C sous bosentan.

- *Efficacité* : Dans la population de Poitiers, les patients n'ont pas eu d'amélioration clinique ou hémodynamique après un an de traitement. Cependant, il a été montré dans de nombreuses études rétrospectives une amélioration fonctionnelle et hémodynamique sur le court et le long terme sous traitement : Hoeper et al de 2007 (50) ont montré dans une étude rétrospective une amélioration significative clinique et hémodynamique des HTPoP Child A sous bosentan sur le court et le long terme. Savale et al de 2012 (51) ont montré dans une étude rétrospective une amélioration significative des paramètres cliniques et hémodynamiques sur le court et le long terme chez des patients souffrant d'HTPoP sous Bosentan Child A et B. Un case report rapporte également une amélioration significative des paramètres fonctionnelles (NYHA, test de marche de 6 minutes) chez un patient cirrhotique Child C avec une HTPoP (56). On peut expliquer cette absence d'amélioration significative par un nombre faible de patients inclus.

Les IPDE5

Dans la population de Poitiers, la majorité des patients (n=9) a été mise sous IPDE5. Dans la littérature, c'est cette classe de traitement oral qui est le plus prescrit (39) (40).

- *Les effets indésirables* : Dans notre population, 16% des patients sous IPDE5 ont présenté des effets indésirables liés au traitement. Dans la littérature, les IPDE5 sont très bien tolérés avec peu d'effets secondaires chez les patients souffrant d'HTPoP (47).

- *Efficacité* : *Reichenberger et al* de 2006 (47) ont étudié l'efficacité de ce traitement chez 14 patients atteints d'HTPoP modérée à sévère, en monothérapie ou en bithérapie associée à un analogue de la prostacycline dans une étude rétrospective : à 3 mois, il a été noté une amélioration significative du test de marche, des paramètres hémodynamiques et du taux sérique de NT Pro BNP dans les deux groupes. Cependant sur le long terme à 12 mois, seuls le test de marche de 6 minutes et le taux sérique de NT Pro BNP s'amélioraient de façon significative dans les deux groupes.

Hemnes et al de 2009 (48) ont montré qu'il existait une réduction significative de la PAPm et des RVP chez les patients atteints d'HTPoP modérée à sévère en attente de transplantation hépatique sous IPDE5 en monothérapie.

Dans la population de Poitiers, il n'existe pas d'amélioration significative du test de marche de 6 minutes (+ 20 mètres), contrairement à ce qui a été prouvé dans la littérature (47). Nous pouvons expliquer cette incohérence par le fait que le test de marche de 6 minutes n'a pas été réalisé de manière systématique à 1 an du suivi à Poitiers et que les données dans la population de Poitiers sont donc plus faibles. Le test de marche de 6 minutes est utilisé dans la réévaluation de l'HTAP : c'est un paramètre très important pour le suivi du pronostic de la maladie (2).

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Tableau 8 : Réévaluation clinique, paraclinique et hémodynamique à 1 an de l'HTAP : pronostic à 1 an (2)

Lorsque l'on s'intéresse aux paramètres hémodynamiques de la population de Poitiers de plus près avant et après 1 an de traitement par IPDE5, on remarque une différence significative des RVP ($p=0.001$) et de l'IC ($p=0.01$). Cette différence ne ressort pas pour les PAPm. Dans la littérature, les patients atteints d'HTPoP sous traitement oral spécifique de l'HTAP avaient une amélioration significative de l'index cardiaque et des résistances vasculaires pulmonaires (49), tout comme notre cohorte.

Ceci se traduit par une bonne réponse au traitement médical pour les paramètres hémodynamiques.

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

Dans notre étude, 1 patient est décédé à un an du diagnostic, soit 91.6% de survie, ce qui est en corrélation avec les données de la littérature (versus 88% (7)).

4) Limites de l'étude

Cette étude observationnelle descriptive montre plusieurs limites :

La première est un nombre trop faible de patients ne permettant pas de mettre en évidence des améliorations sur plusieurs paramètres significatifs dans la littérature.

Le caractère rétrospectif est une deuxième limite. L'évaluation des patients pour le suivi ne s'est pas fait au même moment pour tout le monde.

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

5) Description de la prise en charge de l'HTPoP à Poitiers : les points à améliorer

Notre prise en charge sur Poitiers répond aux exigences des recommandations internationales de 2015. Mais certains points peuvent être améliorés.

Le bilan pré thérapeutique est le plus souvent complet, hormis l'échographie abdominale qui n'est pas réalisée de manière systématique. Ce bilan est réalisé en hôpital de semaine dans les 2 à 3 mois qui suivent l'échographie cardiaque.

Il serait intéressant de définir une équipe référente qui, dès la suspicion d'une HTAP à l'échographie cardiaque, programmerait sur des créneaux spécifiques le bilan initial avec notamment un cathétérisme cardiaque droit.

Le suivi des patients était inhomogène :

Sur le plan clinique, les informations n'étaient pas toutes présentes notamment le test de marche de 6 minutes qui n'était pas réalisé de manière systématique lors du

suivi. Le délai entre la mise en place du traitement et le contrôle hémodynamique était variable (entre 4 mois et 24 mois, en moyenne 8,8 mois d'attente).

Cependant, à Poitiers, il est habituel de revoir le patient un à deux mois après la mise en route du traitement pour évaluer précocement la tolérance et l'efficacité du traitement du patient. Ce genre de pratique n'est pas retrouvé dans la littérature mais pourrait être discuté dans le suivi précoce du patient. Le patient a donc moins de risque d'être perdu de vue.

Sur le plan de la maladie hépatique, 5 patients n'avaient pas bénéficié d'une prise en charge spécialisée du suivi de la cirrhose, sans réel justification retrouvée dans les dossiers. Il serait important de standardiser le suivi des patients pour avoir toutes les données permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

6) Perspectives thérapeutiques

Au final, il existe quelques études rétrospectives qui démontrent de plus en plus l'efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP sur l'HTPoP.

D'après les données de la littérature, le Bosentan paraît être efficace chez les cirrhotiques Child B et C sans majoration des effets indésirables par rapport aux patients souffrant d'HTAP. Il serait intéressant de réaliser des essais thérapeutiques randomisés et contrôlés pour confirmer cette forte suspicion.

L'Ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs A et B de l'endothéline : une étude observationnelle de 2011 a montré chez 13 patients atteints d'HTPoP modérée à sévère et avec une cirrhose Child A principalement d'origine alcoolique, une amélioration significative des paramètres hémodynamiques et fonctionnels. De plus ce traitement a l'avantage de présenter moins de risque d'hépatotoxicité par rapport au Bosentan, avec une absence de cytolysé hépatique à 1 an de traitement (55). De plus, ce traitement a l'avantage d'être en comprimé en prise unique.

Il serait donc intéressant de réaliser un essai contrôlé et randomisé pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Conclusion :

On remarque que notre population est comparable à la population des différentes études de la littérature avec quelques résultats thérapeutiques similaires malgré une population plus âgée dans notre cohorte.

L'étiologie principale de l'hypertension portale dans la littérature et notre étude était la cirrhose d'origine alcoolique.

L'HTPoP reste une pathologie rare mais probablement sous diagnostiquée, avec une incidence variant de 2 à 6% d'après les dernières études. Il faut savoir évoquer le diagnostic d'hypertension porto-pulmonaire chez un patient présentant une dyspnée dans un contexte d'hypertension portale, en ayant éliminé au préalable les autres étiologies de la dyspnée.

L'HTPoP présente les mêmes caractéristiques physiopathologiques que l'HTAP idiopathique.

Le diagnostic d'HTPoP est un diagnostic difficile. Les symptômes cliniques restent aspécifiques. Beaucoup d'études ont été réalisées pour le dépistage de cette pathologie, concluant que la présence d'une PAPs estimée à l'échographie cardiaque de plus de 50 mmHg chez les patients en attente de greffe hépatique ou souffrant d'hypertension portale, est une indication à réaliser un cathétérisme cardiaque droit.

La transplantation hépatique n'est pas le traitement de référence de l'HTPoP devant un sur-risque de mortalité en per et post opératoire, notamment chez les HTPoP modérées à sévères. Il est possible cependant d'accéder à la transplantation hépatique grâce à la mise en route d'un traitement spécifique avant la transplantation (bridge thérapie) dans le but d'améliorer les paramètres hémodynamiques en pré opératoire.

Quelques études retrouvent une amélioration clinique et hémodynamique après la mise en route des traitements spécifiques de l'HTAP. Cependant, il manque la parution d'essais randomisés contrôlés pour confirmer l'efficacité et la tolérance de ces traitements, l'Ambrisentan restant une bonne perspective d'avenir.

Il est donc important d'adresser nos patients dans les centres compétents devant cette pathologie complexe pour laquelle il n'existe pas de réel consensus.

Bibliographie :

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* . 2013;62(25 SUPPL.):S43–54.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
4. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: A prospective study. *Hepatology*. 2003;37(2):401–9.
5. Savale L, OCallaghan DS, Magnier R, Le Pavec J, Hervé P, Jaï X, et al. Current management approaches to portopulmonary hypertension. *Int J Clin Pract*. 2011;65(SUPPL. 169):11–8.
6. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100(2):520–8.
7. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: Survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):637–43.
8. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: Analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(2):492–8.
9. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant*. 2005;11(9):1107–11.
10. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2445–53.
11. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: A report from the US-based REVEAL registry. *Chest*. 2012;141(4):906–15.
12. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48(1):196–203.
13. Ter Steege RWF, Kolkman JJ. Review article: Pathophysiology of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;59(suppl 2):231–8.
14. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1983;127(4):437–41.

15. Guillaume M, Cervoni J.P, Chagneau-derrode C, Plessier A et al. Hypertension portale: physiopathologie, causes, diagnostic et traitement. *Hépatogastro et oncologie digestive*. 2015;22:40–56.
16. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35(2):478–91.
17. De Franchis R on behalf of the Baveni VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveni VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* .2005;63 (3):743-752.
18. Liberal R, Grant CR, Baptista R, Macedo G. “Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review.” *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2015;39(2):157–67.
19. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: A clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012;21(125):223–33.
20. Chabot F, Gomez E, Boyer L, Kheir A, Le Pavec J, Sitbon O, et al. Hypertension portopulmonaire. *Rev Mal Respir*. 2006;23(6):629–41.
21. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* [Internet]. 1995;99(3):249–54.
22. Dorfmueller P. Pathology of pulmonary vascular diseases. In : Peacock A, Naeije R, Rubin LJ, eds. *Pulmonary circulation*. 3rd ed. Londres : Hodder Arnold, 2011;29-45.
23. Ricciardolo FLM. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. *Physiol Rev*. 2004;84(3):731–65.
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 juillet 1992;327;2:70-5.
25. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1925–32.
26. 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
27. Benjaminov F, Sniderman K, Siu S, Liu P, Prentice M, Wong F. Porto-pulmonary hypertension in decompensated cirrhosis and refractory ascites. *Gastroenterology*. 2001;120(5):A377.
28. 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*. 2001;195(3):367–74.

29. Weir EK, Olschewski A. Role of ion channels in acute and chronic responses of the pulmonary vasculature to hypoxia. *Cardiovasc Res.* 2006;71(4):630–41.
30. Hoeper MM. Signaling molecules in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2151.
31. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1407–32.
32. Gali N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493–537.
33. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant.* 2000;6(4):443–50.
34. Krowka MJ, Swanson KL. How should we treat portopulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2006;28(3):466–7.
35. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8072–81.
36. Savale L, Sattler C, Sitbon O. Hypertension pulmonaire et maladies hépatiques. *Press Medicale .* 2014;43(9):970–80.
37. Palais L. Conférence de consensus Indications de la transplantation hépatique. 2005.
38. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Barberá JA, Cáneva JO, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24(5):861–80.
39. Reymond M, Barbier L, Salame E, Besh C, Dumortier J, Pageaux GP, et al. Does portopulmonary hypertension impede liver transplantation in cirrhotic patients? a French multicentric retrospective study. *Transplantation.* 2018;102(4):616–22.
40. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2017;65(5):1683–92.
41. Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: A single-center series. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2177–82.
42. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, et al. Model for End-stage Liver Disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based.
43. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1258–64.

44. Morales-Ruiz M, Rodríguez-Vita J, Jiménez W, Ribera J. Pathophysiology of Portal Hypertension. PanVascular Med Second Ed. 2015;3631–65.
45. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology. 2006;130(1):120–6.
46. Krowka MJ, Frantz RP, Mcgoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Hepatology. 1999;30(3):641–8.
47. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2006;28(3):563–7.
48. Hemnes, A. R. & Champion, H. C. *Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 4, 293–300 (2006)
49. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2005;25(3):502–8.
50. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30(6):1096–102.
51. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jaïs X, Montani D, O’Callaghan DS, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2013;41(1):96–103.
52. Mazza-Stalder J, Sauty A. Le syndrome hépatopulmonaire. Rev Med Suisse 2003;vol-1.
53. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(2):133–43.
54. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2000;6(4):453–8.
55. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. Chest 2011;139:109-14.
56. Barth F, Gerber PJ, Reichen J, Dufour JF, Nicod LP. Efficiency and safety of bosentan in child C cirrhosis with portopulmonary hypertension and renal insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18(10):1117–9.

RESUME

L'hypertension porto pulmonaire est une pathologie grave et rare dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Malheureusement, il n'existe pas de réel consensus quant à la mise en route des traitements spécifiques de l'HTAP du fait de l'absence d'essai randomisé et contrôlé. De plus, la transplantation hépatique n'est pas indiquée en première intention devant un sur-risque de mortalité en per et post opératoire. Cette étude est réalisée dans le but de décrire les modalités de prise en charge des patients atteints d'HTPoP à Poitiers et de les comparer aux données de la littérature.

Matériel et méthode :

C'est une étude observationnelle, descriptive, mono centrique, réalisée au CHU de Poitiers. Les patients inclus étaient suivis de juillet 2005 à juillet 2018 pour une HTPoP confirmée par cathétérisme cardiaque droit et l'hypertension portale était confirmée par une échographie abdominale ou une fibroscopie gastro œsophagienne.

Résultats :

15 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic étaient : en majorité des hommes (53.3%) cirrhotiques Child A (60%) d'origine alcoolique principalement (86.6%). Les patients avaient en moyenne une dyspnée de la classe fonctionnelle de la NYHA à 2.8 ± 0.7 et présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite (33%). L'ETT réalisée retrouvait une PAPs estimée en moyenne à 71 ± 4.9 mmHg, ce qui a imposé la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Tous avaient une HTPoP modérée à sévère et tous ont bénéficié d'un traitement médical spécifique après le diagnostic. A 1 an de la mise en route des traitements, il existait une amélioration significative de la dyspnée ($p=0.0029$), de la PAPs estimée ($p= 0.02$), des RVP ($p= 0.001$) et de l'IC ($p= 0.01$).

Conclusion :

Les résultats sont comparables aux données de la littérature en ce qui concerne les caractéristiques des patients et l'efficacité et la tolérance des traitements. Certains points sont à améliorer sur le suivi des patients souffrant d'HTPoP à Poitiers. L'arrivée de nouvelles thérapeutiques comme l'Ambrisentan est un nouvel espoir pour cette maladie.



UNIVERSITE DE POITIERS
Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

