



**HAL**  
open science

# Phénotype et survie des personnes âgées atteintes d'hypertension pulmonaire

Sylvia Korzeniewski

► **To cite this version:**

Sylvia Korzeniewski. Phénotype et survie des personnes âgées atteintes d'hypertension pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01207421

**HAL Id: dumas-01207421**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01207421>**

Submitted on 30 Sep 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

**Phénotype et survie des personnes âgées  
atteintes d'hypertension pulmonaire**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice  
le 06 octobre 2014

Par **Sylvia KORZENIEWSKI**

Née le 14 janvier 1986, à Nice

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Monsieur le Professeur Olivier GUERIN

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Madame le Docteur Sylvie LEROY

Madame le Docteur Céline SANFIORENZO

Président du Jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Directeur de Thèse



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

**Phénotype et survie des personnes âgées  
atteintes d'hypertension pulmonaire**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice  
le 06 octobre 2014

Par **Sylvia KORZENIEWSKI**

Née le 14 janvier 1986, à Nice

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Monsieur le Professeur Olivier GUERIN

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Madame le Docteur Sylvie LEROY

Madame le Docteur Céline SANFIORENZO

Président du Jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

M. BAQUÉ Patrick

**Assesseurs**

M. ESNAULT Vincent  
M. CARLES Michel  
Mme BREUIL Véronique

**Conservateur de la bibliothèque**

Mme DE LEMOS

**Chef des services administratifs**

Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires**

M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel  
M. BLAIVE Bruno  
M. BOQUET Patrice  
M. BOURGEON André  
M. BOUTTÉ Patrick  
M. BRUNETON Jean-Noël  
Mme BUSSIERE Françoise  
M. CHATEL Marcel  
M. COUSSEMENT Alain  
M. DAR COURT Guy  
M. DELMONT Jean  
M. DEMARD François  
M. DOLISI Claude  
M. FREYCHET Pierre  
M. GÉRARD Jean-Pierre  
M. GILLET Jean-Yves  
M. GRELLIER Patrick  
M. HARTER Michel  
M. INGLES AKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel  
M. LAMBERT Jean-Claude  
M. LAZDUNSKI Michel  
M. LEFEBVRE Jean-Claude  
M. LE BAS Pierre  
M. LE FICHOUX Yves  
M. LOUBIERE Robert  
M. MARIANI Roger  
M. MASSEYEFF René  
M. MATTEI Mathieu  
M. MOUIEL Jean  
Mme MYQUEL Martine  
M. OLLIER Amédée  
M. ORTONNE Jean-Paul  
M. SCHNEIDER Maurice  
M. TOUBOL Jacques  
M. TRAN Dinh Khiem  
M. ZIEGLER Gérard

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

## M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

## PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)

M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Guilja	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)

M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie Moléculaire



**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

**PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# REMERCIEMENTS

---

*A mon Maître et Président du Jury, M. le Professeur Charles-Hugo Marquette.*

Merci de m'avoir aidé à ouvrir les portes d'une si bonne formation. C'est une chance d'avoir croisé votre route.

*A mon Maître et Juge, M. le Professeur Olivier Guérin.*

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et espère avoir l'occasion de travailler avec vous.

*A mon maître et Juge, Mme. le Docteur Pamela Moceri.*

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et merci de défendre l'intérêt des patients avec tant d'énergie !

*A mon Maître et Juge, Mme. le Docteur Sylvie Leroy.*

Plus que ton excellence, c'est ton humour et ton dévouement que j'affectionne. Merci de m'avoir tant fait progresser.

*A ma Directrice de Thèse, Mme. le Docteur Céline Sanfiorenzo.*

Bien plus qu'une Directrice du Thèse, une amie. J'ai autant aimé travailler avec toi que tous les bons moments que nous avons déjà passés ensemble. Merci pour ta patience, ton dynamisme, ton investissement et tes encouragements. J'ai hâte de tous les bons moments que nous passerons encore ensemble !

*A tous les médecins du Service de Pneumologie.*

Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci pour les moments de détente où j'ai pris plaisir à vous côtoyer et merci aussi d'avoir été là dans les moments plus difficiles.

*A tous les médecins que j'ai rencontrés en dehors de mon Service.*

J'ai la chance d'avoir fait des rencontres exceptionnelles. J'ai tellement progressé grâce à vous. J'ai admiré votre capacité à soulever des montagnes pour les patients d'un côté et à faire avancer les connaissances scientifiques d'un autre côté. Merci pour votre exemplarité.

*A tous mes co-internes.*

J'ai beaucoup appris de vous. C'était un plaisir de vous retrouver tous les jours. Vous avez ensoleillé mon parcours. Merci.

*A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler.*

Votre gentillesse, votre dévouement, votre humilité et votre patience m'ont beaucoup émue. J'ai adoré apprendre à connaître chacun d'entre vous.

*A Bruno,*

Ta présence est ma joie. Merci de m'avoir toujours soutenue et rassurée de façon inconditionnelle.

*A ma famille,*

Comment avoir été plus gâtée qu'en découvrant la vie à vos côtés ? Vous m'avez ouvert l'esprit. Merci.

*A mes amis,*

Je suis si fière de vous, de votre intelligence, de votre générosité, de votre simplicité. Merci pour tous les instants que j'ai passés à vos côtés.

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	9
TABLE DES MATIERES .....	11
LISTE DES ABREVIATIONS .....	12
RESUME.....	14
INTRODUCTION.....	15
MATERIELS ET METHODES.....	17
SCHEMA ET POPULATION DE L'ETUDE.....	17
RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES ET PARACLIQUES .....	17
DONNEES DE MORTALITE .....	18
ANALYSE STATISTIQUE.....	19
RESULTATS .....	20
CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE.....	20
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PAR GROUPE D'HTP.....	22
CARACTERISTIQUES DES PLUS ET MOINS DE 65 ANS PAR GROUPE D'HTP .....	24
MORTALITE .....	29
DISCUSSION .....	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	39
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	44

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AH	<i>Anémie hémolytique</i>
ARE	<i>Antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1</i>
ASPIRE	<i>Assessing the spectrum of pulmonary hypertension identified at a referral centre</i>
BNP	<i>Peptide natriurétique de type B</i>
BPCO	<i>Broncho-pneumopathie chronique obstructive</i>
COMPERA	<i>Comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension</i>
CVF	<i>Capacité Vitale Forcée</i>
DLCO	<i>Diffusion libre du monoxyde de carbone</i>
FDR CV	<i>Facteurs de risque cardiovasculaires</i>
GPCL	<i>Granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans</i>
HTP	<i>Hypertension pulmonaire</i>
HTAP	<i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>
HypoVA	<i>Hypoventilation alvéolaire</i>
IC	<i>Index cardiaque</i>
IMC	<i>Indice de masse corporelle</i>
iPDE-5	<i>Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5</i>
IRnC	<i>Insuffisance rénale chronique</i>
KT	<i>Cathétérisme cardiaque</i>
LAM	<i>Lymphangioliomyomatose</i>
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
NF-1	<i>Neurofibromatose de type 1</i>

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NYHA	<i>New york heart association</i>
PAPm	<i>Pression artérielle pulmonaire moyenne</i>
PCP	<i>Pression capillaire pulmonaire</i>
PID	<i>Pneumopathie infiltrante diffuse</i>
POD	<i>Pression de l'oreillette droite</i>
REVEAL	<i>Registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management</i>
RVP	<i>Résistances vasculaires pulmonaires</i>
SMP	<i>Syndrome myélo-prolifératif</i>
TDR	<i>Trouble du rythme</i>
TM6	<i>Test de marche de 6 minutes</i>
TRS	<i>Trouble respiratoire du sommeil</i>
TVO	<i>Trouble ventilatoire obstructif</i>
TVR	<i>Trouble ventilatoire restrictif</i>
VEMS	<i>Volume expiratoire maximal par seconde</i>
VIH	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>

## RESUME

---

La démographie de l'hypertension pulmonaire (HTP) évolue vers une élévation progressive de l'âge moyen des patients diagnostiqués. Le phénotype des personnes âgées mérite d'être mieux défini. L'objectif de cette étude était de comparer le phénotype et la survie des patients de plus et moins de 65 ans dans chaque groupe d'HTP pré-capillaire.

Tous les patients suivis pour une HTP pré-capillaire dans le Centre de Compétences des Hypertensions Pulmonaires Sévères de Nice entre 2007 et 2014 ont été inclus. Les caractéristiques et la survie à 1 et 3 ans des patients de plus de 65 ans ont été comparées à celles des moins de 65 ans dans chaque groupe d'HTP pré-capillaire.

Un total de 260 patients (52% de femmes ; âge moyen  $65\pm 16$  ans) a été inclus, avec un suivi médian de 25 mois. Les patients de plus de 65 ans représentaient 58% de la cohorte et respectivement 39, 76, 74 et 50% des groupes 1, 3, 4 et 5. Les personnes âgées atteintes d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) présentaient plus de comorbidités cardiovasculaires ( $p < 0,05$ ) que les plus jeunes. Leur survie globale à 1 et 3 ans était de 88 et 63% et n'était pas différente de celle de moins de 65 ans. Cependant leur survie spécifique, liée à l'HTAP, était de 91 et 67% à 1 et 3 ans et était plus altérée que celle des  $\leq 65$  ans. Ils décédaient plus de leur HTAP que d'autres causes. Comparée à celle des autres groupes, la survie des patients du groupe 3 était la plus altérée ( $p = 0,004$ ).

Cette étude précise les caractéristiques phénotypiques et la morbi-mortalité des personnes âgées atteintes d'HTP pré-capillaire. L'évaluation du bénéfice et de la sécurité d'utilisation des thérapies spécifiques doit tenir compte de ces observations.

# INTRODUCTION

---

Les dernières décennies ont été marquées par une évolution de la démographie de l'hypertension pulmonaire (HTP) vers une augmentation progressive de l'âge moyen des patients diagnostiqués. La mise en place de registres observationnels nationaux et internationaux définissant les caractéristiques des patients atteints d'HTP permet d'en témoigner. L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP), correspondant au groupe 1 de la classification actualisée à Nice en 2013<sup>1</sup> et en particulier le sous-groupe de l'HTAP idiopathique sont les entités les mieux documentées. Dans les cohortes américaines, l'âge moyen des patients atteints d'HTAP idiopathique a évolué de 36 ans dans le registre NIH (National Institutes of Health), mené entre 1981 et 1985<sup>2</sup>, à 50 ans dans le registre REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term pulmonary arterial hypertension disease management) conduit entre 2006 et 2007<sup>3</sup>. En France, les patients présentant une HTAP inclus dans le registre national entre 2002 et 2003 étaient âgés de 50 ans en moyenne et 9,1% de la population avait plus de 70 ans au diagnostic<sup>4</sup>, alors que la médiane d'âge de la cohorte brestoise incluse entre 2002 et 2009 était de 58 ans et 36% de cette cohorte avait plus de 65 ans<sup>5</sup>.

Ceci explique que la population âgée suscite un intérêt croissant. Elle a d'ailleurs récemment été identifiée comme ayant un phénotype d'HTP propre<sup>6</sup>, c'est-à-dire avec des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et hémodynamiques particulières. Elle présente en effet plus de comorbidités cardiovasculaires, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie. Au niveau hémodynamique, les plus de 65 ans ont une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) plus basse, une pression capillaire pulmonaire (PCP) plus élevée et répondent moins fréquemment aux critères hémodynamiques d'HTAP idiopathique que les moins de 65 ans. La population âgée présente une survie altérée<sup>7,8</sup>. Cependant la plupart des études dédiées aux



personnes âgées sont restreintes aux HTP du groupe 1 et aucune étude ne rapporte leurs caractéristiques épidémiologiques, leurs facteurs pronostiques et leur survie au sein des différents groupes d'HTP.

**L'objectif de cette étude était de comparer les caractéristiques épidémiologiques et la survie entre les patients de plus et de moins de 65 ans présentant une HTP pré-capillaire.**

# MATERIELS ET METHODES

---

## **Schéma et population de l'étude**

Nous avons sélectionné tous les patients atteints ou suspects d'HTP ayant consulté dans le Centre de Compétences des Hypertensions Pulmonaires Sévères du Centre Hospitalier Universitaire de Nice entre Janvier 2007, année de création de notre Centre, et Mai 2014. Tous les patients présentant une HTP pré-capillaire, définie par une PAPm  $\geq 25$  mm Hg et une PCP  $\leq 15$  mm Hg au repos sur les données du KT droit, conformément aux recommandations en vigueur, ont été inclus<sup>9</sup>. Les cas prévalents correspondaient aux patients ayant déjà été diagnostiqués avant l'entrée dans l'étude et les cas incidents à ceux diagnostiqués au cours de l'étude. Les patients étaient suivis depuis la date du KT droit établissant le diagnostic d'HTP pré-capillaire jusqu'en Juillet 2014. Quelques patients présentant une HTP pré-capillaire en rapport avec un syndrome d'Eisenmenger étaient inclus même en l'absence de KT droit, car cet examen n'est pas systématiquement nécessaire pour investiguer cette cardiopathie congénitale<sup>10</sup>. Ils étaient suivis depuis la date du diagnostic échographique de l'HTP en rapport avec la cardiopathie congénitale.

## **Recueil des données cliniques et paracliniques**

Nous avons procédé à une analyse rétrospective des dossiers médicaux des patients inclus. Les données recueillies concernaient les caractéristiques des patients au moment du KT droit initial. Elles comportaient les paramètres démographiques, les comorbidités, les symptômes et signes cliniques, les résultats biologiques (Peptide natriurétique de type B -BNP-, gazométrie en air ambiant), les paramètres fonctionnels (test de marche de 6 minutes -TM6-, explorations fonctionnelles respiratoires), échographiques et hémodynamiques (KT droit) des patients. La

définition des groupes d'HTP était basée sur la classification clinique réactualisée en 2013 à Nice<sup>1</sup>. Les comorbidités étaient réparties en différents groupes : pathologies respiratoires (broncho-pneumopathie chronique obstructive -BPCO-, asthme, dilatation des bronches, pneumopathie infiltrante diffuse -PID-, trouble respiratoire du sommeil -TRS-, hypoventilation alvéolaire, trouble ventilatoire obstructif -TVO- ou restrictif -TVR-), facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV) (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme, surpoids ou obésité), pathologies cardio-vasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs), cardiopathies (dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique, valvulopathie) et troubles du rythme (TDR), cancer, dysthyroïdie, insuffisance rénale chronique (IRnC) (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> calculé selon MDRD). La dyspnée était évaluée selon la classification de la New York Heart Association (NYHA). Les critères de sévérité utilisés dans le groupe 1 étaient issus des recommandations internationales publiées en 2009<sup>9</sup>. Pour les patients atteints de BPCO et/ou de PID, l'HTP sévère se définissait ainsi : PAPm  $\geq$  35 mmHg ou PAPm  $\geq$  25 mmHg avec index cardiaque (IC) < 2,0 L/min/m<sup>2</sup><sup>11</sup>. L'introduction d'un traitement spécifique de l'HTP (antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1 -ARE-, inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 -iPDE-5-, prostacycline, inhibiteur calcique), en monothérapie ou en association, était mentionnée si elle était débutée dans les trois mois suivant le diagnostic. Les traitements symptomatiques (diurétiques, anticoagulants) étaient précisés et pouvaient avoir été introduits avant le KT droit, y compris pour d'autres motifs que l'HTP.

### **Données de mortalité**

Les analyses de survie étaient effectuées sur les cas incidents. Les taux de survie à 1 et 3 ans étaient calculés. La cause du décès était établie d'après les données figurant dans le dossier médical. Si l'information n'était pas mentionnée, nous contactons le médecin traitant du patient afin de connaître son statut. En cas de décès, nous précisons la date et la cause. Le décès était

considéré comme lié à l'HTP s'il correspondait à l'évolution d'une insuffisance cardiaque droite terminale sans cause alternative que l'HTP ou d'une syncope. En cas de perte de vue, nous mentionnions la date de la dernière consultation de suivi.

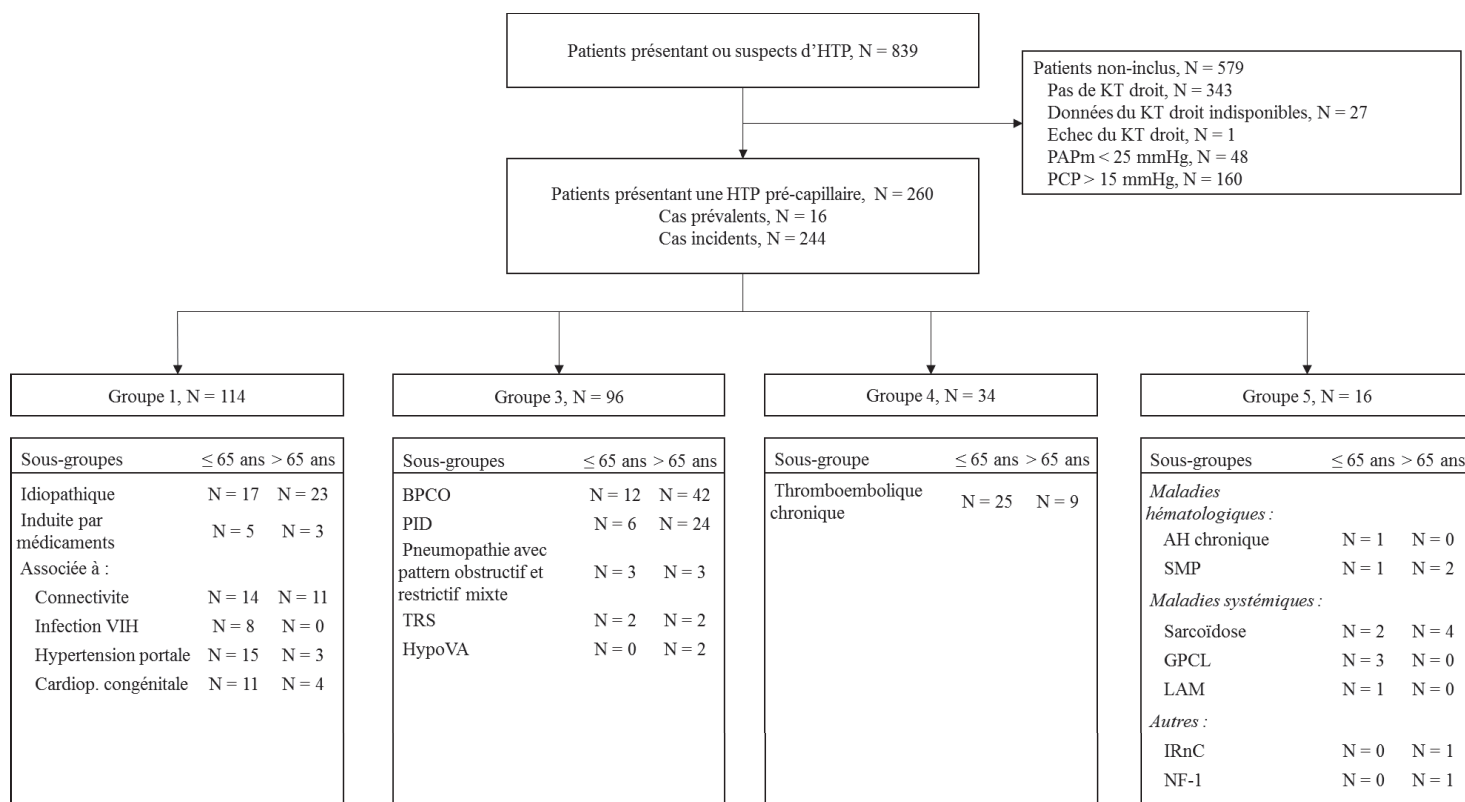
### **Analyse statistique**

Les variables continues étaient exprimées par la moyenne  $\pm$  l'écart type. Pour les comparaisons entre deux groupes, les données continues étaient analysées par un test  $t$  de Student et, pour les comparaisons entre plus de plus de deux groupes, par un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives étaient décrites en utilisant les fréquences et pourcentages et analysées par un test du  $\chi^2$  ou un test exact de Fisher ( $N < 5$ ). Pour comparer les différentes variables entre les groupes de plus et moins de 65 ans, un modèle de régression logistique a été utilisé. La survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les courbes étaient comparées par un test du logrank. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative. Les données étaient analysées en utilisant les Logiciel Statview 5.0 et XLSTAT.

# RESULTATS

## Caractéristiques de la cohorte

Nous avons sélectionné 839 patients et inclus 260 patients qui présentaient une HTP pré-capillaire (**Fig. 1**). Trois patients atteints d'un syndrome d'Eisenmenger ont été diagnostiqués par échographie cardiaque seulement et, pour un autre, l'artère pulmonaire n'a pu être cathétérisée lors du KT droit.



**Figure 1. Sélection, inclusion et répartition par groupes et sous-groupes des patients.**

**Notes :** Trente-et-un pour-cent des patients sélectionnés ont été inclus.

**Abréviations :** AH : anémie hémolytique ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; Cardiop. congénitale : cardiopathie congénitale ; GPCL : granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans ; HTP : hypertension pulmonaire ; HypoVA : hypoventilation alvéolaire ; IRnC : insuffisance rénale chronique ; KT : cathétérisme cardiaque ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; NF-1 : neurofibromatose de type 1 ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PCP : pression capillaire pulmonaire ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; SMP : syndrome myélo-prolifératif ; TRS : trouble respiratoire du sommeil ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Les données cliniques, biologiques, fonctionnelles et hémodynamiques au moment du diagnostic sont présentées dans le **tableau 1**. Le sexe ratio femme/homme était de 1,1. L'âge moyen était de 65±16 ans. Cinquante-huit pour-cent des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 18% de plus de 80 ans. Les femmes étaient plus jeunes que les hommes, avec respectivement 63±17 et 68±14 ans (p=0,0196). L'indice de masse corporelle (IMC) était normal (25±5 kg/m<sup>2</sup>) et 17% de la population avait un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Tableau 1. Caractéristiques de la population totale et répartition dans chaque groupe d'hypertension pulmonaire pré-capillaire.**

Caractéristiques	TOTAL	GROUPE 1	GROUPE 3	GROUPE 4	GROUPE 5	p*
	<b>N = 260</b>	<b>N = 114</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 34</b>	<b>N = 16</b>	
<b>Données démographiques</b>	(N = 260)	(N = 114)	(N = 96)	(N = 34)	(N = 16)	
Age – années	65,1 ± 15,7	58,6 ± 17,2	70,8 ± 10,1	71,9 ± 15,2	63,2 ± 15,9	<0.0001
Age > 65 ans – N (%)	150 (57,7)	44 (38,6)	73 (76,0)	25 (73,5)	8 (50,0)	<0.0001
Femmes – N (%)	134 (51,5)	77 (67,5)	22 (22,9)	27 (79,4)	8 (50,0)	<0.0001
<b>Classe NYHA</b>	(N=258)	(N = 112)	(N = 96)	(N = 34)	(N = 16)	
III/IV – N (%)	171 (66,3)	57 (50,9)	79 (82,3)	24 (70,6)	11 (68,8)	<0.0001
<b>Délai symptômes / diagnostic – mois</b>	11,6 ± 31,0	15,0 ± 45,3	7,2 ± 8,4	13,6 ± 21,0	11,4 ± 15,4	
<b>Comorbidités</b>	(N = 260)	(N = 114)	(N = 96)	(N = 34)	(N = 16)	
Nombre moyen FDR CV/individu	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,2	2,1 ± 1,2	1,8 ± 1,3	1,5 ± 1,5	0,0027
Pathologie cardio-vasculaire – N (%)	65 (25,0)	16 (14,0)	44 (45,8)	3 (8,8)	2 (12,5)	<0.0001
Cardiopathie, troubles du rythme – N (%)	63 (24,2)	26 (22,8)	24 (25,0)	9 (26,5)	4 (25,0)	
Pathologie respiratoire – N (%)	142 (54,6)	32 (28,1)	96 (100,0)	8 (23,5)	6 (37,5)	<0.0001
Dysthyroïdie – N (%)	41 (15,8)	20 (17,5)	12 (12,5)	5 (14,7)	4 (25,0)	
Cancer – N (%)	48 (18,5)	20 (17,5)	17 (17,7)	8 (23,5)	1 (6,3)	
Insuffisance rénale – N (%)	15 (5,8)	6 (5,3)	6 (6,3)	2 (5,9)	3 (18,8)	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>	(N = 260)	(N = 114)	(N = 96)	(N = 34)	(N = 16)	
SpO <sub>2</sub> en air ambiant	91,8 ± 5,0	93,2 ± 4,9	89,5 ± 4,8	91,7 ± 4,9	92,0 ± 3,8	<0.0001
Insuffisance cardiaque droite	111 (42,7)	44 (38,6)	44 (45,8)	15 (44,1)	8 (50,0)	
<b>Test de marche de 6 minutes</b>	(N=205)	(N = 86)	(N = 82)	(N = 24)	(N = 13)	
Distance parcourue – mètres	276,4 ± 121,0	302,8 ± 124,2	233,3 ± 116,1	302,0 ± 86,6	326,7 ± 111,4	0,0014
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	85,8 ± 7,8	88,4 ± 7,6	82,9 ± 7,7	88,6 ± 4,8	80,8 ± 6,1	<0.0001
Δ fréquence cardiaque – bpm	22,6 ± 16,0	22,2 ± 16,4	22,4 ± 15,8	23,8 ± 17,4	23,4 ± 13,8	
<b>EFR</b>	(N=213)	(N = 88)	(N = 88)	(N = 25)	(N = 12)	
VEMS/CVF – %	66,7 ± 17,5	74,4 ± 11,1	59,1 ± 20,2	68,0 ± 7,8	66,4 ± 24,2	<0.0001
VEMS – % théor.	68,9 ± 25,1	79,0 ± 20,9	56,5 ± 22,7	82,9 ± 22,1	57,0 ± 30,2	<0.0001
CVF – % théor.	82,9 ± 24,8	88,2 ± 25,0	75,1 ± 21,0	98,1 ± 24,2	72,4 ± 29,2	<0.0001
DLCO – % théor.	42,5 ± 22,0	53,0 ± 20,0	28,2 ± 14,2	60,6 ± 19,3	32,4 ± 19,3	<0.0001
<b>Biologie</b>	(N = 233)	(N = 100)	(N = 86)	(N = 33)	(N = 14)	
BNP – pg/mL	335,9 ± 417,0	347,6 ± 462,1	348,9 ± 422,3	293,9 ± 298,0	271,2 ± 283,9	
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>	(N = 164)	(N = 74)	(N = 56)	(N = 24)	(N = 10)	
PaO <sub>2</sub> – mmHg	63,8 ± 14,9	66,3 ± 16,6	59,1 ± 14,1	61,0 ± 10,4	62,1 ± 9,9	
<b>Données hémodynamiques</b>	(N = 256)	(N = 110)	(N = 96)	(N=34)	(N=16)	
PAPm – mmHg	40,2 ± 11,0	43,5 ± 12,9	36,9 ± 8,2	39,6 ± 9,1	39,3 ± 8,8	0,0018
PCP – mmHg	10,3 ± 2,6	9,9 ± 2,6	10,7 ± 2,5	10,5 ± 2,6	10,1 ± 3,2	
POD – mmHg	7,8 ± 3,8	7,2 ± 3,5	7,9 ± 3,6	8,8 ± 4,8	8,3 ± 3,8	
Index cardiaque – L/mm/m <sup>2</sup>	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,5	2,5 ± 0,6	
RVP – U Wood	7,9 ± 4,6	8,9 ± 5,4	6,6 ± 3,5	8,7 ± 3,7	7,1 ± 2,9	0,0023
Positivité du test au NO – N (%)	(N = 129)	(N = 67)	(N = 39)	(N = 14)	(N = 9)	
	3 (2,3)	2 (3,0)	1 (2,6)	0	0	
<b>Traitements</b>	(N = 260)	(N = 114)	(N = 96)	(N=34)	(N=16)	
Traitement spécifique – N (%)	151 (58,1)	87 (76,3)	33 (34,4)	19 (55,9)	12 (75,0)	<0.0001
Traitement symptomatique – N (%)	211 (81,2)	86 (75,4)	78 (81,3)	34 (100,0)	13 (81,3)	0,0160

**Notes :** Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison de la distribution des variables dans chaque groupe.

**Abréviations :** Δ fréquence cardiaque : différence entre la fréquence cardiaque au début et à la fin du test de marche de 6 minutes ; BNP : peptide natriurétique de type B ; bpm : battement par minute ; CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone ; FDR CV : facteur de risque cardiovasculaire ; NO : oxyde nitrique ; NYHA : new york heart association ; PaO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en oxygène ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PCP : pression capillaire pulmonaire ; POD : pression de l'oreillette droite ; SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène ; RVP ; résistances vasculaires pulmonaires ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Le nombre de cas incidents pendant la période de l'étude a évolué de 19 HTP pré-capillaires en 2007, dont 7 du groupe 1 et 3 HTAP idiopathiques à 49 en 2013 dont 22 du groupe 1 et 6 HTAP idiopathiques.

Dans l'ensemble de la cohorte, 48% des patients présentaient une dyspnée NYHA III et 19% NYHA IV, 43% des signes d'insuffisance cardiaque droite et 1% une syncope. Un épanchement péricardique était retrouvé chez 10% des patients à l'échographie cardiaque. Lors du TM6, 54% des patients parcouraient une distance < 300 m. Au niveau biologique, 52% des patients avaient un BNP > 150 pg/mL. Au niveau hémodynamique, la pression de l'oreillette droite (POD) était > 15 mmHg dans 5% des cas et l'IC était  $\leq 2,0$  L/mn/m<sup>2</sup> dans 29% des cas.

### **Caractéristiques des patients par groupe d'HTP**

Le groupe 1 était celui qui comptait la proportion la plus faible de personnes âgées (39%). Les critères cliniques, NYHA III/IV et insuffisance cardiaque droite, et la distance parcourue au TM6 étaient moins altérés que dans les autres groupes alors que la PAPm et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) étaient les plus élevées. Un traitement spécifique était administré chez 76% des patients, principalement des ARE (50%) puis des iPDE-5 (15%), des prostacyclines (2%) et des inhibiteurs calciques (2%). Les patients recevaient une bithérapie orale dans 8% des cas et un traitement symptomatique dans 75% des cas. La répartition en sous-groupes et les caractéristiques des patients appartenant au groupe 1 sont rapportées dans le **tableau 2**. Trente-cinq pour-cent des patients du groupe 1 présentaient une HTAP idiopathique. Les plus de 65 ans étaient majoritaires dans ce sous-groupe (58%) et minoritaires dans les autres sous-groupes. Parmi les 25 patients atteints de connectivite, 20 avaient une sclérodémie (dont 13 sclérodémies limitées, 4 sclérodémies systémiques et 3 connectivites mixtes), 3 une polymyosite inflammatoire et 2 un lupus érythémateux systémique. Sur les 15 cardiopathies congénitales, il existait 9 communications inter-auriculaires dont 1 opérée, 4 communications

inter-ventriculaires et 2 canaux atrio-ventriculaires. Dans le sous-groupe des HTAP induites par les médicaments, 4 patients sur 8 avaient consommé de la fenfluramine, 2 du benfluorex et 2 les deux anorexigènes. Deux conditions associées aux HTAP coexistaient chez quelques patients : 4 des 18 patients atteints d'une HTAP avec hypertension portale étaient aussi infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 2 patientes atteintes de connectivite et 1 patiente touchée par le VIH avaient consommé épisodiquement des anorexigènes et 1 patiente porteuse d'une cardiopathie congénitale avait développé une cirrhose avec hypertension portale.

**Tableau 2. Caractéristiques des patients en fonction du sous-groupe d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).**

Caractéristiques	Idiopathique N = 40 (N = 40)	Induite par médicament N = 8 (N = 8)	Associée à connectivite N = 25 (N = 25)	Associée à hypertension portale N = 18 (N = 18)	Associée au VIH N = 8 (N = 8)	Cardiopathies congénitales N = 15 (N = 15)	p*
<b>Données démographiques</b>							
Age – années	63,3 ± 17,5	58,7 ± 14,8	63,5 ± 14,3	55,6 ± 10,4	47,4 ± 4,2	47,6 ± 24,8	0,0086
Age > 65 ans – N (%)	23 (57,5)	3 (37,5)	11 (44,0)	3 (16,7)	0	4 (26,7)	0,0071
Femmes – N (%)	29 (72,5)	7 (87,5)	20 (80,0)	7 (38,9)	3 (37,5)	11 (73,3)	0,0160
<b>Classe NYHA</b>							
III/IV – N (%)	20 (50,0)	5 (62,5)	14 (56,0)	8 (44,4)	2 (25,0)	8 (61,5)	
<b>Délai symptômes / diagnostic – mois</b>	10,1 ± 10,9	4,6 ± 3,5	20,4 ± 71,5	9,5 ± 16,8	10,4 ± 7,5	39,6 ± 88,4	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>							
SpO <sub>2</sub> en air ambiant – %	93,7 ± 3,4	93,5 ± 1,6	93,5 ± 6,3	94,4 ± 3,6	95,3 ± 2,2	89,5 ± 6,7	
Insuffisance cardiaque droite – N (%)	18 (45,0)	1 (12,5)	8 (32,0)	9 (50,0)	2 (25,0)	6 (40,0)	
<b>Test de marche de 6 minutes</b>							
Distance parcourue – mètres	280,9 ± 124,9	260,3 ± 96,5	287,7 ± 137,3	359,4 ± 108,1	345,7 ± 146,3	355,6 ± 97,6	
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	87,7 ± 7,4	89,5 ± 5,6	86,2 ± 7,6	92,8 ± 5,6	93,7 ± 4,3	84,1 ± 11,5	
Δ fréquence cardiaque – bpm	26,1 ± 16,9	32,7 ± 17,2	20,3 ± 14,0	17,8 ± 17,7	13,0 ± 10,6	14,6 ± 14,5	
<b>Biologie</b>							
BNP – pg/mL	361,8 ± 458,4	381,1 ± 480,8	411,0 ± 572,6	398,9 ± 498,7	136,8 ± 134,2	210,4 ± 277,5	
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>							
PaO <sub>2</sub> – mmHg	68,1 ± 13,4	78,0 ± 15,7	64,6 ± 19,6	66,7 ± 22,0	65,8 ± 19,9	57,4 ± 9,6	
<b>Données hémodynamiques</b>							
PAPm – mmHg	45,2 ± 11,6	54,3 ± 11,9	36,2 ± 8,5	47,2 ± 11,8	40,3 ± 8,7	42,4 ± 21,5	0,0020
PCP – mmHg	9,8 ± 2,5	10,6 ± 1,8	10,0 ± 2,7	10,1 ± 3,2	9,1 ± 2,3	9,4 ± 2,5	
POD – mmHg	7,8 ± 3,8	7,9 ± 3,6	6,5 ± 2,9	6,8 ± 3,5	6,9 ± 2,2	7,2 ± 4,7	
Index cardiaque – L/mn/m <sup>2</sup>	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,9	2,6 ± 1,0	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,4	
RVP – U Wood	9,2 ± 4,9	11,5 ± 3,4	8,3 ± 6,6	8,9 ± 5,3	7,8 ± 5,3	8,2 ± 5,9	
Positivité du test au NO – N (%)	1 (4,0)	0	1 (6,7)	0	0	0	

**Notes :** Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison de la distribution des variables dans chaque sous-groupe.

**Abréviations :** VIH : virus de l'immunodéficience humaine. Pour la définition des autres abréviations, voir Tableau 1.

La proportion de personnes âgées était plus importante dans les groupes 3 et 4. Les patients du groupe 3 étaient en majorité des hommes (77%) qui présentaient, en plus des pathologies respiratoires les classant dans ce groupe, plus de pathologies cardiovasculaires. Ils avaient une altération clinique et fonctionnelle franche. La PAPm de ce groupe était la plus basse (37±8



mmHg) mais la PCP était la plus importante ( $11 \pm 3$  mmHg). Sur les 84 patients atteints de BPCO ou de PID, 49 (58%) présentaient une HTP sévère.

Le groupe 4 était majoritairement féminin (79%) et avait peu de comorbidités cardio-respiratoires mais 24% des patients avaient un antécédent carcinologique.

L'effectif du groupe 5 était peu important et sa population hétérogène. Dix d'entre eux avaient une pathologie avec une atteinte pulmonaire (6 sarcoïdoses, 3 granulomatoses pulmonaires à cellules de Langerhans -GPCL-, 1 lymphangioléiomyomatose -LAM-).

### **Caractéristiques des plus et moins de 65 ans par groupe d'HTP**

#### **Groupe 1**

Les patients de plus de 65 ans du groupe 1 (**Tableau 3**) présentaient plus de cardiopathies, de TDR, de FDR CV et de pathologies cardiovasculaires et rénales que les plus jeunes. Leur HTAP était globalement plus sévère que celle des moins de 65 ans : plus de signes d'insuffisance cardiaque droite, distance plus faible au TM6, BNP et POD plus élevés. Après ajustement sur l'existence de FDR CV, de pathologies cardiovasculaires et de cardiopathies, il persistait une différence vis-à-vis de la distance parcourue et du BNP. Les personnes âgées n'étaient pas moins souvent sous traitement spécifique que les plus jeunes.

#### **Autres groupes**

Dans le groupe 3 (**tableau 4**), les personnes âgées étaient plus souvent des hommes atteints de pathologies cardiovasculaires dont la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde -VEMS- et capacité vitale forcée -CVF-) était moins altérée que pour les plus jeunes. Ces différences disparaissaient si les variables étaient ajustées sur le VEMS et la CVF. La répartition en sous-groupes des  $\leq$  et  $>$  65 ans n'était pas différente ( $p=0,3195$ ). Dans les sous-

groupes des HTP secondaires à une BPCO ou une PID, l'HTP sévère concernait 55% des plus de 65 ans et 39% des moins de 65 ans ( $p=0,4185$ ).

**Tableau 3. Comparaison des patients de plus et moins de 65 ans du groupe 1.**

Caractéristiques	Patients ≤ 65 ans N = 70	Patients > 65 ans N = 44	p*	p ajusté **
<b>Données démographiques</b>	(N = 70)	(N = 44)		
Age – années	47,8 ± 12,5	75,8 ± 5,8	<0,0001	<0,0001
Femmes – N (%)	47 (67,1)	30 (68,2)		
<b>Classe NYHA</b>	(N = 68)	(N = 44)		
III/IV – N (%)	30 (44,1)	27 (61,4)		
<b>Délai symptômes / diagnostic (mois)</b>	13,0 ± 37,0	18,0 ± 56,1		
<b>Comorbidités</b>	(N = 70)	(N = 44)		
Nombre moyen FDR CV/individu	1,1 ± 1,1	1,9 ± 1,2	0,0004	0,0048
Pathologie cardio-vasculaire – N (%)	5 (7,1)	11 (25,0)	0,0116	0,0004
Cardiopathie, troubles du rythme – N (%)	8 (11,4)	18 (40,9)	0,0003	0,0269
Pathologie respiratoire – N (%)	21 (30,0)	11 (25,0)		
Dysthyroïdie – N (%)	13 (18,6)	7 (15,9)		
Cancer – N (%)	10 (14,3)	10 (22,7)		
Insuffisance rénale – N (%)	1 (1,4)	5 (11,4)	0,0312	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>	(N = 70)	(N = 44)		
SpO <sub>2</sub> en air ambiant – %	93,3 ± 5,5	93,2 ± 3,7		
Insuffisance cardiaque droite – N (%)	22 (31,4)	22 (50,0)	0,0474	
<b>Test de marche de 6 minutes</b>	(N = 51)	(N = 35)		
Distance parcourue – mètres	328,1 ± 129,3	266,1 ± 108,0	0,0220	0,0366
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	89,2 ± 8,2	87,3 ± 6,7		
Δ fréquence cardiaque – bpm	19,1 ± 16,7	26,9 ± 14,9	0,0329	
<b>EFR</b>	(N = 52)	(N = 36)		
VEMS/CVF – %	75,7 ± 12,2	72,6 ± 9,4		
VEMS – % théor.	76,6 ± 24,0	82,4 ± 15,0		
CVF – % théor.	85,9 ± 27,3	91,3 ± 21,5		
DLCO – % théor.	57,8 ± 19,5	47,5 ± 19,4	0,0345	
<b>Biologie</b>	(N = 56)	(N = 44)		
BNP – pg/mL	262,2 ± 419,0	456,3 ± 495,5	0,0364	0,0422
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>	(N = 43)	(N = 31)		
PaO <sub>2</sub> – mmHg	68,8 ± 19,3	62,8 ± 11,4		
<b>Données hémodynamiques</b>	(N = 66)	(N = 44)		
PAPm – mmHg	45,1 ± 14,7	41,0 ± 9,3		
PCP – mmHg	9,6 ± 2,6	10,3 ± 2,5		
POD – mmHg	6,5 ± 2,9	8,2 ± 4,1	0,0196	
Index cardiaque – L/mn/m <sup>2</sup>	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,7		
RVP – U Wood	8,6 ± 5,7	9,4 ± 4,9		
Positivité du test au NO – N (%)	(N = 38)	(N = 29)		
	1 (2,6)	1 (3,4)		
<b>Traitements</b>	(N = 70)	(N = 44)		
Traitement spécifique – N (%)	55 (78,6)	32 (72,7)		
Traitement symptomatique – N (%)	49 (70,0)	36 (81,8)		

Notes : Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison des variables entre les plus et moins de 65 ans.

\*\* Le modèle de régression logistique utilisait l'âge, le nombre de FDR CV, l'existence de pathologies cardiovasculaires et de cardiopathies ou TDR comme variables d'ajustement.

Abréviations : Pour la définition des abréviations, voir Tableau 1.

Dans le groupe 4, les patients de plus de 65 ans (**tableau 5**) avaient, au niveau hémodynamique, une PAPm et une POD plus basses que les moins de 65 ans.

**Tableau 4. Comparaison des patients de plus et moins de 65 ans du groupe 3.**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients ≤ 65 ans</b>	<b>Patients &gt; 65 ans</b>	<b>p*</b>
	<b>N = 23</b>	<b>N = 73</b>	
<b>Données démographiques</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
Age – années	56,6 ± 7,4	75,2 ± 5,8	<0,0001
Femmes – N (%)	9 (39,1)	13 (17,8)	0,0339
<b>Classe NYHA</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
III/IV – N (%)	18 (78,3)	61 (83,6)	
<b>Délai symptômes / diagnostic (mois)</b>	9,2 ± 13,7	6,5 ± 6,0	
<b>Comorbidités</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
Nombre moyen FDR CV/individu	2,1 ± 1,3	2,1 ± 1,2	
Pathologie cardio-vasculaire – N (%)	4 (17,4)	40 (54,8)	0,0017
Cardiopathie, troubles du rythme – N (%)	3 (13,0)	21 (28,8)	
Pathologie respiratoire – N (%)	23 (100,0)	73 (100,0)	
Dysthyroïdie – N (%)	3 (13,0)	9 (12,3)	
Cancer – N (%)	4 (17,4)	13 (17,8)	
Insuffisance rénale – N (%)	0	6 (8,2)	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
SpO <sub>2</sub> en air ambiant – %	89,1 ± 4,6	89,6 ± 4,9	
Insuffisance cardiaque droite – N (%)	8 (34,8)	36 (49,3)	
<b>Test de marche de 6 minutes</b>	<i>(N = 21)</i>	<i>(N = 61)</i>	
Distance parcourue – mètres	271,7 ± 107,8	220,0 ± 116,7	
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	83,6 ± 6,2	82,7 ± 8,2	
Δ fréquence cardiaque – bpm	26,5 ± 16,9	21,1 ± 15,4	
<b>EFR</b>	<i>(N = 22)</i>	<i>(N = 66)</i>	
VEMS/CVF – %	57,8 ± 19,9	59,5 ± 20,4	
VEMS – % théor.	46,1 ± 16,5	60,0 ± 23,6	0,0125
CVF – % théor.	67,2 ± 20,9	77,7 ± 20,5	0,0429
DLCO – % théor.	33,4 ± 12,9	26,9 ± 14,4	
<b>Biologie</b>	<i>(N = 21)</i>	<i>(N = 65)</i>	
BNP – pg/mL	282,4 ± 405,6	370,4 ± 428,4	
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>	<i>(N = 15)</i>	<i>(N = 41)</i>	
PaO <sub>2</sub> – mmHg	58,2 ± 11,1	59,4 ± 15,2	
<b>Données hémodynamiques</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
PAPm – mmHg	38,6 ± 10,9	36,4 ± 7,2	
PCP – mmHg	11,2 ± 2,3	10,6 ± 2,6	
POD – mmHg	8,7 ± 5,0	7,7 ± 3,1	
Index cardiaque – L/mm/m <sup>2</sup>	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,5	
RVP – U Wood	6,6 ± 4,2	6,5 ± 3,3	
Positivité du test au NO – N (%)	<i>(N = 7)</i>	<i>(N = 32)</i>	
	0	1 (3,1)	
<b>Traitements</b>	<i>(N = 23)</i>	<i>(N = 73)</i>	
Traitement spécifique – N (%)	7 (30,4)	26 (35,6)	
Traitement symptomatique – N (%)	16 (69,6)	62 (84,9)	

**Notes :** Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison des variables entre les plus et moins de 65 ans.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en analyse multivariée avec un modèle de régression logistique utilisant l'âge, le VEMS et la CVF comme variables d'ajustement.

**Abréviations :** Pour la définition des abréviations, voir Tableau 1.

La répartition en sous-groupes des patients du groupe 5 n'était pas différente chez les plus ou moins de 65 ans mais l'effectif du groupe n'était que de 16 patients. Les personnes âgées présentaient plus de signes d'insuffisance cardiaque droite, avaient un BNP plus élevé et un index cardiaque plus bas que les moins de 65 ans (**tableau 6**).

**Tableau 5. Comparaison des patients de plus et moins de 65 ans du groupe 4.**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients ≤ 65 ans</b>	<b>Patients &gt; 65 ans</b>	<b>p*</b>
	<b>N = 9</b>	<b>N = 25</b>	
<b>Données démographiques</b>	(N = 9)	(N = 25)	
Age – années	50,1 ± 11,8	79,7 ± 5,5	<0,0001
Femmes – N (%)	8 (88,9)	19 (76,0)	
<b>Classe NYHA</b>	(N = 8)	(N = 25)	
III/IV – N (%)	6 (75,0)	17 (68,0)	
<b>Délai symptômes / diagnostic (mois)</b>	22,1 ± 37,6	10,5 ± 10,0	
<b>Comorbidités</b>	(N = 9)	(N = 25)	
Nombre moyen FDR CV/individu	1,1 ± 0,8	2,0 ± 1,3	
Pathologie cardio-vasculaire – N (%)	1 (11,1)	2 (8,0)	
Cardiopathie, troubles du rythme – N (%)	1 (11,1)	8 (32,0)	
Pathologie respiratoire – N (%)	2 (22,2)	6 (24,0)	
Dysthyroïdie – N (%)	1 (11,1)	4 (16,0)	
Cancer – N (%)	0	8 (32,0)	
Insuffisance rénale – N (%)	0	2 (8,0)	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>	(N = 9)	(N = 25)	
SpO <sub>2</sub> en air ambiant – %	93,0 ± 3,0	91,1 ± 5,5	
Insuffisance cardiaque droite – N (%)	3 (33,3)	12 (48,0)	
<b>Test de marche de 6 minutes</b>	(N = 8)	(N = 16)	
Distance parcourue – mètres	298,5 ± 102,2	303,8 ± 81,3	
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	88,6 ± 6,5	88,6 ± 4,0	
Δ fréquence cardiaque – bpm	21,8 ± 10,1	24,9 ± 20,5	
<b>EFR</b>	(N = 7)	(N = 17)	
VEMS/CVF – %	71,9 ± 9,4	66,5 ± 6,7	
VEMS – % théor.	82,0 ± 27,0	83,3 ± 20,2	
CVF – % théor.	100,6 ± 29,0	97,1 ± 22,8	
DLCO – % théor.	55,4 ± 19,8	62,4 ± 19,5	
<b>Biologie</b>	(N = 9)	(N = 24)	
BNP – pg/mL	238,0 ± 221,0	314,9 ± 323,8	
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>	(N = 7)	(N = 17)	
PaO <sub>2</sub> – mmHg	60,4 ± 7,5	61,2 ± 11,6	
<b>Données hémodynamiques</b>	(N = 9)	(N = 25)	
PAPm – mmHg	46,8 ± 9,3	37,0 ± 7,7	0,0042
PCP – mmHg	9,6 ± 1,9	10,8 ± 2,8	
POD – mmHg	11,4 ± 6,6	7,8 ± 3,2	0,0367
Index cardiaque – L/mn/m <sup>2</sup>	2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,4	
RVP – U Wood	10,4 ± 3,1	8,1 ± 3,8	
Positivité du test au NO – N (%)	(N = 6)	(N = 8)	
	0	0	
<b>Traitements</b>	(N = 9)	(N = 25)	
Traitement spécifique – N (%)	9 (100,0)	10 (40,0)	0,0019
Traitement symptomatique – N (%)	9 (100,0)	25 (100,0)	

**Notes :** Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison des variables entre les plus et moins de 65 ans.

**Abréviations :** Pour la définition des abréviations, voir Tableau 1.

Tableau 6. Comparaison des patients de plus et moins de 65 ans du groupe 5.

Caractéristiques	Patients ≤ 65 ans N = 8	Patients > 65 ans N = 8	p*
<b>Données démographiques</b>	(N = 8)	(N = 8)	
Age – années	49,4 ± 8,3	77,0 ± 6,4	<0,0001
Femmes – N (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	
<b>Classe NYHA</b>	(N = 7)	(N = 8)	
III/IV – N (%)	3 (42,9)	7 (87,5)	
<b>Délai symptômes / diagnostic (mois)</b>	7,9 ± 7,6	15,4 ± 21,2	
<b>Comorbidités</b>	(N = 8)	(N = 8)	
Nombre moyen FDR CV/individu	1,6 ± 1,7	1,4 ± 1,4	
Pathologie cardio-vasculaire – N (%)	0	2 (25,0)	
Cardiopathie, troubles du rythme – N (%)	1 (12,5)	3 (37,5)	
Pathologie respiratoire – N (%)	4 (40,0)	2 (25,0)	
Dysthyroïdie – N (%)	1 (12,5)	3 (37,5)	
Cancer – N (%)	1 (12,5)	2 (25,0)	
Insuffisance rénale – N (%)	0	1 (12,5)	
<b>Signes cliniques et symptômes</b>	(N = 8)	(N = 8)	
SpO <sub>2</sub> en air ambiant – %	93,4 ± 2,6	89,5 ± 4,8	
Insuffisance cardiaque droite – N (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,0101
<b>Test de marche de 6 minutes</b>	(N = 8)	(N = 5)	
Distance parcourue – mètres	359,4 ± 108,3	274,4 ± 105,6	
Nadir SpO <sub>2</sub> – %	80,4 ± 6,2	81,6 ± 6,6	
Δ fréquence cardiaque – bpm	28,6 ± 12,5	16,2 ± 13,4	
<b>EFR</b>	(N = 8)	(N = 4)	
VEMS/CVF – %	58,8 ± 25,2	81,8 ± 13,5	
VEMS – % théor.	49,0 ± 28,7	73,0 ± 30,1	
CVF – % théor.	72,3 ± 26,0	72,8 ± 39,3	
DLCO – % théor.	27,9 ± 19,7	48,5 ± 2,1	
<b>Biologie</b>	(N = 7)	(N = 7)	
BNP – pg/mL	104,7 ± 165,7	437,7 ± 287,3	0,0209
<b>Gazométrie artérielle en air ambiant</b>	(N = 8)	(N = 2)	
PaO <sub>2</sub> – mmHg	59,6 ± 9,5	72,0 ± 1,4	
<b>Données hémodynamiques</b>	(N = 8)	(N = 8)	
PAPm – mmHg	38,9 ± 7,8	39,6 ± 10,3	
PCP – mmHg	9,0 ± 2,8	11,3 ± 3,4	
POD – mmHg	8,1 ± 2,7	8,6 ± 4,9	
Index cardiaque – L/mn/m <sup>2</sup>	2,9 ± 0,5	2,0 ± 0,2	0,0099
RVP – U Wood	6,4 ± 2,8	7,8 ± 3,1	
Positivité du test au NO – N (%)	(N = 4)	(N = 5)	
	0	0	
<b>Traitements</b>	(N = 8)	(N = 8)	
Traitement spécifique – N (%)	5 (62,5)	7 (87,5)	
Traitement symptomatique – N (%)	5 (62,5)	8 (100,0)	

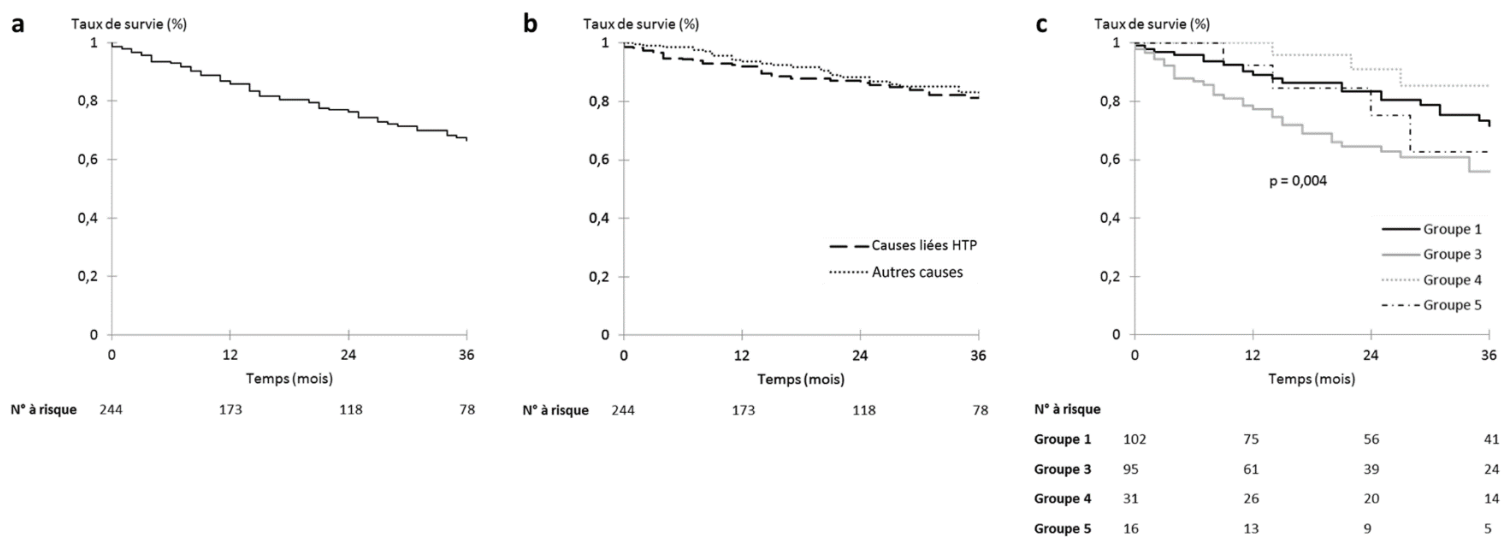
Notes : Données quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type.

\* Comparaison des variables entre les plus et moins de 65 ans.

Abréviations : Pour la définition des abréviations, voir Tableau 1.

## Mortalité

Pendant une médiane de suivi de 25 mois (quartiles 11 - 47 mois), 79 des 244 patients incidents sont décédés (**Fig. 2a**). L'âge moyen du décès était de  $71 \pm 13$  ans. La survie globale à 1 et 3 ans de la cohorte était de 86% et 67%. Concernant les causes de décès (**Fig. 2b**), les patients décédaient autant de leur HTP (N=41) que d'autres causes (N=38). Les décès non liés à l'HTP étaient attribués à : cirrhose (N=5), infection (N=3), cancer (N=4), hémorragie digestive (N=3), traumatisme (N=2), suicide (N=2), embolie pulmonaire provoquée (N=1), coronaropathie (N=1), fausse route (N=1), suites de transplantation cœur-poumon (N=1), cause non précisée (N=15). La survie des patients dépendait du groupe d'HTP ( $p=0,004$ ) : la survie du groupe 3 était plus altérée que celle du groupe 1 ( $p=0,008$ ) et que celle du groupe 4 ( $p=0,003$ ) (**Fig. 2c**). Le temps de survie moyen était de 28 mois dans la cohorte : 27 mois dans le groupe 1, 18 mois dans le groupe 3, 29 mois dans le groupe 4 et 32 mois dans le groupe 5.

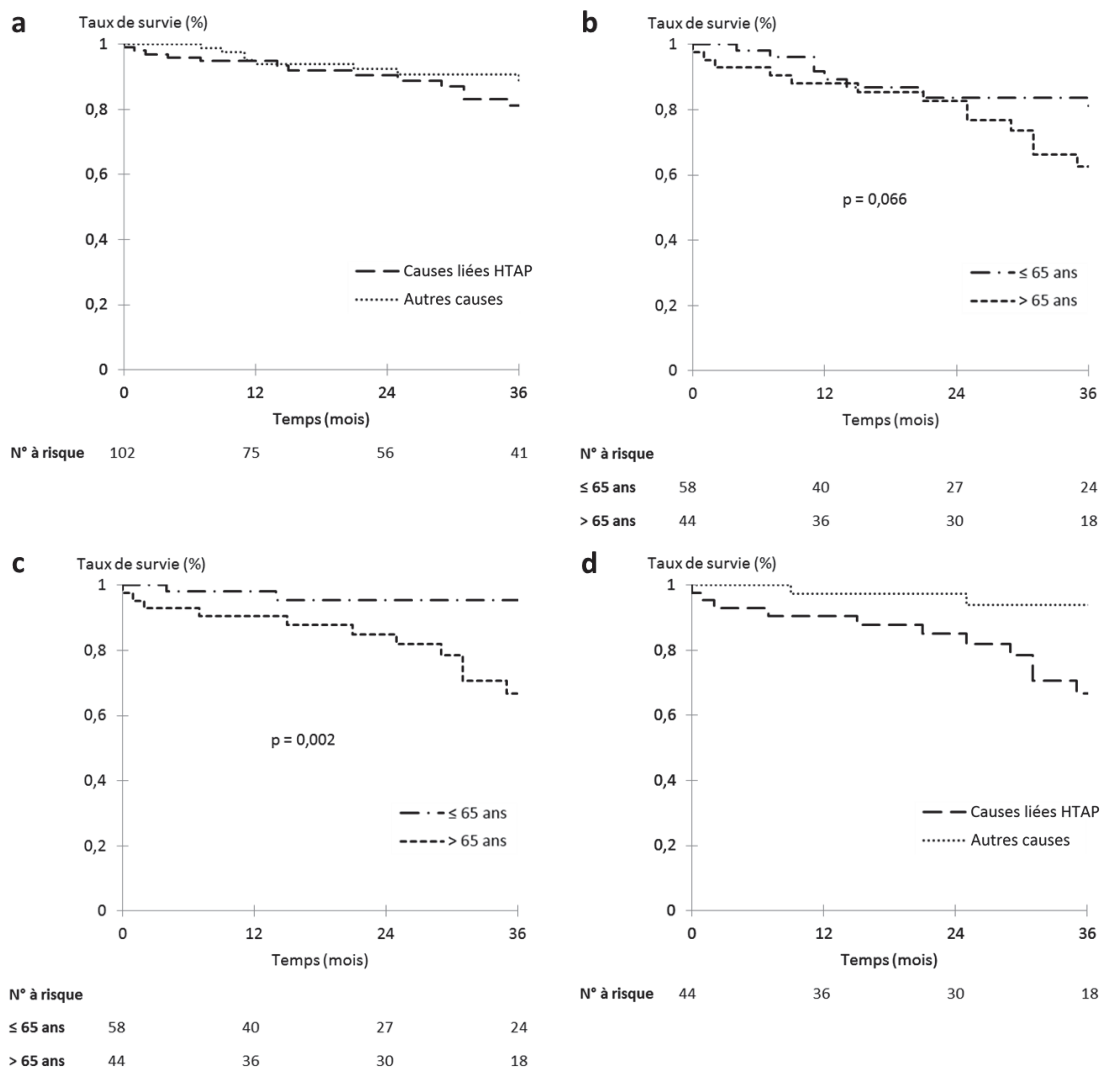


**Figure 2. Survie à 3 ans de la cohorte de 244 patients (cas incidents) atteints d'HTP pré-capillaire.**

- Survie globale de l'ensemble de la cohorte.
- Survie en fonction de la cause du décès.
- Survie en fonction du groupe d'HP.

**Abréviations :** HTP : hypertension pulmonaire

Dans le groupe 1, la survie globale à 1 et 3 ans était de 89% et 72%. Sur les 29 décès, 16 étaient secondaires à l'HTAP (**Fig. 3a**). La survie globale des plus de 65 ans (**Fig. 3b**) n'était pas différente de celle des moins de 65 ans ( $p=0,066$ ). En revanche, leur survie spécifique, liée à l'HTAP, était plus altérée ( $p=0,002$ ) (**Fig. 3c**). Les plus de 65 ans décédaient plus de leur HTAP que d'autres causes : 13 des 17 décès étaient secondaires à l'HTAP (**Fig. 3d**). Chez les moins de 65 ans, 3 patients sur 9 décédaient de leur HTAP.



**Figure 3. Survie à 3 ans des 102 patients (cas incidents) atteints d'HTAP.**

- Survie en fonction de la cause du décès (liée à l'HTP ou autre cause).
- Survie en fonction de l'âge au diagnostic ( $\leq$  ou  $>$  65 ans).
- Survie liée à l'HTP en fonction de l'âge au diagnostic ( $\leq$  ou  $>$  65 ans).
- Survie des patients de  $>$  65 ans en fonction de la cause du décès.

**Notes :** La survie globale à 1 et 3 ans des plus de 65 ans était de 88% et 63% et celle des moins de 65 ans de 89% et 80%. La survie spécifique, liée à l'HTP, à 1 et 3 ans des plus de 65 ans était de 91% et 67% et celle des moins de 65 ans de 98% et 95%.

Dans le sous-groupe des HTAP idiopathiques, le temps de survie moyen était de 24 mois. La survie globale à 1 et 3 ans était de 89% et 70% et n'était pas différente entre les plus et moins de 65 ans.

Dans le groupe 3, la survie globale à 1 et 3 ans était de 77% et 56%. Dans ce groupe, il n'existait pas de différence en termes de survie entre les plus et moins de 65 ans. Il y avait autant de patients décédés des suites de leur HTP (N=20) que d'autres causes (N=20).

Les effectifs des groupes 4 et 5 ne permettaient pas d'effectuer d'analyses statistiques de survie en sous-groupes.



## DISCUSSION

---

Dans cette étude, nous montrons pour la première fois les particularités du phénotype des personnes âgées de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes dans chaque groupe d'HTP pré-capillaire. C'est également la première étude à comparer les causes de décès en fonction de l'âge au diagnostic et à mettre en évidence que les personnes âgées du groupe 1 décèdent plus de leur HTAP que d'autres causes, bien qu'ils aient plus de comorbidités. Ceci souligne la nécessité d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale chez les plus de 65 ans, en tenant compte des comorbidités qui leur sont propres.

Dans notre étude, nous avons inclus 260 patients atteints d'HTP pré-capillaire sur une période de 7 ans. La répartition par groupes de notre cohorte différait de celle décrite dans le registre anglais monocentrique ASPIRE (Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre)<sup>12</sup> dont la distribution dans les groupes 1, 3, 4 et 5 était respectivement de 57, 17, 23 et 3%, après exclusion du groupe 2. Les proportions dans notre cohorte étaient de 44, 37, 13 et 6% respectivement. Notre cohorte comportait donc une proportion plus importante de patients du groupe 3.

Les données du registre français coordonné par le Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère<sup>4</sup> entre 2002 et 2003 font référence pour la description des patients atteints d'HTAP. En comparant les caractéristiques des patients du groupe 1 de notre cohorte à celles de ce registre, nous observons que les patients de notre étude étaient plus âgés (59 versus 50 ans). Ceci s'inscrit dans l'évolution de la démographie de l'HTAP. En effet, les études retraçant l'évolution de la démographie au sein d'une même cohorte de patients atteints d'HTAP<sup>13,14</sup> corroborent cette élévation de l'âge moyen au diagnostic. Nous pensons que ces changements

démographiques s'expliquent par une meilleure connaissance de la pathologie, un meilleur accès aux centres experts et une meilleure définition du profil phénotypique des personnes âgées dans l'HP.

Par ailleurs, la prédominance féminine (65%) rapportée dans le registre français pour les patients du groupe 1 se confirmait dans notre étude, puisque il y avait 68% de femmes. Sur le plan des comorbidités, nous retrouvons une proportion d'obésité comparable. Les autres comorbidités des patients du groupe 1 sont détaillées dans le registre nord-américain REVEAL<sup>3</sup>. Nous identifions dans notre cohorte d'HTAP une proportion plus faible d'hypertension systémique (30 versus 40%), d'obésité (19 versus 33%), de diabète (10 versus 12%) et d'événement ischémique (7 versus 9%). Ces proportions, bien que variant selon l'origine nord-américaine ou européenne des patients, restent toutefois dans l'ordre de grandeur des valeurs retrouvées dans la population générale<sup>15-19</sup>.

Ensuite, la répartition en sous-groupes des patients du groupe 1 de notre étude était semblable à celle observée dans le registre français. Dans notre cohorte, 7% des patients avaient 2 conditions associées à l'HTAP contre 4% des patients du registre national. En revanche, nous n'avons pas inclus de patient atteint d'HTAP familiale mais les études génétiques sont réalisées de façon systématique dans notre centre depuis seulement 2 ans.

Sur le plan clinique, 51% des patients du groupe 1 de notre cohorte et 75% des patients décrits dans le registre national avaient une dyspnée NYHA III/IV. Notre étude étant plus récente, cette différence pourrait être liée à un diagnostic plus précoce de l'HTP, à un stade de dyspnée moins avancé, car la pathologie est désormais mieux connue. Nous décrivons en effet un délai entre l'apparition des symptômes et le moment du diagnostic de 15 mois alors qu'il se chiffrait à 27 mois dans le registre national. Sur le plan fonctionnel, la distance parcourue au TM6 était plus courte dans notre étude (303 versus 329 m) mais il est démontré que les personnes âgées

parcourent une distance plus faible au TM6<sup>20</sup>. Vis-à-vis des critères hémodynamiques, les données du registre français retrouvaient une PAPm à 55 mmHg pour un âge moyen de 50 ans et, dans notre étude, la PAPm moyenne des patients du groupe 1 était de 44 mmHg pour un âge moyen de 59 ans. La relation inverse entre l'âge au diagnostic de l'HTP et la valeur de la PAPm explique probablement en partie cette observation car la capacité du ventricule droit à générer une pression pulmonaire élevée pourrait diminuer avec l'âge<sup>21</sup>. De même, nous observons une PCP moyenne plus haute que dans le registre (10 versus 8 mmHg). Les données du registre anglo-irlandais<sup>13</sup> retrouvaient un processus similaire avec une augmentation significative de la PCP chez les patients de plus de 50 ans présentant une HTAP. Dans le registre français, le test de vasoréactivité a été effectué chez 86% des patients avec un taux de positivité à 6%. Nous rapportons 3% de réponse au test de vasoréactivité et ce test a été réalisé chez 59% des patients du groupe 1. Les patients du groupe 1 de notre cohorte avaient en effet une PAPm moins élevée et relevaient donc moins souvent d'un test de vasoréactivité.

Ainsi, les patients de notre cohorte paraissent représentatifs de ceux décrits dans la cohorte nationale et les différences observées traduisent l'évolution de certains paramètres en rapport avec le vieillissement des patients diagnostiqués.

L'HTP est une affection complexe regroupant plusieurs entités dont le trait commun est une augmentation des résistances artérielles pulmonaires, et qui peut revêtir plusieurs phénotypes. Le phénotype propre aux personnes âgées a été très récemment individualisé par un groupe d'experts international comme une entité propre, au même titre que l'HTP pédiatrique<sup>6</sup>. Plusieurs études sont consacrées à la comparaison de cette population âgée à une population plus jeune<sup>5,7,8,13,21,22</sup> et permettent de mieux connaître leurs caractéristiques. Ces études ne ciblent cependant que les HTAP voire uniquement les HTAP idiopathiques. L'âge de 65 ans a

été choisi pour définir les personnes âgées, ce qui correspond aussi à la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Comme l'âge moyen des patients de notre étude était de 65 ans, nous avons aussi choisi ce seuil pour définir les personnes âgées. La récente étude de Pugh<sup>23</sup> décrivait la répartition par groupes d'HTP d'une cohorte de plus de 65 ans mais cette cohorte n'était pas comparée à un groupe plus jeune et la survie n'était pas évaluée. Dans cette étude, l'HTP due aux cardiopathies gauches était la cause plus la fréquente d'HTP chez les personnes âgées. Cependant, les HTP du groupe 2 relèvent de mécanismes physiopathologiques et de caractéristiques hémodynamiques et thérapeutiques à part entière, et les investigations hémodynamiques ne font partie de la prise en charge standardisée<sup>24</sup>. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas inclus les patients du groupe 2.

Les plus de 65 ans représentaient 39% des patients du groupe 1 et 58% des HTAP idiopathiques. Ces proportions se rapprochent de celles issues d'études consacrées aux personnes âgées dans lesquelles 31 à 36% des patients du groupe 1 et 35 à 64% des patients avec une HTAP idiopathique avaient plus de 65 ans<sup>5,8,21</sup>. Nous constatons que les plus de 65 ans du groupe 1 de notre étude avaient plus de facteurs de risque et de pathologies cardio-vasculaires, et de cardiopathies ou troubles du rythme que les moins de 65 ans, ce qui corrobore les données de l'étude canadienne de Shimony<sup>8</sup> et de l'étude française brestoise de Frachon<sup>5</sup>. D'une part, la prévalence des pathologies cardiovasculaires augmente avec l'âge<sup>25</sup> et il paraît donc cohérent qu'elles soient plus fréquentes également chez les sujets âgés atteints d'HTP. D'autre part, il est parfois difficile de distinguer une HTAP d'une HTP du groupe 2 à fraction d'éjection conservée<sup>26</sup>, d'autant que l'évaluation de la PCP est parfois difficile, et peut mal refléter la pression télé-diastolique du ventricule gauche<sup>27,28</sup>. Afin de contourner cette difficulté et pour mieux caractériser les critères propres aux personnes âgées, nous avons ajusté les variables significatives sur l'existence d'une cardiopathie, y compris diastolique, et d'une pathologie cardiovasculaire.

Les patients âgés du groupe 1 parcouraient une distance plus faible au TM6 et avaient un BNP plus élevé que les plus jeunes. Ces paramètres sont connus pour varier lors du vieillissement<sup>20,29,30</sup> et sont influencés par l'existence de comorbidités, telles que l'insuffisance cardiaque gauche, et c'est pourquoi nous avons ajusté nos mesures sur l'âge et les comorbidités cardiovasculaires. Vis-à-vis des paramètres hémodynamiques, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les plus et moins de 65 ans mais nous observons une tendance chez les plus de 65 ans à avoir une PAPm plus basse et une PCP plus haute comme cela a été montré dans d'autres études<sup>5,8,21</sup>. Sur le plan thérapeutique, la prescription de traitements spécifiques était comparable dans les deux groupes, y compris en bithérapie alors que les sujets de plus de 65 ans du registre COMPERA (Comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension) recevaient moins de bithérapies<sup>21</sup>.

Concernant les autres groupes, nous observons que les personnes âgées du groupe 3 développaient une HTP alors que leurs paramètres fonctionnels, VEMS et CVF, étaient moins altérés. Dans la fibrose pulmonaire idiopathique<sup>31</sup>, il a été décrit que l'âge était associé à un risque accru d'HTP et qu'il n'existait pas de corrélation entre le trouble ventilatoire et les paramètres hémodynamiques. Au cours de la BPCO, les patients ayant une HTP sévère ont un TVO moins sévère que ceux avec une HTP modérée, ce qui sous-entend une atteinte vasculaire autonome<sup>32,33</sup>. Nous pouvons supposer que l'hypoxémie, qui a un rôle crucial dans la genèse de l'HTP, est plus délétère chez les personnes âgées qui présentent, du fait du vieillissement, un volume capillaire pulmonaire réduit<sup>34</sup>, une augmentation de la rigidité des vaisseaux pulmonaires<sup>35</sup> et une diminution de la compliance du cœur gauche<sup>36</sup>.

Dans le groupe 4, nous n'avons pas retrouvé de différence en termes de comorbidités entre les plus et moins de 65 ans mais l'effectif était faible. Les patients jeunes de ce groupe avaient une PAPm plus importante et recevaient plus de traitements spécifiques que les patients âgés, soit

parce qu'ils n'étaient pas opérables, soit parce qu'ils étaient dans l'attente d'une évaluation pour l'indication de thrombo-endartériectomie, car au moment de l'étude, ce traitement d'attente n'avait pas encore été suffisamment évalué.

Concernant la survie, il a été montré que les cas prévalents d'HTAP avaient un meilleur pronostic que les cas incidents<sup>37</sup>. Pour ne pas induire de biais de survie, nous avons réalisé les analyses de survie uniquement avec les cas incidents. Dans cette étude, nous avons confirmé que la survie dépendait du groupe d'HTP, avec une altération significative de la survie dans le groupe 3. Les survies à 1 et 3 ans des groupes 1 (89% et 72%) et 3 (77% et 56%) de notre étude étaient meilleures que celles décrites dans le registre ASPIRE : 88% et 68% dans le groupe 1, 65% et 44% dans le groupe 3<sup>12</sup>. L'étude de survie dans le groupe 1 du registre français retrouvait quant à elle 87% et 67% de survie à 1 et 3 ans<sup>37</sup> mais la prise en charge thérapeutique s'est développée entre ces 2 études. Dans le groupe 1, nous avons montré que 55% des décès étaient directement liés à l'évolution de l'HTP. Dans l'étude belge de Delcroix<sup>38</sup>, 51% des décès étaient secondaires à une mort subite ou à une défaillance cardiaque droite, et dans l'étude nord-américaine de Tonelli<sup>39</sup>, 44% étaient directement liées à l'aggravation de l'HTP, ce qui conforte les données de notre étude.

Concernant les plus de 65 ans du groupe 1, nous avons montré non seulement qu'ils décédaient plus que les jeunes de leur HTP mais aussi qu'ils décédaient plus de leur HTP que d'autres causes. D'autres études ont observé que la survie globale des patients âgés était plus altérée que celle des plus jeunes, dans le groupe 1 mais aussi dans l'HTAP idiopathique<sup>8,13,21,22</sup>, mais notre cohorte était probablement de taille insuffisante pour montrer ce résultat.

En interprétant nos données, plusieurs facteurs limitant méritent d'être considérés. D'abord, cette étude est sujette aux limites liées au caractère rétrospectif et monocentrique de la collecte

d'un registre local. Aussi, l'effectif de notre cohorte était parfois insuffisant pour analyser certains paramètres, notamment dans les groupes 4 et 5. Cependant, les patients étaient évalués de façon rigoureuse par des cliniciens expérimentés, au sein d'un Centre de Compétences et tous les KT droits avaient été réalisés sur place. La qualité du suivi était plutôt satisfaisante puisque seulement 4,6% des patients ont été perdus de vue. Ensuite, nous avons inclus des cas prévalents, mais ils ne représentaient que 6,2% de la cohorte et les données du registre français<sup>4</sup> suggèrent qu'il n'existe que peu de différence entre les cas incidents et les cas prévalents. De plus, nous avons réalisé les analyses de survie uniquement avec les cas incidents afin de ne pas induire de biais de survie. Par ailleurs, il aurait été pertinent d'indexer la distance parcourue au TM6 sur l'âge, le poids et la taille mais nous ne disposions pas de ces renseignements pour tous les patients car pour certains. Enfin, la cause du décès n'était pas connue pour 15 patients sur 79, ce qui pourrait conduire à sur ou sous-estimer les décès secondaires à l'HTP.

En conclusion, il existe une élévation progressive de l'âge moyen au diagnostic au fil des années. Cette observation justifie une meilleure définition du phénotype des personnes âgées. Ce phénotype revêt des caractéristiques propres dans chaque groupe d'HTP pré-capillaire. Ainsi, les plus de 65 ans représentent une proportion importante de l'effectif du groupe 1 et, même s'ils se distinguent des plus jeunes par un terrain cardiovasculaire plus lourd, leur pronostic reste lié à l'HTAP. Il conviendrait donc de confirmer les résultats de notre étude dans des cohortes de plus grande ampleur afin d'envisager de mettre en place des stratégies diagnostiques et thérapeutiques propres aux personnes âgées. L'évaluation du bénéfice et de la sécurité de l'utilisation des thérapies spécifiques chez les personnes âgées représente en effet un défi pour les années à venir.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
3. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-87.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
5. Frachon I, Barnier A, Jobic Y, et al. [Pulmonary arterial hypertension in the elderly subject]. *Rev Mal Respir* 2010;27:30-6.
6. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:345-55.
7. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007;131:94-100.
8. Shimony A, Fox BD, Afilalo J, Rudski LG, Hirsch A, Langleben D. Pulmonary arterial hypertension in the elderly-clinical characteristics and long-term survival. *Lung* 2012;190:645-9.
9. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
10. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-5.



11. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109-16.
12. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012;39:945-55.
13. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-6.
14. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103-10.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
16. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
17. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-14.
18. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.

19. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
20. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
21. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871-80.
22. Braman SS, Eby E, Kuhn C, Rounds S. Primary pulmonary hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1991;151:2433-8.
23. Pugh ME, Sivarajan L, Wang L, Robbins IM, Newman JH, Hemnes AR. Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest* 2014;146:159-66.
24. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100-8.
25. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
26. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-65.
27. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37-43.

28. Tonelli AR, Mubarak KK, Li N, Carrie R, Alnuaimat H. Effect of balloon inflation volume on pulmonary artery occlusion pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:115-21.
29. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2005;7:81-6.
30. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
31. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-21.
32. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
33. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.
34. Aguilaniu B, Maitre J, Glenet S, Gegout-Petit A, Guenard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J* 2008;31:1091-7.
35. Mackay EH, Banks J, Sykes B, Lee G. Structural basis for the changing physical properties of human pulmonary vessels with age. *Thorax* 1978;33:335-44.
36. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetcs BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1221-7.
37. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-55.

38. Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev* 2010;19:204-11.
39. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:365-9.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.