



HAL
open science

Évolution à long terme des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire après fermeture percutanée de communication inter-atriale ostium secundum

Claire Foray

► **To cite this version:**

Claire Foray. Évolution à long terme des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire après fermeture percutanée de communication inter-atriale ostium secundum. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03563226

HAL Id: dumas-03563226

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03563226>

Submitted on 9 Feb 2022

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2021

par

Madame Claire FORAY
Née le 24 juin 1991 à Brest, Finistère

TITRE DE LA THÈSE :

**Évolution à long terme des patients atteints d'hypertension artérielle
pulmonaire après fermeture percutanée de communication inter-atriale
ostium secundum.**

Président : Monsieur le Professeur Jacques Brouard

Membres : Monsieur le Docteur Sébastien Hascoët
Monsieur le Professeur Olivier Sitbon
Monsieur le Docteur Fabien Labombarda
Madame le Docteur Pascale Maragnes

Directeur de thèse : Docteur Sébastien Hascoët

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale

Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

Au Pr J.Brouard, chef de service de Pédiatrie à Caen. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour le temps et l'investissement que vous accordez aux internes et aux équipes soignantes.

Au Pr O.Sitbon, merci pour votre accueil à l'Hôpital Kremlin Bicêtre, pour votre disponibilité et pour vos précieux conseils pour la réalisation de ce projet. Je vous remercie d'apporter votre expertise en pneumologie et HTAP pour juger de ce travail. Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer mes sentiments respectueux.

Aux Dr P.Maragnes, Dr F.Labombarda et Dr B.Savey, qui m'ont initié à la cardiopédiatrie au CHU de Caen. Je ne saurai encore assez vous remercier pour votre calme, votre patience alors que j'apprenais les rudiments de la cardiopédiatrie et de l'échographie. Vous êtes une équipe formidable, bienveillante et vous m'avez offert la chance d'apprendre auprès de vous, dans la sérénité. Je n'oublierai jamais mon stage avec vous trois, qui m'a tant apporté.

Au Dr Sébastien Hascoët, un grand merci pour ton accueil à l'Hôpital Marie Lannelongue et pour ton sens de la transmission. Tu m'as transmis la passion de la cardiologie pédiatrique et le sens de la recherche clinique. Merci pour ton écoute, ton enthousiasme, ton soutien et ta patience. Je suis admirative de ton énergie et de ton sens du travail et j'espère être à la hauteur de la confiance que tu m'accordes pour la suite de ma formation.

Au Dr J.Petit, cardiopédiatre et cathétériseur à l'Hôpital Marie Lannelongue. Je suis admirative de votre travail et carrière et encore plus de votre gentillesse auprès des internes qui se font toujours un plaisir d'apprendre à vos côtés et auprès des patients, qui ont pu me transmettre au cours de ce travail, tous leurs bons souvenirs qu'ils gardent de vous. Que cette thèse soit l'occasion pour moi de vous transmettre mon plus profond respect.

A Madame Florence Lecerf, Madame Lilia Lamrani, attachées de Recherche Clinique à la DRIF de l'Hôpital Marie Lannelongue, qui ont été de si bons conseils. Merci pour votre soutien, votre bonne humeur. Ce fut un véritable plaisir de travailler à vos côtés et de découvrir votre travail au sein du laboratoire.

A Madame Margaux Rollini et Monsieur Anas Islah, que je tiens à remercier chaleureusement. Merci pour votre implication et votre aide si précieuse dans ce projet ASOLong. Vous avez tous les deux grandement contribué à l'avancée du projet. Je garderai en mémoire nos 2047 entrées de procédures dans le CRF et nos 389 appels de patients, dans la bonne humeur.

Au Dr Vincent Roth, qui a contribué à l'élaboration du eCRF. Merci pour ton écoute, ton travail et ta grande disponibilité. Ça été un plaisir de te rencontrer et de travailler avec toi.

Merci à l'équipe des archives, et en particulier à Laurent et Wasiim, qui ont bien voulu sortir des centaines de dossiers. Le recueil de données que j'ai réalisé avec Margaux et Anas n'aurait jamais été possible sans vous.

Merci aux cardiopédiatres et aux secrétaires qui ont pris du temps pour nous répondre.

Merci à tous les patients qui contribuent à l'avancement du projet.

A mes frères et sœur et surtout à mes parents, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études. Merci pour les moments passés ensemble et tout ce que vous m'avez appris.

A mon parrain, tu avais donc raison : je suis devenue pédiatre. Merci de m'être venu en aide à deux moments où j'en avais grandement besoin. Je n'oublierai jamais ta présence réconfortante.

A mes quatre grands-parents, auxquels je pense souvent, qui m'ont transmis le sens du travail mais aussi des pauses.

Un grand merci à tous mes amis d'enfance brestois, à Marie et Clémence, à mes amis d'externat brestois, à Elisabeth, aux amis d'internat normands et nouveaux amis parisiens, avec qui les fêtes sont toujours mémorables.

A Alexis.

Abréviations

ARE : Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CIA OS : communication inter-atriale ostium secundum

ECG : Électrocardiogramme

ETT : Échocardiographie trans-thoracique

ETO : Échocardiographie trans-oesophagienne

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

IPDE -5 : Inhibiteur de la phosphodiesterase type 5

IRM : imagerie par résonance magnétique

PAP : Pression artérielle pulmonaire

PAP d : Pression artérielle pulmonaire diastolique

PAP m : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PAP s : Pression artérielle pulmonaire systolique

POD : Pression de l'oreillette droite

POG : Pression de l'oreillette gauche

Qp : Débit pulmonaire

Qs : Débit systémique

RVP : Résistance vasculaire pulmonaire

RVP i : Résistance vasculaire pulmonaire indexée

Sat : Saturation

TDM : Tomodensitométrie

TMS : Traitement médical spécifique (ARE, IPDE-5)

VCI : veine cave inférieure

VCS : veine cave supérieure

Tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1- Caractéristiques cliniques des patients	15
Tableau 2- Cathétérisme de base et description de la procédure de fermeture de la CIA	18
Tableau 3- Résultats à un an de la fermeture de la CIA	20
Tableau 4- Comparaison des patients avec et sans HTAP, un après la fermeture	21
Tableau 5- Résultats de la fermeture de CIA, à long terme	23
Tableau 6- Comparaison des patients avec et sans HTAP, à long terme	25
Tableau 7- Groupe 1 : évolution clinique et hémodynamique	29
Tableau 8- Groupe 2 : évolution clinique et hémodynamique	31
Tableau 9- Evolution de patients atteints d'HTAP (sans cathétérisme de base)	31
Tableau 10- Evolution d'un patient avec HTAP sévère sous stratégie "Treat and Repair"	32

Figures

Figure 1- Flow chart	12
Figure 2- Évolution de la PAPm, de la RVP et du GTP (d'avant la fermeture jusqu'à la date des dernières nouvelles)	27

Annexes

Annexe 1 : Classification des hypertensions pulmonaires p.53

Annexe 2 : Classification de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales p.53

Sommaire

I. <u>Introduction</u>	p.1
II. <u>Matériels et méthodes</u>	p.3
1. Design de l'étude	p.3
2. Fonds	p.3
3. Population de l'étude	p.3
4. Recueil de données	p.4
5. Analyse statistique	p.9
6. Critère de jugement principal	p.10
7. Critères de jugement secondaires	p.10
8. Série de cas	p.10
9. Autorisations légales	p.10
III. <u>Résultats</u>	p.11
1. Caractéristiques de la population	p.11
2. Résultats à un an de la fermeture de CIA	p.18
3. Résultats à long terme de la fermeture de CIA	p.22
4. Étude de cas	p.28
IV. <u>Discussion</u>	p.43
V. <u>Conclusion</u>	p.49
VI. <u>Bibliographie</u>	p.50

I. Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) surviendrait chez 33% des patients présentant une CIA non fermée (1). Cette complication est inconstante et un substrat génétique est suspecté (2). L'HTAP est redoutable à long terme. Elle double le taux de mortalité et triple le risque d'insuffisance cardiaque et d'arythmie chez les adultes (3).

Au long cours l'hyper débit pulmonaire est responsable de " forces de cisaillement " dans le système vasculaire pulmonaire, d'une dysfonction du tissu endothélial et d'un remodelage vasculaire (4)(5). Dans le syndrome d'Eisenmenger, forme extrême de l'HTAP, le shunt s'inverse, en raison d'une altération de la fonction diastolique du ventricule droit, responsable d'une cyanose chronique. La fermeture est formellement contre-indiquée chez ces patients car le pronostic est meilleur lorsque le shunt est préservé, agissant comme une « soupape » pour la fonction ventriculaire droite (6).

D'une part, la fermeture du shunt, dans les CIA sans HTAP est nécessaire pour prévenir le développement d'HTAP (7). En cas d'HTAP modérée avec shunt gauche droit prédominant, la fermeture précoce du défaut est nécessaire pour inverser ou ralentir l'évolution de la maladie. Mais d'autre part, chez certains patients, l'HTAP persiste ou récidive malgré la fermeture du shunt et le pronostic de ces patients est plus mauvais que celui des patients dont le shunt n'est pas traité (8)(9)(10)(11).

Il existe donc un dilemme dans la prise en charge de ces patients. Les critères d'indication de fermeture des CIA avec HTAP sont encore débattus et hétérogènes entre les différentes sociétés savantes (6)(12)(13). En effet le seuil de RVP à partir duquel la fermeture du shunt est délétère, diffère et n'est pas établi avec un haut niveau de preuve (niveau C) (6). Les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2020 sont très prudentes pour les patients les plus sévèrement atteints, encourageant l'utilisation de prothèse fenestrée (14).

Il nous a semblé que la fermeture percutanée de CIA chez les patients atteints d'HTAP d'apparition récente, avec un shunt gauche-droit significatif, et un seuil de RVP plus

permissif (RVP < 10 UW) était bénéfique. Si l'effet de la fermeture percutanée est positif à court terme, il est intéressant d'observer l'évolution à plus long terme de ces patients. Ainsi, l'objectif de notre étude est d'évaluer les résultats à long terme des patients atteints d'HTAP, après fermeture percutanée de CIA.

◆ Recommandations de l'American Heart Association (12) :

Therapeutic	
I	B-NR^{SR}

4. In adults with isolated secundum ASD causing impaired functional capacity, right atrial and/or RV enlargement, and net left-to-right shunt sufficiently large to cause physiological sequelae (eg, pulmonary-systemic blood flow ratio [Qp:Qs] ≥1.5:1) without cyanosis at rest or during exercise, transcatheter or surgical closure to reduce RV volume and improve exercise tolerance is recommended, provided that systolic PA pressure is less than 50% of systolic systemic pressure and pulmonary vascular resistance is less than one third of the systemic vascular resistance.^{54.1.1-7-54.1.1-12}

IIb	B-NR
III: Harm	C-LD

8. Percutaneous or surgical closure may be considered for adults with ASD when net left-to-right shunt (Qp:Qs) is 1.5:1 or greater, PA systolic pressure is 50% or more of systemic arterial systolic pressure, and/or pulmonary vascular resistance is greater than one third of the systemic resistance.^{54.1.1-19,54.1.1-20}

9. ASD closure should not be performed in adults with PA systolic pressure greater than two thirds systemic, pulmonary vascular resistance greater than two thirds systemic, and/or a net right-to-left shunt.^{54.1.1-21,54.1.1-22}

◆ Recommandations de European Society of Cardiology (6):

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with evidence of RV volume overload ^c and no PAH (no non-invasive signs of PAP elevation or invasive confirmation of PVR <3 WU in case of such signs) or LV disease, ASD closure is recommended regardless of symptoms. ^{146,147}	I	B

In patients with PVR 3–5 WU, ASD closure should be considered when significant L–R shunt is present (Qp:Qs >1.5).	IIa	C
In patients with PVR ≥5 WU, fenestrated ASD closure may be considered when PVR falls below 5 WU after targeted PAH treatment and significant L–R shunt is present (Qp:Qs >1.5).	IIb	C
ASD closure is not recommended in patients with Eisenmenger physiology, patients with PAH and PVR ≥5 WU despite targeted PAH treatment, or desaturation on exercise. ^d	III	C

◆ Recommandations de European Respiratory Society et ESC (13) :

Table 24 Recommendations for correction of congenital heart disease with prevalent systemic-to-pulmonary shunts

Recommendations			Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
PVRi (WU • m ²)	PVR (WU)	Correctable ^d			
<4	<2.3	Yes	IIa	C	317
>8	>4.6	No	IIa	C	317
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres	IIa	C	317

PVR = pulmonary vascular resistance; PVRi = pulmonary vascular resistance index; WU = Wood units.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.
^dWith surgery or intravascular percutaneous procedure.

II. Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, descriptive, monocentrique et rétrospective et d'une série de cas.

La constitution de la cohorte est basée sur le registre ASOLong qui inclut tous les patients ayant eu une fermeture percutanée de CIA, consécutivement, depuis mai 1998, à l'Hôpital Marie Lannelongue, avec un suivi à long terme.

2. Fonds

Le travail ASOLong est soutenu financièrement par une bourse de recherche industrielle par la société Abbott et par une bourse de recherche de la "Fédération Française de Cardiologie".

3. Population de l'étude

Pour l'étude de cohorte, les patients éligibles pour inclusion sont :

- Les patients avec succès de fermeture percutanée de CIA OS entre le 18 mai 1998 et le 3 juin 2020 et
- Ayant bénéficié d'un cathétérisme hémodynamique complet, pré-procédure de fermeture, en l'absence de traitement spécifique contre l'HTAP (TMS), à l'Hôpital Marie Lannelongue, avec une mesure de résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par la méthode de Fick (15).

Les critères de non inclusion sont :

- L'appartenance à une autre classe, que la classe 1 de la « Classification de l'Hypertension pulmonaire » (13) (Annexe 1) .

- La fermeture de la CIA chez des patients atteints d'HTAP, réalisée dans un second temps, après une double transplantation pulmonaire (stratégie « Transplantation et réparation ») (15).

La série de cas comprend la description de

- La population de la cohorte et
- Les patients présentant une HTAP du groupe 1 de la Classification de l'HTP, sans évaluation hémodynamique de base, complète et disponible en l'absence de traitement spécifique de l'HTAP.

4. Recueil des données

Les données sont collectées sur un E-CRF (Easy-CRF®, Vincent ROTH). Les patients ont été identifiés par un numéro anonyme de 4 lettres et 6 chiffres.

Les données initiales ont été recueillies rétrospectivement à partir du dossier médical du patient à l'Hôpital Marie Lannelongue. Les données de suivi ont été recueillies à partir du dossier médical du patient à l'Hôpital Marie Lannelongue, en contactant les cardiologues référents des patients et par le biais du registre français des hypertensions pulmonaires rares (HTAP). Le statut vital a été vérifié chez tous les patients à l'aide de la base de l'INSEE (<https://arbre.app/insee/>).

◆ Données cliniques:

Les données recueillies sont les antécédents médico-chirurgicaux des patients, les éventuelles anomalies génétiques ou syndromiques, les malformations cardiaques associées, les antécédents familiaux de cardiopathie congénitale et les maladies héréditaires.

L'histoire de la maladie est également une donnée d'intérêt avec le recueil de l'âge de découverte de la CIA, la présence ou non de symptômes avant fermeture (dyspnée

estimée par l'échelle NYHA et test de marche de 6 minutes, palpitation, symptôme d'insuffisance cardiaque, hémoptysie, douleur thoracique, retard de croissance et de développement psychomoteur).

Les données ECG recueillies sont les éventuelles dysfonctions sinusales, les troubles du rythme supraventriculaires et les troubles de la conduction.

Au cours de leur suivi médical, le score pronostic de l'ERS/ESC est utilisé afin de distinguer les patients en fonction de leur sévérité : « risque faible », « risque intermédiaire », « risque élevé » (16), image ci-dessous.

Facteur pronostique (mortalité estimée à 1 an)	Risque faible (< 5%)	Risque intermédiaire (5-10%)	Risque élevé (> 10%)
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue lors du TM6	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ entre 11 et 15 ml/mn/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ entre 36 et 44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (< 35 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP ou NT-pro-BNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50 à 300 ng/l 300 à 1400 ng/l	> 300 ng/l > 1400 ng/l
Echocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Absence d'épanchement péricardique	Surface OD entre 18 et 26 cm ² Épanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %

Critères d'évaluation pronostic (recommandation ESC/ERS 2015)

◆ Données d'imagerie:

Les données d'imagerie recueillies comprennent :

- Morphologie de la CIA : taille maximale, CIA double/multiperforée
- Critères indiquant la fermeture percutanée : la longueur totale du septum inter-atrial, l'aspect flaccide du septum, la présence de rebords (rebords de la veine cave supérieure et inférieure, rebord antéro-supérieur ou rétro-aortique, rebord antéro-inférieur ou proche des valves auriculo-ventriculaires, rebords postéro-supérieurs et inférieurs).
- L'importance du shunt par dilatation des cavités droites et de l'oreillette gauche.

- Dysfonctionnement ventriculaire droit et gauche si cela est précisé dans le rapport d'ETT
- Régurgitation des valves auriculo-ventriculaires et aortiques. L'évaluation de la régurgitation était semi-quantitative (fuite minimale, modérée ou sévère). Une fuite tricuspide physiologique était considérée comme minimale
- Estimation des pressions pulmonaires. Les pressions pulmonaires étaient évaluées en utilisant l'équation de Bernoulli appliquée à une régurgitation tricuspide ou pulmonaire selon les formules : $PAPs = 4 V(IT)^2 + POD$ et $PAPm = 4 V (IP)^2 + POD$. La pression dans l'oreillette droite a été estimée sur la base de la taille de la VCI et de sa compliance pendant l'inspiration.

L'hypertension pulmonaire a été suspectée sur l'ETT selon les recommandations de l'ERS 2015 (13).

◆ Données biologiques:

Les taux d'hémoglobine, BNP et de pro-BNP avant fermeture et au cours du suivi ont été recueillis.

◆ Données de cathétérisme:

Les données de cathétérisme avant et après la fermeture percutanée de la CIA sont également recueillies.

Le statut pulmonaire de base était évalué par cathétérisme cardiaque droit complet dit « At baseline ». Ce cathétérisme devait être effectué avant la fermeture de la CIA et l'introduction de tout traitement spécifique (TMS) agissant sur la pression pulmonaire. La RVP était mesurée par la méthode de Fick, en l'absence d'apport d'oxygène.

Cathétérisme hémodynamique avec mesure de RVP selon la méthode de Fick (17)

Tous les cathétérismes avec mesure des RVP selon la méthode de Fick étaient réalisés selon une méthode standardisée, chez des patients stables sur le plan hémodynamique et respirant spontanément sans apport d'oxygène et sous anesthésie locale.

L'approche veineuse se faisait par voie fémorale. Le niveau de référence était fixé au 3/5^{ème} de la partie antérieure de la paroi thoracique.

Tout d'abord, les pressions sont enregistrées dans les chambres cardiaque et les vaisseaux à l'aide d'un cathéter rempli de liquide, tel qu'un cathéter de pression à ballonnet à orifice terminal (Arrow International Inc., Reading, PA) ou un cathéter à usage multiple. Les pressions ont été moyennées sur plusieurs cycles respiratoires.

La consommation d'oxygène (VO₂) a été mesurée à l'aide d'un calorimètre indirect avec collecte des gaz expirés dans une hotte (Deltatrac II TM, Datex, Helsinki, Finlande de 1994 à 2012 et Quark RMR® Cosmed Rome, Italie, depuis 2012). Une canopée avec un trou inspiratoire et un trou expiratoire est placée sur la tête du patient et scellée soigneusement avec une fine pellicule plastique pour éviter la perte de gaz expiré. Un étalonnage du gaz est effectué avant chaque mesure. Une période de stabilisation minimale de 5 minutes est accordée avant que le gaz ne soit échantillonné pour analyse. La VO₂ est mesurée à intervalle d'une minute pendant au moins 10 minutes et la moyenne a été calculée à l'état d'équilibre.

Les échantillons de sang pour les mesures de la saturation en O₂ sont obtenus au milieu de la période de mesure de la VO₂, à partir de la VCS, du tronc pulmonaire, et lorsque cela était possible dans une veine pulmonaire. Les échantillons de sang sont analysés immédiatement à l'aide d'un analyseur à gaz du sang disponible dans la salle de cathétérisme (ABL80 FLEXCO-OX, Radiometer Copenhague, Danemark). Lorsque la mesure de la saturation dans la veine pulmonaire n'était pas possible, une valeur de 98% était retenue.

Au total, les données mesurées sont : la pression auriculaire droite (POD), la pression auriculaire gauche (POG), les pressions pulmonaires systoliques, diastoliques et moyennes (PAPs, PAPd et PAPm), les saturations dans la VCS (Sat VCS), le tronc pulmonaire (Sat AP), la veine pulmonaire (Sat VP), la saturation de l'artère périphérique pulsée par un saturomètre (Sat Ao) et la consommation d'oxygène (VO2).

Le contenu total en O2 du sang a été calculé à partir de la concentration effective d'hémoglobine et de la saturation en O2, en supposant une capacité de liaison de l'hémoglobine à l'O2 de 1.39ml/g. La fraction d'O2 dissoute a été ignorée.

Ces données sont utilisées pour calculer le débit sanguin pulmonaire et systémique en appliquant la méthode de Fick.

$VO_2 = \text{débit cardiaque} * 1.39 * Hb * (\text{Contenu artériel en O}_2 - \text{Contenu veineux en O}_2)$

Le rapport Qp/Qs est calculé.

$Qp/Qs = (\text{Sat Ao} - \text{Sat VCS}) / (\text{Sat VP} - \text{Sat Ap})$

Le gradient de pression trans-pulmonaire est défini comme : $GTP = PAPm - POG$

La résistance vasculaire pulmonaire est calculée : $RVP = GTP / Qp$

Séparation en 2 groupes des patients de la cohorte en fonction de leur niveau de

RVP.

En fonction du niveau de RVP, deux groupes de patients ont été constitués :

Groupe 1 : élévation modérée de la RVP ($3 \leq RVP < 5$ UW)

Groupe 2 : élévation sévère de la RVP (≥ 5 UW)

Le niveau de RVP pour la réalisation des deux groupes est basé sur les limites données pour les indications de fermeture de CIA dans les recommandations de la Société Européennes de Cardiologie (6).

Après la fermeture, la mesure du RVP pouvait être effectuée par la méthode de thermodilution ou la méthode de Fick du fait de l'absence de shunt. L'évaluation par ce qu'on appelle le "cathétérisme à 1 an" pouvait être effectuée entre 5 mois et 2 ans après

la fermeture percutanée. Le cathétérisme à long terme était basé sur les données du dernier cathétérisme en date.

Toutes les données du cathétérisme ont été recueillies : pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd), Qp/Qs, résistance vasculaire pulmonaire (RVP), résistance vasculaire pulmonaire indexée (RVP i), saturations des veines pulmonaires et de la veine cave supérieure, saturations aortiques et pulmonaires. Les pressions, saturations, débits, résistances vasculaires, résistances vasculaires pulmonaires indexées sont respectivement exprimés en millimètre de mercure (mmHg), en pourcentage (%), en litre par minute (L/min) en unités Wood (UW) et en unités Wood multipliées par la surface corporelle en mètres carrés ($WU.m^2$).

5. Analyses statistiques

Tous les sujets inclus étaient décrits dans la population de base. Les données étaient rapportées sous forme de moyenne \pm écart-type pour les données de distribution Normale et sous forme de médiane (minimum ; maximum) dans les autres cas. Le test de Shapiro-wilk a été utilisé pour tester la normalité. Les variables discrètes étaient exprimées en nombre absolu et fréquence (pourcentage).

Les tests statistiques utilisés étaient le test du χ^2 de Pearson, le test de Kruskal- Wallis, le test ANOVA et le test de Wilcoxon pour l'identification des différences entre les trois groupes selon la nature de la variable et sa distribution. Nous avons analysé les facteurs prédictifs de persistance d'HTAP à 1 an par une analyse descriptive. En raison du faible nombre de patients, une régression logistique n'a pas pu être réalisée.

Une valeur p inférieure à 5 % était considérée comme statistiquement significative. Toutes les valeurs p rapportées sont bilatérales. Toutes les analyses et illustrations statistiques ont été réalisées sous le logiciel R (v3.5.1).

6. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la présence d'une HTAP lors du suivi à un an, définie soit par la présence d'un traitement spécifique anti HTAP soit par l'association d'une PAPm > 20 mmHg, d'une RVP \geq 3 UW et d'une POG \leq 15 mmHg (18).

7. Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires sont la présence d'une HTAP à long terme et la survie.

8. Série de cas

L'étude de cohorte se poursuit par une analyse descriptive des patients de la cohorte et des patients pour lesquels un cathétérisme hémodynamique complet «at baseline » n'était pas disponible.

9. Autorisations légales

L'étude a été menée en conformité avec le protocole des bonnes pratiques cliniques et les principes de la Déclaration d'Helsinki. Elle a été approuvée par le Comité national d'éthique (CPP 20/24, SI 20.02.26.53909. Identification du numéro : IDRCB 2019-A02691-56). La non-opposition a été obtenue de tous les participants ou de leurs parents ou tuteurs légaux pour les mineurs.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population.

◆ Population incluse

Au total, 2047 patients ont eu une fermeture percutanée de CIA OS, consécutivement et effective, entre le 18 mai 1998 et le 3 juin 2020.

Nous avons exclu les patients présentant une HTP du groupe 2 et présentant une POG > 15 mmHg.

Vingt-cinq patients ont été identifiés comme ayant une HTAP définie par PAPm > 20 mmHg, une RVP \geq 3 UW et une POG \leq 15 mmHg et une CIA fermée par cathétérisme.

Parmi les patients éligibles à l'inclusion, 21 patients présentaient une évaluation hémodynamique complète en l'absence de traitement spécifique de l'HTAP avant fermeture de la CIA.

Parmi eux, nous avons exclu les patients avec HTP d'origine mixte :

Quatre patients avec HTP des classes 3 et 4 de la Classification de l'Hypertension Pulmonaire, car l'évolution de l'HTAP pouvait être liée à leur maladie associée.

- Trois patients ayant une HTP en lien avec une maladie respiratoire chronique (groupe 3 de la classification de l'HTP). Un patient avait comme antécédent une pneumectomie suite à un polytraumatisme ; un autre avait une insuffisance respiratoire chronique sur des lésions emphysémateuses et le dernier avait une BPCO.
- Un patient ayant une HTP dans un contexte d'embolie pulmonaire (groupe 4 de la classification de l'HTP)

La population de l'étude était représentée par 17 patients ayant une HTAP, confirmée par un cathétérisme hémodynamique complet avec mesure de la RVP par méthode de Fick.

Le groupe 1, que nous avons défini par une RVP entre 3 et 5 UW comprend 7 patients.

Le groupe 2, que nous avons défini par une RVP \geq 5 UW comprend 10 patients.

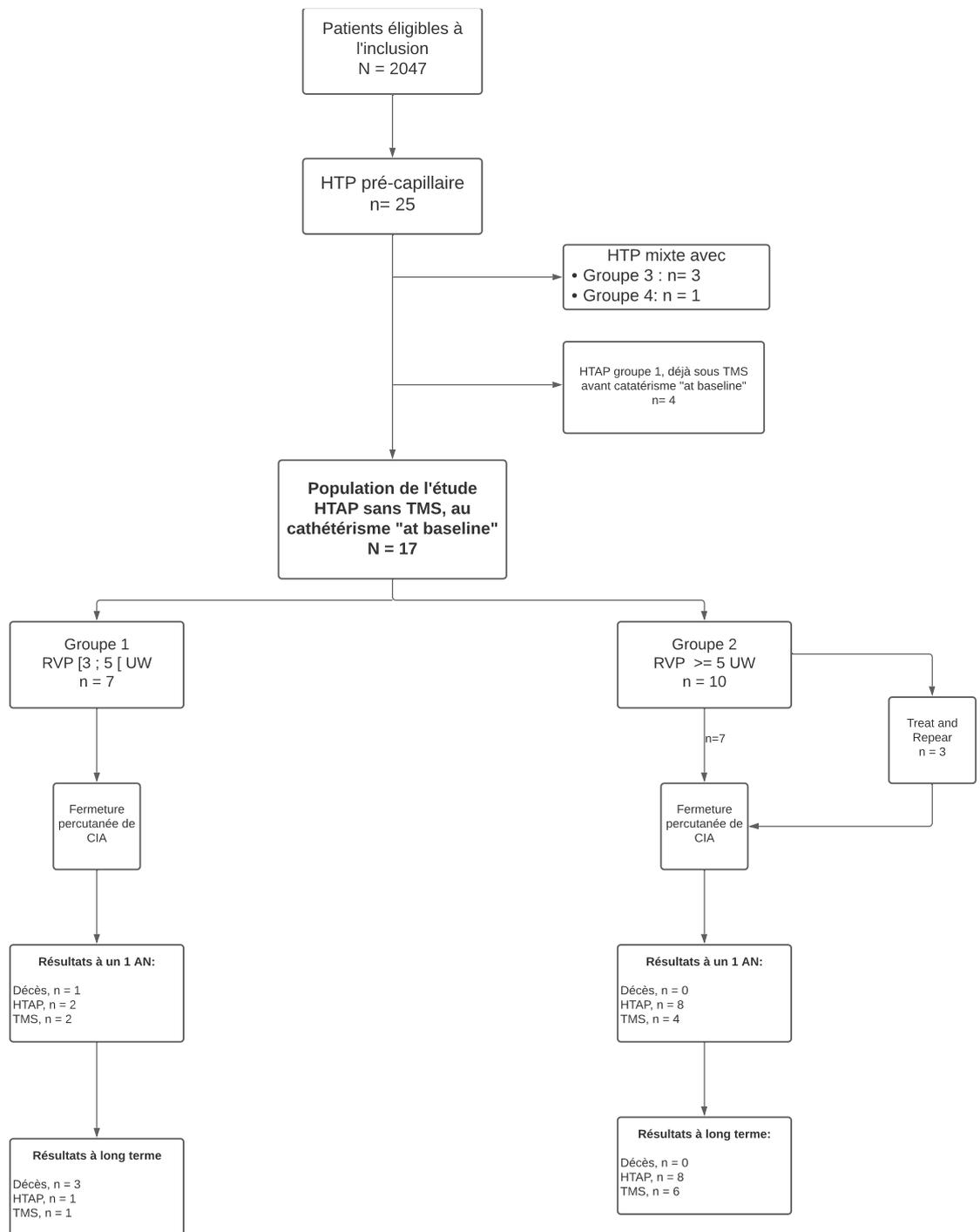


Figure 1- Flow chart

◆ Caractéristiques de base

Les caractéristiques cliniques, échocardiographiques et hémodynamiques ainsi que les procédures de fermeture sont représentées dans les Tableau 1 et 2.

- Le groupe 1, comprenant 7 patients, présentait une PAPm médiane de 34 (26 à 51) mmHg et une RVP médiane de 4.2 (3.5 à 4.6) UW.
- Le groupe 2, représenté par 10 patients, avait une PAPm médiane de 46 (30 à 51) mmHg et une RVP médiane de 6.3 (5.2 à 10.1) UW.

Tous les patients de la cohorte étaient dyspnéiques, sans différence significative concernant la gravité de la dyspnée (évaluée par l'échelle NYHA et la distance parcourue au test de marche de 6 minutes).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la taille de la CIA (évaluée par imagerie et mesurée lors de la procédure de fermeture percutanée). Les CIA ne semblaient pas plus évoluées, « vieilles », dans le groupe 2 comme l'atteste l'absence de différence de répartition de l'incidence des complications de type troubles du rythme supraventriculaire et insuffisance cardiaque.

L'âge moyen à la fermeture semblait plus bas dans le groupe 2 (40 ans versus 48 ans) sans différence significative. La CIA était dans 58.9% des cas découverte lors d'un bilan de dyspnée avec HTAP. Pour deux patients, la CIA avait été découverte au cours d'une grossesse.

Les femmes représentent la majorité de la cohorte (88.2%). Le groupe 2 était uniquement représenté par des femmes et le groupe 1 comprenait seulement deux hommes.

Deux patients du groupe 2 présentaient des anomalies génétiques. L'un présentait un syndrome d'Adams-Oliver et l'autre, une mutation BMPR2. Le syndrome d'Adams-Oliver

est une affection rare, caractérisée par une sclérose hépato-portale, une aplasie cutanée, des anomalies des membres, un possible déficit intellectuel, des troubles ophtalmiques et des malformations cardiaques.

Quatre patients présentaient des comorbidités supplémentaires : cirrhose et hypertension portale compliquée de varices œsophagiennes de grade III (dans le cadre du syndrome d'Adams-Oliver), une sclérose en plaque, une infection au VIH et une sclérodermie.

Un patient du groupe 1 présentait un antécédent familial : une sœur atteinte d'HTAP idiopathique, réactive sous monoxyde d'azote et traitée par inhibiteur calcique.

Un patient du groupe 2 présentait des antécédents familiaux : sa sœur était décédée d'une HTAP idiopathique et deux nièces étaient atteintes de cardiopathies congénitales (communication atrio-ventriculaire, CAV et communication interventriculaire, CIV et sténose aortique).

Variable	Groupe 1 RVP [3 ; 5[UW (N=7)	Groupe 2 RVP ≥5 UW (N=10)	Total (N=17)	p-value
Données cliniques				
Age à la fermeture	48 ± 14.5	40 ± 19	43 ± 17	0.34
Sexe féminin	5 (71.4)	10 (100.0)	15 (88.2)	0.154
HTA	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	0.154
Maladie athéromateuse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Insuffisance cardiaque	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)	
Tabagisme (actif et passif)	2 (28.6)	4 (40.0)	6 (35.3)	
Tabagisme actif	2	2	4	
Trouble du rythme supraventriculaire	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.9)	
Autre	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (23.5)	0.103
Anomalie génétique	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (11.8)	0.485
ATCD familial de cardiopathie	0 (0.0)	1(10.0)	1 (5.9)	
Autre antécédent familial	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)	
Age a la découverte	40 (17 ; 68)	34 (4 ; 54)	36 (4 ; 68)	0.408
Mode de découverte				
Grossesse	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	0.154
Souffle	3 (42.9)	1(10.0)	4 (23.5)	0.25
Trouble du rythme	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.9)	
Bilan de dyspnée- HTAP	3 (42.9)	7 (70.0)	10 (58.9)	0.350
Symptômes				
Dyspnée	7 (100.0)	9 (100.0) 1 MD	15 (100.0)	
Stade NYHA	(N=7)	(N=8), 2 MD	(N=15), 2 MD	0.658
- I	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (16.7)	
- II	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (30.0)	
- III	2 (28.6)	4 (50.0)	6 (40.0)	
- IV	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	
Distance (test de marche)	349 (212 ; 486) 5 MD	473 (340 ; 510) 4 MD	474 (212 ; 510) 9 MD	0.643
Hémoptysie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Evaluation ETT				
Taille CIA	26 (15 ; 35)	24 (17 ; 37)	25 (15 ; 37)	0.935
Déficit rebord	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (17.6)	
Dysfonction VD	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)	
Dysfonction VG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Dilatation cavités droites	7 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)	
Dilatation OG	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)	

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%) ; les données quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type ou médiane (min ; max)

Tableau 1- Caractéristiques cliniques des patients

Concernant les paramètres hémodynamiques de base :

- Nous avons distingué les patients en fonction de leur RVP de base. Les patients des deux groupes différaient donc significativement selon le niveau de RVP et de GTP (car le $GTP = RVP * Q_p$)
- Tous les patients avaient un shunt gauche droite uniquement. Le Q_p/Q_s médian était supérieur à 1.5 mais deux patients du groupe 1 et un patient du groupe 2 présentait un shunt limite ($Q_p/Q_s = 1.3$)
- Aucun patient ne présentait de désaturation confirmant l'absence de syndrome d'Eisenmenger dans la cohorte.
- Il n'y a pas de différence significative concernant l'index cardiaque ($Q_s i$) et la saturation dans la veine cave supérieure (Sat VCS). Le Q_{si} médian était de $2L/min/m^2$ et la Sat VCS médiane était de 63% ce qui classe les patients dans le score pronostic de « risque intermédiaire » selon l'ERS (13).
- Trois patients du groupe 2 ont suivi une stratégie de « Treat and Repair ». Ces trois patients étaient traités par monothérapie : deux d'entre eux avaient eu du Bosentan (antagoniste des récepteurs de l'endothéline, (ARE)) et un patient avait eu du Tadalafil (Inhibiteurs de la phosphodiesterases de type 5, (IPDE-5)).

Concernant, la procédure de fermeture percutanée des CIA :

- La PAPm mesurée avant fermeture semblait comparable à la PAPm de base dans le groupe 2.
- Pour les trois patients suivant une stratégie « Treat and Repair » (patient 12, patient 15 et patient 16 du Tableau 9) :
 - o Un patient présentait une diminution franche de la PAPm sous TMS : PAPm passant de 40 à 29 mmHg pour ce dernier vs PAPm à 48 passant à 44 mmHg et PAPm à 51 passant à 46 mmHg pour les deux autres.

- Pour deux d'entre eux, le TMS avait permis une diminution de la RVP en dessous de 5 UW : RVP à 5.8 et 5.7 UW passant à 4.4 UW pour ces deux patients et RVP à 7 passant à 6.6 UW pour le dernier.
- Pour 5 patients, la procédure s'est déroulée sous anesthésie générale et guidage par ETO. Pour 11 patients, la procédure s'est réalisée sous anesthésie locale et guidage par ETT et un patient avait été sous hypnose seule. De 1998 à environ 2006, la fermeture percutanée se déroulait sous ETO et anesthésie générale, puis la technique a évolué et l'anesthésie est devenue locale, avec simple guidage par ETT
- La fermeture s'est déroulée sans complication sévère. Un patient a présenté un épisode transitoire de fibrillation atriale au cours de la procédure.
- Le temps d'hospitalisation médian était de 2 jours.

Variable	Groupe 1 RVP [3 ; 5[UW (N=7)	Groupe 2 RVP≥5 UW (N=10)	Total (N=17)	p-value
Cathétérisme de base				
PAPs	58 (36 ; 84)	70 (45 ; 94)	62 (36 ; 94)	0.204
PAPd	19 (17 ; 30)	26 (16 ; 35)	23 (16 ; 35)	0.152
PAPm	34 (26 ; 51)	46 (30 ; 51)	38 (26 ; 51)	0.063
POG	5 (1 ; 15)	5 (2 ; 14)	5 (1 ; 15)	0.873
GTP	28 (19 ; 49)	42 (19 ; 48)	32 (19 ; 49)	0.001
POD	4 (1 ; 13)	4 (2 ; 12)	4 (1 ; 13)	0.683
RVP	4.2 (3.5 ; 4.6)	6.3 (5.2 ; 9.1)	5.7 (3.5 ; 9.1)	0.0007
RVPI	6.6 (5.3 ; 9.6)	9.8 (5.8 ; 14.4)	8.7 (5.3 ; 14.4)	0.057
Qs	3.3 (2.2 ; 4.9)	3.3 (1.9 ; 8.2)	3.3(1.9 ; 8.2)	0.494
Qsi	2 (1.4 ; 2.9)	2.3 (1.3 ; 4.6)	2 (1.3 ; 4.6)	0.562
Qp	7.3 (3.6 ; 10)	6 (2.7 ; 10.1)	6.9 (2.7 ; 10.1)	0.482
Qpi	4.4 (2.6 ; 5.8)	3.8 (2.6;6)	4.1 (2.6 ; 6)	0.749
Qp/Qs	2.2 (1.3 ; 3)	2 (1.3 ; 2.6)	2(1.3 ; 3)	0.6
Sat Ao	96 (96 ; 99)	96 (92 ; 98)	96 (92 ; 99)	0.346
Sat AP	81 (77 ; 86)	80 (76 ; 83)	81 (76 ; 86)	0.321
SatVCS	62 (60 ; 75)	64 (56 ; 77)	63(56 ; 77)	0.954
Procédure de fermeture				
Stratégie "Treat and Repair"	0	3	3	
Monothérapie	-	3	3	
Bithérapie	-	-	-	
PAPm	30 (20 ; 51)	44 (27 ; 51)	37 (20 ; 51)	0.156
POG	5 (1 ; 15)	6 (2 ; 8)	5 (1 ; 15)	0.961
Sat AP	84 (72 ; 96)	80 (72 ; 81)	80 (72 ; 96)	0.302
Taille CIA au sizing (mm)	30 (20 ; 36)	28 (13 ; 40)	28 (13 ; 40)	0.952
Taille prothèse n°1 (mm)	28 (22 ; 36)	30 (12 ; 40)	28 (12 ; 40)	0.556
Patient avec 2 prothèses	2 (28.6)	1 (10.0)	3 (17.6)	0.537
Complications pendant procédure	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.8)	
Passage en FA	-	1	-	
Complications sévères pendant hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Temps de fluoroscopie (min)	18.1 (8.1 ; 19.5)	9.4 (5.7 ; 13.4)	10.1 (5.7 ; 19.5)	0.393
Durée d'hospitalisation (jours)	2 (2 ; 3)	2 (2 ; 4)	2 (2 ; 4)	

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%) ; les données quantitatives sont exprimées en médiane (min ; max)

Tableau 2- Cathétérisme de base et description de la procédure de fermeture de la CIA

2. Résultats à un an de la fermeture percutanée de CIA

Dans le tableau 3, représentant l'évolution de la cohorte à un an, on observe que :

- Deux patients du groupe 1 (mais aucun patient du groupe 2) sont perdus de vu, soit 11.8% de perdus de vu au total. Ces patients ne sont pas inscrits dans le registre national de décès de l'Insee.
- Un patient, du groupe 1, est décédé de cause extracardiaque (cancer pulmonaire), 359 jours après la fermeture de CIA.

- Deux patients du groupe 1 présentait une HTAP et étaient traités médicalement (traitement introduit après la procédure de fermeture) : l'un par ARE et l'autre par IPDE-5.
- Aucun patient du groupe 2 n'est décédé. Huit patients du groupe 2 présentaient toujours une HTAP et 4 d'entre eux étaient traités (3 sous monothérapie et 1 patient sous bithérapie).
- La diminution, à un an de la fermeture, de la PAPm, du GTP et de la RVP était significative (Δ PAPm -16 (-2 à -28) mmHg, $p= 0.004$; Δ GTP -22 (-4 à -32) mmHg, $p= 0.002$ et Δ RVP -2 (-3.7 à +1.1) UW, $p= 0.014$).
- Tous les patients (au nombre de 3), ayant nécessité une stratégie « Treat and Repair », avaient de l'HTAP à un an et étaient traités (un patient sous bithérapie et deux patients sous monothérapie).
- Il n'y a pas de différence significative concernant la sévérité de la dyspnée entre les 2 groupes. On observe une amélioration du grade NYHA dans les deux groupes : il ne reste plus que 20.0% de la cohorte en classe NYHA III versus 53.3% de la cohorte qui était en grade NYHA III-IV avant fermeture.

Variable	Groupe 1 RVP [3 ; 5[UW (N=7)	Groupe 2 RVP ≥5 UW (N=10)	Total (N=17)	p-value
Décès	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	
Absence d'HTAP	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (20.0)	
Délai entre fermeture et contrôle à 1A (jours)	342 (192 ; 466)	380 (175 ; 482)	360 (175 ; 482)	0.825
NYHA	(N=3), 4 MD	(N=7), 3 MD	(N=10), 6 MD	0.332
- I	1 (33.3)	4 (57.1)	5(50.0)	
- II	2 (66.7)	1 (14.3)	3(30.0)	
- III	0	2 (28.6)	2(20.0)	
- IV	0	0	0	
Distance parcourue au test de marche (m)	488 (400 ; 575) 5 MD	405 (313 ; 520) 7 MD	405 (313 ; 575)	0.800
TMS	n= 2	n=4	n = 6	
- Monothérapie	2	3	5	
- Bithérapie	0	1	1	
ARE	1	3	4	
IPDE-5	1	2	3	
Données de cathétérisme	n=2	n = 9		
PAPs	-	35 (29 ; 47)		
PAPm	22 ; 49	24 (21 ; 36)		
Δ PAPm *	2 ; 12	-18 (-11 ; -29)	-16 (-2 ; -28)	0.004
POG	8 ; 8	7 (3 ; 15)		
GTP	41 ; 14	19 (15 ; 25)		
Δ GTP **	8 ; 15	-23 (-4 ; -32)	-22 (-4 ; -32)	0.002
POD	2 ; 6	3 (0 ; 7)		
RVP	5.7 ; 4.2	3.7 (2.5 ; 5.4)		
Δ RVP ***	(-0.3) ; (- 1.1)	-2.4 (-0.1 ; -3.7)	-2 (-3.7 ; +1.1)	0.014
RVPi	7.1	8 (4.2 ; 9.8)		
Qs	-	4.3 (2.1 ; 7.4)		
Qsi	-	2.6 (1.9 ; 4.2)		
Sat VCS	-	70 (64 ; 74)		
Sat Ao	-	99 (96 ; 100)		
Sat AP	-	73 (68 ; 78)		

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%) ; les données quantitatives sont exprimées en médiane (min ; max)

TMS : traitement médical spécifique

ARE : Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

IPDE-5 : Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

* : Δ PAPm = PAPm (cathétérisme à un an) - PAPm (cathétérisme de base)

** : Δ GTP = GTP (cathétérisme à un an) - GTP (cathétérisme de base)

*** Δ RVP = RVP (cathétérisme à un an) - RVP (cathétérisme de base)

Tableau 3- Résultats à un an de la fermeture de la CIA

Le Tableau 4 représente l'analyse descriptive des patients avec et sans HTAP, un an après la fermeture de la CIA. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients pour les variables suivantes : l'appartenance au groupe 2 ou 3, sexe féminin, l'âge au diagnostic (0.909), l'âge à la fermeture (0.076), le stade NYHA de base (0.545), l'insuffisance cardiaque (0.231) et la présence de TSV, la présence de comorbidités

associées (0.497), la taille de la CIA (0.706), la PAPm (0.269), le GTP (0.305), la RVP (0.554) et le RVPi (0.6) avant fermeture de shunt.

Variables	Absence d'HTAP (N=3)	HTAP (N=10)	Total (N=13)	p-value
Données cliniques				
Groupe 2	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (23.1)	
Groupe 3	2 (66.7)	8 (80.0)	10 (76.9)	
Sexe féminin	3 (100.0)	10 (100.0)		
IMC (kg/m ²)	28 (25 ; 29)	22 (13 ; 24)	22.2 (13 ; 29)	0.015
Insuffisance cardiaque	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (7.8)	0.231
Trouble du rythme supraventriculaire	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (7.8)	
Tabagisme (actif et passif)	1 (33.3)	4 (40.0)	6 (46.2)	
Autre antécédent	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (30.1)	0.497
Anomalie génétique	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (15.4)	
Antécédent familial	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (7.8)	
Age à la découverte de la CIA (années)	41 (14 ; 68)	34 (4 ; 54)	37 (4 ; 68)	0.909
Age à la fermeture de la CIA (années)	67 (35 ; 71)	34 (4 ; 55)	36 (4 ; 71)	0.076
Stade NYHA	(N=2), 1 MD	(N=9), 1 MD	(N=11), 2 MD	0.545
I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
II	0 (0.0)	5 (55.6)	5 (45.5)	
III	2 (100.0)	3 (33.3)	5 (45.5)	
IV	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.0)	
Données d'imagerie				
Taille CIA	24 (21 ; 26)	28 (17 ; 37)	25 (17 ; 37)	0.643
Dysfonction VD	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (7.8)	
Dilatation OG	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (7.8)	0.231
Données de cathétérisme de base				
Taille CIA au sizing (mm)	28 (28 ; 30)	28 (13 ; 40)	28 (13 ; 40)	0.706
PAPm	33 (29 ; 50)	46 (30 ; 51)	46 (29 ; 51)	0.269
POG	7 (2 ; 14)	5 (2 ; 7)	5 (2 ; 14)	0.510
GTP	22 (19 ; 48)	42 (25 ; 49)	42 (19 ; 49)	0.305
Sat AP	79 (79 ; 83)	81 (76 ; 85)	81 (76 ; 85)	
Sat VCS	68 (60 ; 69)	62 (56 ; 77)	63 (56 ; 77)	0.305
Sat Ao	96 (96 ; 96)	97 (92 ; 98)	96 (92 ; 99)	0.834
RVPi	9.4 (6.7 ; 12.1)	9.6 (5.8 ; 14.4)	9.6 (5.8 ; 14.4)	0.6
RVP	6 (4.2 ; 6.2)	6.1 (3.9 ; 9.1)	6.2 (3.9 ; 9.1)	0.554
Qp/Qs	2.1 (1.6 ; 2.4)	2.1 (1.3 ; 3)	2.1 (1.3 ; 3)	

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%) ; les données quantitatives sont exprimées en médiane (min ; max)

Tableau 4- Comparaison des patients avec et sans HTAP, un après la fermeture

3. Résultats à long terme de la fermeture percutanée de la CIA.

Le Tableau 5 représente l'évolution de la cohorte à long terme après la fermeture percutanée de CIA.

On note que :

- Deux décès supplémentaires sont survenus dans le groupe 1 : l'un, est décédé à 60 ans, 9 ans après la fermeture de la CIA, d'une insuffisance cardiaque avec HTAP sous bithérapie. L'autre patient est décédé, 10 après la fermeture de la CIA, de cause extracardiaque (cancer du pancréas).
- Le délai entre la fermeture et la date des dernières nouvelles est longue : 7 ans dans le groupe 2 et 3 ans dans le groupe 1.
- Dans le groupe 1, il n'y avait plus qu'un seul patient atteint d'HTAP, qui est malheureusement décédé et dont on a parlé plus haut. Dans le groupe 2, 8 patients présentaient une HTAP et 6 d'entre eux étaient traités (2 par monothérapie et 4 par bithérapie).
- A long terme après la fermeture de la CIA, les niveaux de PAPm, de GTP et de RVP étaient toujours significativement abaissés par rapport à l'état de base (Δ PAPm -18 (-32 à +24) mmHg, $p= 0.045$; Δ GTP -18 (-32 à +13) mmHg, $p= 0.011$ et Δ RVP 2.2 (-4.4 à +0.3) UW, $p= 0.009$).
- L'amélioration de la NYHA se poursuivait avec aucun patient en stade NYHA IV et 9.1% en stade III, sans différence significative entre les deux groupes.
- Les patients semblent, dans l'ensemble, en stade pronostic de « risque faible » au vu de l'index cardiaque médian (3.2L/min/m²) et de Sat VCS (71%).

Variable	Groupe 1 RVP [3 ; 5[UW (N=7)	Groupe 2 RVP ≥5 UW (N=10)	Total (N=17)	p-value
Décès	3 (42.9)	0	3 (17.6)	0.051
Délai entre fermeture et contrôle à 1A (années)	3.1	7.1	5.6	0.147
NYHA	(N=4), 3 MD	(N=7), 2 MD	(N=11), 5 MD	0.060
- I	4 (100.0)	2 (28.6)	6 (54.6)	
- II	0	4 (57.1)	4 (36.4)	
- III	0	1 (14.3)	1 (9.1)	
- IV	0	0	0	
Absence d'HTAP	4 (80.0) 2MD	2 (20.0)	6 (35.3)	0.089
TMS	n=1	n = 6	n= 7	1.000
- Monothérapie	0	2	2 (28.6)	
- Bithérapie	1	4	5 (71.4)	
ARE	1	5	6	
IPDE-5	1	5	6	
Données de cathétérisme	n =1	n = 10		
PAPs	30	41 (25 ; 65)	40 (25 ; 65)	0.444
PAPm	21	28 (18 ; 54)	26 (18 ; 54)	0.363
Δ PAPm *	13	-18 (-32 ; +24)	-18 (-32 ; +24)	0.045
POG	8	10 (2 ; 16)	8 (2 ; 16)	
GTP	13	19 (12 ; 38)	18 (12 ; 38)	0.267
Δ GTP **	16	-18 (-32 ; +13)	- 18 (-32 ; +13)	0.011
POD	5	5 (0 ; 9)	5 (0 ; 9)	
RVPI	4.6	9.1 (3 ; 11.8)	7 (3 ; 11.8)	0.5
RVP	2.8	4.6 (1.8 ; 6.5)	4.4 (1.8 ; 6.5)	0.632
Δ RVP ***	1.1	-2.3 (-4.4 ; +0.3)	-2.2 (-4.4 ; +0.3)	0.009
Qs	4.6	5.8 (2 ; 8.1)	5.6 (2 ; 8.1)	0.874
Qsi	2.8	3.2 (1.9 ; 4.7)	3 (1.9 ; 4.7)	0.727
Sat VCS	67	71 (60 ; 78)	68 (60 ; 78)	0.433
Sat Ao	99	97 (91 ; 100)	97 (91 ; 100)	0.449
Sat AP	75	75 (66 ; 78)	75 (66 ; 78)	0.449

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%); les données quantitatives sont exprimées en médiane (min ; max)

TMS : traitement médical spécifique

ARE : Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

IPDE-5 : Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

* : Δ PAPm = PAPm (cathétérisme à long terme) - PAPm (cathétérisme de base)

** : Δ GTP = GTP (cathétérisme à long terme) - GTP (cathétérisme de base)

*** Δ RVP = RVP (cathétérisme à long terme) - RVP (cathétérisme de base)

Tableau 5- Résultats de la fermeture de CIA, à long terme

Le Tableau 6 représente l'analyse descriptive des patients avec et sans HTAP, à distance de la fermeture de la CIA.

Nous ne trouvons pas de façon significative de facteurs prédictifs d'HTAP à long terme après fermeture percutanée de CIA.

Néanmoins, les patients du groupe 2, de RVP plus élevée de base semble être plus souvent atteints d'HTAP après fermeture du shunt que les patients du groupe 1, de RVP plus basse (6.3 UW vs 4.6 UW, $p = 0.059$).

Les patients présentant de l'HTAP sont représentés uniquement par des femmes et 33% des patientes sont des fumeuses ou anciennes fumeuses.

Les patients ayant de l'HTAP à long terme semblaient plus sévèrement dyspnéique au départ avec 62.5% d'entre eux, en stade III-IV (versus 40.0% dans le groupe sans HTAP). Leur CIA semblait être découverte et fermée un peu plus tardivement, sans différence significative.

La taille de leur CIA n'était pas significativement différente de celle des patients sans HTAP.

Les trois patients du groupe 2, traités selon la stratégie « Treat and Repear » présentaient tous de l'HTAP à long terme.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients, avec et sans HTAP à long terme, concernant l'importance de la diminution de la PAPm, du GTP et de la RVP à un an de la fermeture de la CIA.

Variable	Absence d'HTAP (N=6)	HTAP (N=9)	Total (N=15)	p-value
Données cliniques				
Groupe 2	4 (66.7)	1 (11.1)	5 (33.3)	0.089
Groupe 3	2 (33.3)	8 (88.9)	10 (66.7)	
Sexe féminin	5 (83.3)	9 (100.0)	14 (93.3)	0.4
IMC (Kg/m2)	28 (25 ; 29)	22 (13 ; 25)	23 (13 ; 29)	0.013
Insuffisance cardiaque	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)	
Trouble du rythme supraventriculaire	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)	
Tabagisme (actif et passif)	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)	0.622
Autre antécédent	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)	0.103
Anomalie génétique	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)	0.486
Antécédent familial	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)	
Age à la découverte de la CIA	33 (14 ; 68)	41 (4 ; 54)	37 (4 ; 68)	0.699
Age à la fermeture de la CIA	37 (32 ; 71)	41 (4 ; 55)	41 (4 ; 71)	0.555
Dyspnée-stade NYHA	(N=5), 1 MD	(N=8), 1 MD	(N=11), 2 MD	0.845
- I	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
- II	2 (40.0)	3 (37.5)	5 (45.5)	
- III	2 (40.0)	3 (37.5)	4 (36.4)	
- IV	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (18.2)	
Stratégie "Treat and Repair"	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)	0.229
Données d'imagerie				
Taille CIA (mm)	24 (15 ; 35)	25 (17 ; 37)	25 (15 ; 37)	0.669
Dysfonction VD	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)	0.486
Dilatation OG	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	
Données de cathétérisme de base				
Taille CIA au sizing (mm)	30 (12 ; 40)	28 (22 ; 36)	28 (12 ; 40)	0.663
PAPm	36 (29 ; 51)	44 (30 ; 51)	40 (29 ; 51)	0.441
POG	6 (2 ; 14)	6 (3 ; 15)	6 (2 ; 15)	
GTP	29 (19 ; 49)	42 (19 ; 48)	38 (19 ; 49)	0.746
Sat AP	80 (79 ; 85)	78 (76 ; 83)	79 (76 ; 85)	0.192
Sat VCS	66 (60 ; 67)	61 (56 ; 77)	63 (56 ; 77)	0.352
Sat Ao	96 (96 ; 98)	96 (92 ; 98)	96 (92 ; 98)	0.739
RVPI	8.1 (6.6 ; 12.1)	9.7 (5.7 ; 14.4)	9.6 (5.7 ; 14.4)	0.897
RVP	4.6 (3.9 ; 6.2)	6.3 (4.2 ; 9.1)	5.8 (3.9 ; 9.1)	0.059
Qp/Qs	2.2 (1.3 ; 3)	2 (1.3 ; 2.6)	2 (1.3 ; 3)	0.385
Données de cathétérisme à un an de la fermeture				
Δ PAPm	-12 (-2 ; -29)	-18 (-12 ; -28)	-16 (-2 ; -29)	0.255
Δ GTP	-12 (-4 ; -32)	-23 (-16 ; -26)	-22 (-4 ; -32)	0.257
Δ RVP	-1.6 (-3.5 ; +0.3)	-2 (-0.1 ; -3.7)	-2 (-3.7 ; +0.3)	0.527

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage, n (%) ; les données quantitatives sont exprimées en médiane (min ; max)

* : Δ PAPm = PAPm (cathétérisme à un an) - PAPm (cathétérisme de base)

** : Δ GTP = GTP (cathétérisme à un an) - GTP (cathétérisme de base)

*** Δ RVP = RVP (cathétérisme à un an) - RVP (cathétérisme de base)

Tableau 6- Comparaison des patients avec et sans HTAP, à long terme

L'ensemble des figures suivantes illustre l'évolution dans le temps de la PAPm, du GTP et de la RVP.

A un an :

- Tous les patients présentent une diminution de la PAPm.
- Une patiente présente une augmentation de la RVP (patiente 5 dans la « Série de cas ») de 4.6 à 5.7 UW ; elle a pour antécédent familial une sœur atteinte d'HTAP idiopathique.

Une autre patiente (patiente 6) présente une stagnation de la RVP : 3.9 « at baseline » puis 4.2 UW. Elle n'a pas d'antécédent particulier.

Une autre patiente (patiente 14), présente une RVP stable à un an : 5.2 à 5.1 UW ; elle est atteinte du VIH.

A long terme :

- La majorité des patients continuent de baisser leur RVP et cinq patients la normalisent.
- Deux patientes (patiente 13 et 16) présentent une majoration de leur RVP par rapport à leur valeur « at baseline ». Ces deux patientes n'ont pas d'antécédent particulier et ont eu des fermetures tardives de CIA (53 et 55 ans).
- On observe une augmentation de la PAPm pour un patient, représentée par seulement deux points du fait l'absence de cathétérisme à un. Ce patient (patient 8) est atteint du syndrome d'Adams Oliver. Nous observons parallèlement une amélioration de la RVP dans le temps (9.1 « at baseline » et 4.7 UW de RVP à distance).

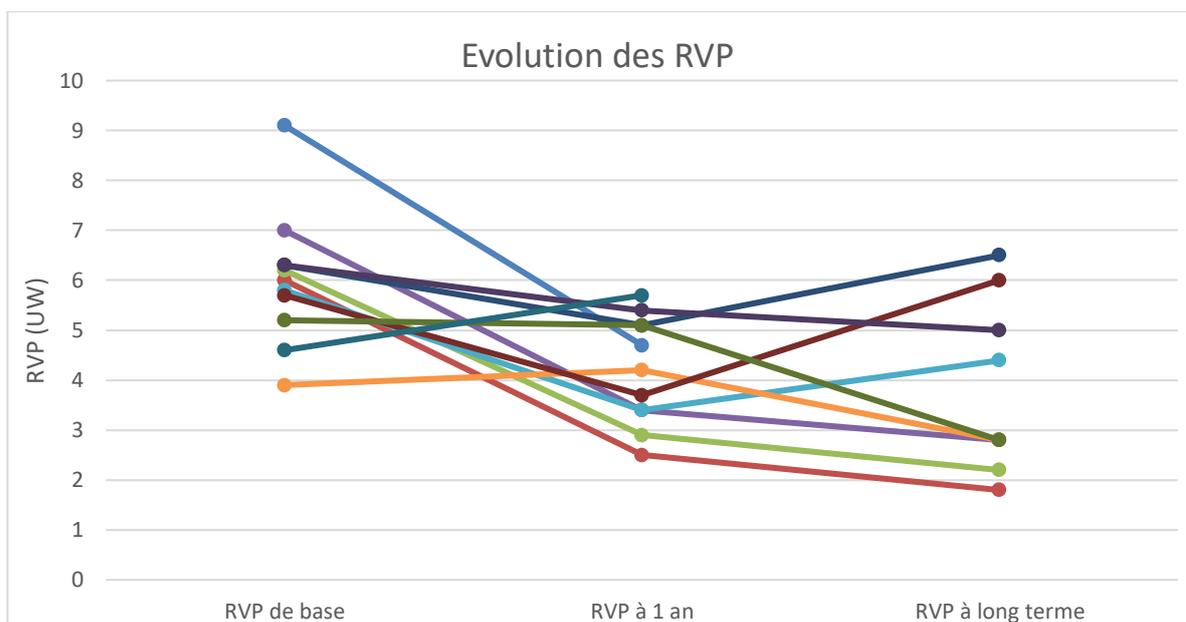
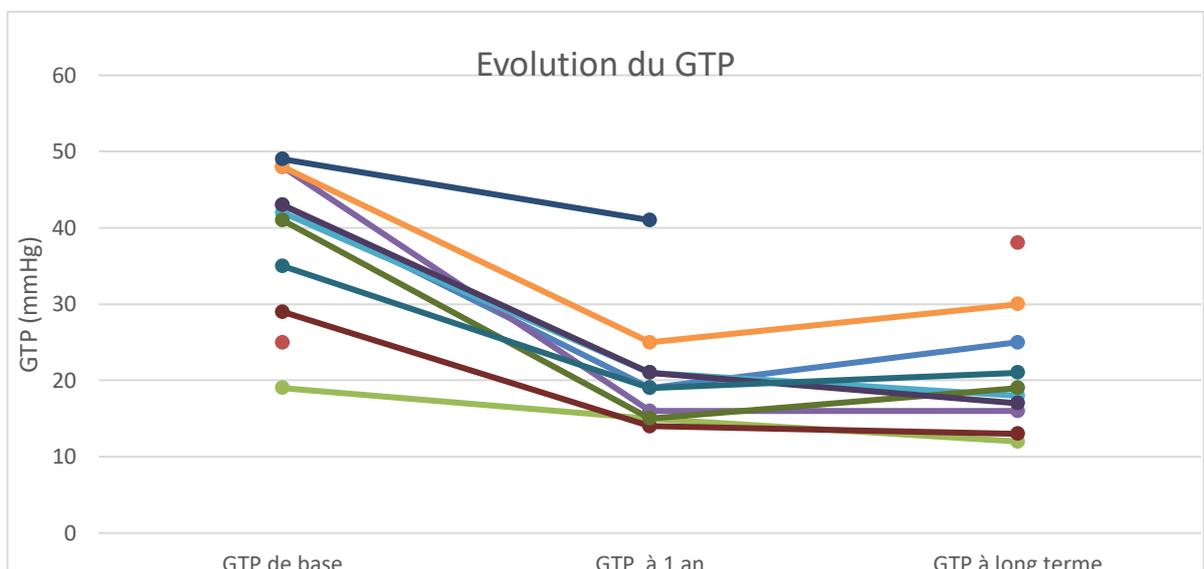
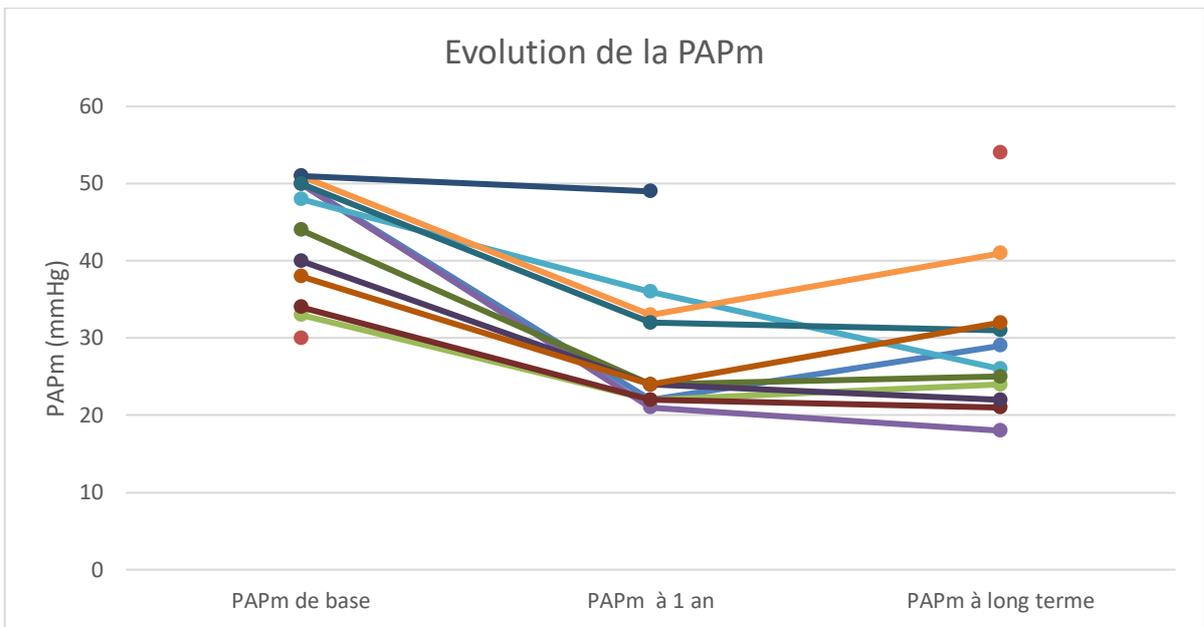


Figure 2- Évolution à court et à long terme, de la PAPm, de la RVP et du GTP, avant et après fermeture percutanée de CIA

Au total :

- Nous avons observé, dans l'ensemble, une diminution significative de la PAPm, du GTP et de la RVP, à un an de la fermeture de la CIA, qui perdure à long terme
- Nous nous proposons de réaliser une présentation des différents patients, à la forme d'un « case series » afin de mieux appréhender l'histoire clinique, hémodynamique et thérapeutique de chaque patient.

4. Etude de cas

Les tableaux 7 et 8 représentent succinctement l'évolution des patients des groupes 1 et 2 de la cohorte.

Le tableau 9 présentent les patients ayant eu une fermeture effective de CIA et qui ont présenté de l'HTAP. Pour ces patients, nous n'avions pas de cathétérisme hémodynamique complet de base.

Le tableau 10 représente l'évolution rapprochée par cathétérisme d'un patient traité selon la stratégie « Treat and Repair » et ayant eu une fermeture récente de CIA.

ATCD		Baseline	Procédure	1 AN après fermeture	Dernier KT
Patient 1	DNID		20.11.2006 (66A)		
		NYHA	I	-	-
		Traitement	0	-	-
		PAPm	26	-	-
		RVP	3.5	-	-
		Qp/Qs	1.8	-	-
Patient 2	HTA, IC, hypothyroïdie		06.09.2007 (50A)		
		NYHA	IV	-	
		Traitement	0	-	Décès de cause cardiaque-HTAP (Bosentan + Adcirca) Le 30.10.2016
		PAPm	34	-	
		RVP	4.2	-	
		Qp/Qs	1.3	-	
Patient 3	Tabagisme actif		08.11.2007 (40A)		
		NYHA	I	-	
		Traitement	0	-	Décès de cause extracardiaque (cancer du poumon) Le 2.11.2008
		PAPm	37	-	
		RVP	4.6	-	
		Qp/Qs	1.3	-	
Patient 4			01.12.2009 (67A)	11.06.2010	
		NYHA	III	II	
		Traitement	0	0	Décès de cause extracardiaque (cancer pancréas) Le 15.01.2020
		PAPm	29	-	
		RVP	4.2	-	
		Qp/Qs	2.4	-	
Patient 5	Tabagisme actif Sœur : HTAPi Découverte à 26 SA		17.06.2011 (32A)		
		NYHA	II	I	-
		Traitement	0	Bosentan	-
		PAPm	51	49	-
		RVP	4.6	5.7	-
		Qp/Qs	3	-	-
Patient 6	Découverte à 20 SA		20.11.2012 (34A)	29.10.2013	26.09.2016
		NYHA	II	II	I
		Traitement	0	Revatio	0
		PAPm	34	22	21
		RVP	3.9	4.2	2.8
		Qp/Qs	2.2	1	1
Patient 7			08.06.2016 (40A)		
		NYHA	III	-	-
		Traitement	0	-	-
		PAPm	29	-	-
		RVP	3.9	-	-
		Qp/Qs	2.9	-	-

Tableau 7- Groupe 1 : évolution clinique et hémodynamique

ATCD		Baseline	Procédure	1 AN après fermeture	Dernier KT	
Patient 8	Sd. d'Adams Oliver Hypertension portale		01.04.2003 (3 A)		11.04.2019	
		NYHA	-	-	II	
		Traitement	0	-	Ambrisentan+ Tadalafil	
		PAPm	30	-	54	
		RVP	9.1	-	4.7	
		Qp/Qs	1.3	-	-	
Patient 9	FA paroxystique		1.10.2003 (29A)		26.1.2011	
		NYHA	II	-	-	
		Traitement	0	0	0	
		PAPm	50	27	29	
		RVP	8.3	4.9	6.1	
		Qp/Qs	2	1	1	
Patient 10	IC		30.11.2005 (71A)		24.09.2007	
		NYHA	III	III	-	
		Traitement	0	0	0	
		PAPm	33	22	24	
		RVP	6	2.5	1.8	
		Qp/Qs	2.1	1.4	1	
Patient 11	Tabagisme		28.11.2005 (35A)		14.4.2008	
		NYHA	-	-	II	
		Traitement	0	0	0	
		PAPm	50	21	18	
		RVP	6.2	2.9	2.2	
		Qp/Qs	1.6	1	1	
Patient 12	Dyslipidémie Tabac sévère Sœur : décédée d'HTAP. 2 nièces : CAV, CIV- sténose Ao		29.11.2007	26.05.2008 (48A)	10.01.2018	
		NYHA	IV	III	II	III
		Traitement	0	Bosentan	Bosentan + Sildénafil	Bosentan + Sildénafil
		PAPm	48	44	36	26
		RVP	7	6.6	3.4	2.8
		Qp/Qs	2.1	2	-	-
Patient 13	Tabagisme actif		11.07.2016 (53A)		31.01.2018	
		NYHA	II	I	I	
		Traitement	0	0	0	
		PAPm	44	24	25	
		RVP	6.3	5.1	6.5	
		Qp/Qs	2	1	1	
Patient 14	VIH		16.01.2019 (34A)		11.01.2021	
		NYHA	III	III	II	
		Traitement	0	Bosentan	Sildénafil	
		PAPm	50	32	31	
		RVP	5.2	5.1	2.8	
		Qp/Qs	2.6	1	1	

ATCD		Baseline	Procédure	1 AN après fermeture	Dernier KT	
Patient 15	SEP		15.12.2009 (41A)		06.05.2015	
		NYHA	II	II	II	
		Traitement	0	Bosentan	Bosentan	Bosentan
		PAPm	51	46	38	41
		RVP	5.8	4.4	5.8	4.4
		Qp/Qs	-	1.6	-	
Patient 16	Tabagisme actif		17.01.2017(55A)	15.12.2017	08.01.2021	
		NYHA	III		I	II
		Traitement	0	Adcirca	Adcirca	Bosentan + Adcirca
		PAPm	40	29	24	22
		RVP	5.7	4.4	3.7	6
		Qp/Qs	-	1.7	-	
Patient 17	Mutation BMP2 Sclérodémie		14.02.2005	06.04.2005 (23A)	21.10.2016	
		NYHA	III			
		Traitement	-		-	Bosentan + Adcirca
		PAPm	38		24	32
		RVP	6.3		5.4	5
		Qp/Qs	2		1.1	

Tableau 8- Groupe 2 : évolution clinique et hémodynamique.

ATCD		Baseline	Procédure	1 AN après fermeture	Dernier KT	
Patient 18			28.10.2009	06.07.2011 (43A)	14.01.2019	
		NYHA	III	II	II	II
		Traitement	Flolan + Bosentan+ Revatio	Bosentan + Revatio	Bosentan + Revatio	Bosentan + Adcirca
		PAPm	39	39	36	28
		RVP	7.4	5.2	4.5	4.1
		Qp/Qs	2.3	1.9	-	
Patient 19	VHC chronique		07.03.2005 (45A)			
		NYHA	-	-		
		Traitement	-		Bosentan	Décès de cause extracardiaque le 03.04.2020
		PAPm	-	33	27	
		RVP	-	-	-	
		Qp/Qs	-	-		
Patient 20	Lupus congénital		26.09.2018 (6A)			
		NYHA	-	-	I	I
		Traitement	-	Nifédipine+ Revatio	Bosentan + Revatio	Bosentan + Revatio
		PAPm	-	21	32	-
		RVP	-	3.8	3.3	-
		Qp/Qs	-	2	-	

Tableau 9- Évolution de patients atteints d'HTAP (sans cathétérisme de base)

ATCD		Baseline				Procédure
Patient 21	Asthme	27.05.2019	22.10.2019	20.07.2020	08.02.2021	29.03.2021
	NYHA	III	II	III	II	I
	Traitement	0	Adcirca	Bosentan + Adcirca	Bosentan + Adcirca	Bosentan + Adcirca
	PAPm	45	47	35	40	38
	RVP	11.3	6.9	3.8	5.7	-
	RVPi	1.5	1.5	2.8	1.8	1.6

Tableau 10- Évolution d'un patient avec HTAP sévère sous stratégie "Treat and Repair"

◆ **Groupe1 :**

Les patients 1 et 7 sont les deux patients perdus de vue.

Le patient 1 a eu une fermeture percutanée de CIA à l'âge de 66 ans. La CIA a été découverte lors d'un bilan de dyspnée (NYHA I-II). Il avait pour seul antécédent un diabète type II, sans complication. L'indication de fermeture a été retenue devant un shunt significatif avec élévation modérée de la RVP (Qp/Qs 1.8 et RVP à 3.5 UW). Les niveaux de pressions pulmonaires n'étaient pas très élevés à 36/18- 26 mmHg. Il n'y a pas eu de complication à la fermeture. Nous n'avons pas de nouvelle du patient, qui, actuellement, devrait avoir 81 ans et n'est pas inscrit au registre national des décès.

Le patient 7 a eu une fermeture percutanée de CIA à l'âge de 40 alors qu'elle était connue depuis l'âge de 17 ans (bilan de souffle). C'est l'aggravation d'une dyspnée évoluant depuis un an et l'apparition de malaise qui a motivé la fermeture. Le cathétérisme de base montrait une HTAP avec PAPs/d-m à 51/17-29 mmHg, une POG basse et une RVP à 3.9 UW. La procédure s'est déroulée sans complication hormis la nécessité de poser deux prothèses (ASO 22 et ASO 16). Nous n'avons pas de nouvelle du patient.

Le patient 2 présentait comme antécédent une HTA, une insuffisance cardiaque et une hypothyroïdie. La CIA a été découverte tardivement, à l'âge de 50 ans, à l'occasion d'une décompensation cardiaque (NYHA IV). Le jour de la fermeture, le Qp/Qs était limite à 1.3. La patiente présentait une hypertension pulmonaire avec pression pulmonaire à 63/23-34 et une RVP modérément augmentée à 4.2. On note une participation post-capillaire, avec une POG à 15 mmHg. La fermeture a eu lieu le jour même du cathétérisme, sous anesthésie générale, sans complication. Dans les suites, la patiente a développé une FA traitée par Cordarone au long cours. Elle présentait une HTAP persistante ayant nécessité

l'instauration d'une bithérapie par Bosentan et Adcirca. Elle est décédée en 2016, soit neuf ans après la fermeture, d'une décompensation cardiaque.

Pour le patient 3, la CIA a été découverte, à l'âge de 40 ans, au cours d'un bilan de dyspnée (NYHA I) évoluant depuis 1 an et faisant découvrir une CIA compliquée d'HTAP. Il avait pour comorbidité un tabagisme actif. Un mois avant la fermeture percutanée, qui s'est déroulée sans complication, le patient avait eu un cathétérisme montrant un Qp/Qs limite à 1.3, une HTAP avec des pressions pulmonaires à 55/23-37 mmHg ; la RVP était légèrement augmentée à 4.6 UW. Nous n'avons pas de compte rendu de cardiologie/cathétérisme de contrôle, le patient décédant, un an après fermeture, d'un cancer du poumon.

Le patient 4 ne présentait pas d'antécédent particulier. La CIA a été découverte, à 68 ans, au cours d'un bilan d'HTAP, réalisé pour explorer une dyspnée évoluant depuis 3 ans et s'aggravant (stade NYHA III, test de marche 212 m). Une semaine avant fermeture, la patiente présentait une HTAP avec des pressions pulmonaires à 58/19-29 mmHg, une POG basse et une RVP à 4.2 UW. Le Qp/Qs était de 2.4 autorisant la fermeture qui s'est réalisée sans difficulté particulière et sans complication. Six mois après fermeture, la patiente avait été améliorée cliniquement (dyspnée I-II, test de marche à 400 mètres), biologiquement (BNP 24 ng/L) et sur le plan pulmonaire avec l'absence de signe échocardiographique d'hypertension pulmonaire. La patiente est décédée en début d'année 2020 de cause non cardiaque (cancer du pancréas).

Le patient 5 a comme principaux antécédents un tabagisme actif et une sœur atteinte d'HTAP idiopathique avec bonne réponse sous NO, traitée par inhibiteur calcique, sans cause génétique retrouvée dans le dossier médical. La CIA de la patiente a été découverte à l'âge de 32 ans, à 26 SA de grossesse. Elle présentait une dyspnée (NYHA II) et des

malaises. Le BNP était augmenté à 142 ng/L. Le cathétérisme retrouvait, dans ce contexte de grossesse, une HTAP avec pression pulmonaire mesurée à 84/30-51 mmHg et une RVP à 4.6 UW. Le Qp/Qs était calculé à 3 autorisant la fermeture du shunt. L'index cardiaque était diminué à 1.9 L/min/m² avec une saturation dans la VCS limitée à 63%. La fermeture a été réalisée au terme de 29 SA, sous anesthésie locale, et guidage par ETT, sans difficulté. Malgré la fermeture du shunt, la patiente présentait une persistance de l'HTAP, qui a nécessité un déclenchement et accouchement par césarienne au terme de 34 SA. En post-couche, elle a suivi un traitement Bosentan du fait d'une aggravation de la maladie vasculaire pulmonaire : PAPm 49 mmHg, RVP 5.7 UW, un BNP 370 ng/L. Néanmoins, la patiente semblait améliorée sur le plan clinique avec une dyspnée NYHA I-II, un test de marche à 448m. Un an après la fermeture, la patiente était toujours sous Bosentan, la dyspnée s'était résolue, le BNP s'était normalisé (45 ng/L) et il n'y avait plus de signe échocardiographique d'hypertension pulmonaire.

La patiente 6 n'avait pas d'antécédent particulier et le diagnostic de CIA compliquée d'HTAP a également été réalisé au cours d'une grossesse à 20 SA. La patiente était dyspnéique (NYHA II) et présentait les paramètres hémodynamiques suivants : PAPs/d-m à 58/19-34 mmHg, RVP à 3.9 UW. Le Qp/Qs était de 2.2 avec un index cardiaque conservé à 2L/min/m², et une saturation VCS à 60%. La fermeture s'est faite au terme de 25 SA avec nécessité d'une seconde procédure, à distance de la grossesse, pour pose d'une seconde prothèse (shunt résiduel). Elle a suivi un traitement par Revatio en post-couche. A un an, on notait une persistance de la dyspnée, avec un statut pulmonaire stable : PAP 32/16-22 mmHg et RVP à 4.2 UW. Aux dernières nouvelles, la patiente ne présente plus de dyspnée, son suivi échocardiographique ne montre plus de signe d'HTP. Le dernier cathétérisme datant de 2016, sans traitement, montre une normalisation des pressions pulmonaires et de la RVP (2.8 UW).

◆ Groupe 3

Le patient 8 est atteint du syndrome d'Adams-Oliver responsable d'une sclérose hépato-portale compliquée d'hypertension portale avec varices œsophagiennes (grade III) et d'une HTAP. La patiente a nécessité une fermeture précoce de la CIA à l'âge de 4 ans. Quatre ans après la fermeture, la patiente a nécessité une monothérapie par Revatio devant une aggravation des symptômes (dyspnée NYHA III) et de la vasculopathie pulmonaire : PAPs/d-m à 50/29-39 mmHg et RVP 6.8 UW. Une bithérapie par Bosentan-Revatio a été nécessaire, onze ans après fermeture, témoignant de l'évolution de l'HTAP, malgré fermeture du shunt. Le dernier cathétérisme montre une HTAP persistante avec une PAPm à 54 mmHg, une RVP de 4,7 UW et une POG à 16 mmHg, une IC de 4,7 L/min/m². Aux dernières nouvelles, la patiente présente un score pronostique de « risque faible » (NYHA II, test de marche de 6 minutes à 550 mètres, pro-BNP à 38 ng/l, VCS Sat 68%), sous Ambrisentan (Volibris) et Adcirca.

Le patient 9 a eu une fermeture de CIA OS, à l'âge de 29 ans, dans les suites d'un bilan de dyspnée (NYHA II). Elle présentait des palpitations et une FA paroxystique avait été décelée. L'HTAP que présentait la patiente avant fermeture était sévère, avec des pressions pulmonaires à 75/35-50 mmHg et une RVP à 8.3 UW (14.4 UW.m²). Le Qp/Qs était de 2. Devant l'apparition récente des symptômes et la persistance d'un shunt significatif, la fermeture a été réalisée, sans couverture par traitement médical spécifique. A un an du suivi, l'amélioration hémodynamique était spectaculaire, et sans traitement : PAPs/d-m à 38/20-27 mmHg et RVP à 4.9 UW. A deux ans de suivi, l'amélioration restait stable. Au dernier cathétérisme datant de 2011, le statut pulmonaire s'était légèrement détérioré avec des pressions à 50/19-29 mmHg, une RVP 6.1 UW. La patiente a par la suite été malheureusement perdue de vue.

La fermeture de CIA de la **patiente 10** s'est réalisée à l'âge de 71 ans. La CIA a été découverte pour majoration d'une dyspnée (NYHA III) et exploration d'une fibrillation atriale, dans un contexte d'insuffisance cardiaque. La patiente présentait une HTAP avec participation post-capillaire : PAP 45/16-33mmHg, POG 14 mmHg, RVP 6 UW. La fermeture s'est réalisée sans difficulté particulière et sans complication. Un an après la fermeture et sans TMS, le statut pulmonaire s'était normalisé avec PAP 35/18-22 mmHg, POG 7 mmHg et RVP 2.5 UW. Les dernières nouvelles datent de deux ans après la fermeture et montre l'absence d'HTAP persistante.

Le patient 11 présentait une CIA depuis l'âge de 14 ans, diagnostiquée à l'occasion d'un bilan de souffle. A l'âge de 35 ans, une HTAP est suspectée devant l'apparition d'une dyspnée, et est confirmée par cathétérisme : PAPs/d-m à 70/30-50 mmHg et RVP 6.2 (RVP i 12.1 UW.m2). Une fermeture est décidée du fait des symptômes récents et d'un shunt significatif persistant (Qp/Qs : 1.6). Le patient n'a jamais nécessité de traitement spécifique anti-HTAP et nous observons, au cours de son suivi, une normalisation de son statut pulmonaire et la résolution des symptômes.

La CIA du **patient 12** a été découverte à 48 ans, lors d'un bilan d'HTAP pour dyspnée sévère (NYHA III-IV). Cette patiente présentait un tabagisme sévère et une dyslipidémie. Sa sœur était décédée d'une HTAP idiopathique (après transplantation pulmonaire). Deux nièces présentaient une malformation cardiaque (l'une avait un CAV et l'autre une CIV et sténose aortique). Il n'y avait aucune preuve génétique dans le dossier du patient. Le cathétérisme de base montrait une HTAP sévère avec des pressions à 94/25-48 mmHg et une RVP à 7 UW (RVP i 11.6 UW.m2). La patiente a suivi une prise en charge de type « Treat and Repair » : une monothérapie par Bosentan avant la fermeture avait été introduite et suivie jusqu'à la fermeture. Le traitement n'a pas eu une grande efficacité, comme en atteste un cathétérisme au bout de 6 mois de traitement : PAPs/d-m : 88/20-

44, RVP 6.6 UW (RVP i 11.1 UW.m2). La fermeture a tout de même été effectuée du fait d'un shunt significatif persistant. Après la fermeture, une bithérapie par Bosentan- Revatio avait été instaurée. Un an après la fermeture, une régression des symptômes (NYHA II) et une diminution de la RVP avait été constatée avec une RVP à 3.4 UW et, en 2014 soit 6 ans après la fermeture, la RVP du patient s'est normalisée (RVP 2.8 UW). Aux dernières nouvelles (2018), la patiente présente une régression des symptômes (dyspnée NYHA II, distance parcourue de 418 m au test de marche), un taux de pro-BNP bas (pro-BNP à 149 ng/L) et un statut pulmonaire normalisée en ETT et au cathétérisme (PAPm 22 mmHg, RVP 2.8 UW).

Le patient 13 a également eu un diagnostic tardif de CIA, à l'âge de 43 ans, lors d'un bilan d'HTAP pour dyspnée (NYHA II). Elle avait pour antécédent un tabagisme actif. L'HTAP était sévère avec des pressions pulmonaires à 74/26-44 mmHg et une RVP 6.3 UW (RVPi 9.8 UW.m2). Le shunt était significatif et la fermeture s'est déroulée sans difficulté mis à part un passage transitoire en FA au cours de la procédure. La patiente n'a jamais été traitée. A six mois de la fermeture, on observe une résolution de la dyspnée et une amélioration hémodynamique : PAPm 24 mmHg et RVP 5.1 UW. Le dernier cathétérisme datant de 2018 est stable avec une PAPm à 25 mmHg et une RVP à 6.1 U. Aux dernières nouvelles, la patiente fume toujours, ne se plaint plus de dyspnée et les suivis échocardiographiques ne montrent pas de signes indirects d'hypertension pulmonaire.

La patiente 14 a comme comorbidité une infection au VIH. La CIA a été fermée à l'âge de 34 ans, après sa découverte lors d'un bilan d'HTAP. La patiente était très symptomatique avec une dyspnée stade III et une distance parcourue au test de marche à 340mètres. Les pro-BNP étaient augmentés à 486 ng/L. Le shunt était important avec un Qp/Qs à 2.6 et une HTAP : PAP 83/26-50 mmHg, RVP à 5.2 UW (RVPi 9.9 UW.m2). Une monothérapie par Bosentan a été introduite après fermeture. Cela n'a pas permis une amélioration

franche des symptômes et des paramètres hémodynamiques (47/27-32 mmHg ; RVP 5.1 UW soit 9.8 UW.m²). Le traitement a été switché pour du Revatio. Le dernier contrôle montre une amélioration des symptômes (NYHA II), du taux de pro-BNP (48 pg/L) et du statut pulmonaire : PAPs/d-m à 42/19-31 mmHg et RVP 2.8 UW.

La patiente 15 a comme principal antécédent une sclérose en plaque (SEP). Comme la plupart des patients précédents, la CIA a été découverte sur un bilan d'HTAP, à l'âge de 41 ans. La patiente présentait une dyspnée (NHYA II) sans retentissement sur ses performances au test de marche (distance parcourue de 495 m). Elle a été prise en charge selon la stratégie « Treat and Repair » par Bosentan permettant une diminution de la PAPm de 51 à 46 mmHg et de la RVP de 5.8 UW à 4.4 UW. Le shunt étant significatif, la fermeture a été réalisée sans difficulté et complication. Un an après la fermeture et sous monothérapie par Bosentan, la patiente était devenue asymptomatique et les paramètres hémodynamiques s'étaient encore améliorés (PAPm 33 mmHg et RVP 3.4 UW). Le dernier cathétérisme, de 2015, soit 6 ans après la fermeture, montre une RVP à 4.4 UW et une PAPm à 41 mmHg. La patiente est suivie régulièrement par échocardiographies, qui sont normales concernant l'estimation des pressions pulmonaires.

La patiente 16 a pour comorbidité un tabagisme actif et a eu un diagnostic tardif de CIA sur bilan d'HTAP à 54 ans. Elle présente une dyspnée NYHA III. Il n'y a néanmoins pas de retentissement sur la distance parcourue au test de marche (510 mètres). Elle présentait une HTAP avec des pressions à 65/22-40 mmHg et une RVP à 5.7 UW (RVP i 9.6 UW.m²). Elle a également suivi une stratégie « Treat and Repair » par Adcirca qui a permis une amélioration hémodynamique : PAP à 46/12-29 mmHg et une RVP 4.4 UW (RVPi 7.4 UW.m²). Le shunt significatif autorisait la fermeture qui s'est réalisée sans complication. A un an de suivi, la patiente n'était plus symptomatique, les paramètres hémodynamiques continuaient de s'améliorer (PAPm 24 mmHg et RVP 3.7 UW) sous

Adcirca. En 2019, le traitement s'est majoré par l'ajout de Bosentan, devant une majoration des symptômes et la présence d'une HTAP persistante. Lors des derniers contrôles, après deux ans de bithérapie (Bosentan et Adcirca), la patiente est en stade II, parcourt 540 mètres au test de marche. Son dernier cathétérisme montre, par ailleurs, une HTAP persistante avec PAPm 22 mmHg, RVP 6 UW et POG 4 mmHg.

La patiente 17 n'avait pas d'antécédent particulier, quand une CIA compliquée d'HTAP a été diagnostiquée dans le cadre d'une dyspnée NYHA III, évoluant depuis 1 mois. Le bilan initial retrouvait une HTAP sévère (PAPm 38mmHg, RVP 6.3 UW). Il a été découvert une mutation BMPR2. Une fermeture a été réalisée sans difficulté et complication. Trois ans après la fermeture, à l'occasion d'une première grossesse, elle va présenter une poussée d'HTAP sévère avec nécessité d'une césarienne et d'une introduction de Revatio. Devant cette poussée sévère (PAPm 50 mmHg, IC 2.41 L/min/m² et RVP 10.8 UW) une bithérapie par Bosentan + Adcirca est finalement initié. La patiente reste toujours en HTAP depuis.

◆ Les 4 autres patients

La patiente 18 n'avait pas d'antécédent particulier et avait présenté une dyspnée faisant découvrir une HTAP compliquant une CIA. Elle a suivi une stratégie « Treat and Repair », assez agressive, par trithérapie (Flolan-Bosentan-Revatio) permettant une amélioration hémodynamique et une fermeture de la CIA (après au moins deux ans de thérapie) : le shunt est toujours resté significatif sous traitement et les TMS ont permis une diminution de la RVP proche du seuil de 5 UW. Après fermeture du shunt et sous bithérapie par Bosentan-Adcirca, les pressions et résistances pulmonaires ont continué de s'améliorer avec au dernier cathétérisme (2019) : PAPm 28 mmHg et RVP 4.1 UW. Actuellement la patiente est peu symptomatique (NYHA II).

La patiente 19 était connue pour une infection au VHC chronique traitée par Interféron. La CIA de cette patiente a été fermée à l'âge de 45 ans, sans complication. Nous n'avons malheureusement pas encore les cathétérismes de suivi de cette patiente, hormis l'information que la patiente était sous Bosentan, deux après la fermeture. Elle présentait à l'époque une hypertension pulmonaire avec PAPm à 27 mmHg. L'histoire de cette patiente est très partielle dans notre étude et nécessite plus d'exploration. Elle serait décédée de cause extracardiaque, quinze années après la fermeture de la CIA.

La patiente 20 avait 6 ans lors de la fermeture percutanée de la CIA. La CIA a été découverte à la naissance. En période anténatale, la patiente avait présenté des épisodes de bradycardie faisant découvrir chez la mère un lupus (anticorps anti SSA et anti SSB positifs). En post-natal, elle a présenté une dysfonction sinusale sans trouble de conduction de haut degré. Elle a présenté dès les premiers mois de vie, une hypertension pulmonaire faisant suspecter une maladie veino-occlusive, infirmée par la réalisation d'un scanner thoracique et par une réversibilité au monoxyde d'azote. Les cathétérismes avant TMS ont été réalisés par thermodilution et montraient : PAP à 67/51-59 mmHg et une RVPi 18 UW.m2. Une bithérapie fut débutée par Bosentan- Revatio. Le traitement aurait permis une diminution de la RVP à 8.7 UW.m2 et des pressions à 58/23-46 mmHg (mesurée par thermodilution). Le traitement a par la suite été modifié pour un inhibiteur calcique et du Revatio devant une réactivité au NO.

La fermeture a été décidée devant une HTAP modérée (PAP 33/10-21 mmHg et RVP 3.8UW et RVPi 3.9 UW.m2) et présence d'un shunt significatif (Qp/Qs : 2). A six mois de la fermeture, toujours sous Bosentan-Revatio, la patiente présentait un état hémodynamique stable avec PAP 50/33-32 mmHg, RVP 3.3 UW. Aux dernières nouvelles, la patiente, âgée de 9 ans, ne présente pas de signe échocardiographique d'HTP et est asymptomatique.

La fermeture de CIA de la **patiente 21** s'est déroulée, il y a moins d'un an. Sa présentation est intéressante car elle suit une stratégie « Treat and Repair » avec des cathétérismes hémodynamiques rapprochés.

Elle avait pour antécédent trois grossesses, qui se sont déroulées sans complication, ainsi qu'un asthme.

Elle présentait avant fermeture une HTAP sévère (PAPm 45 mmHg, RVP 11.3 UW, RVPI 17.6mmHg avec POG basse) associée à une cyanose des extrémités et des lipothymies évoquant un syndrome d'Eisenmenger. Un traitement par Adcirca a été introduit et a permis une amélioration clinique et hémodynamique partielle : PAPm à 45 mmHg, RVP à 6.9 UW, avec shunt significatif G-D (Qp/Qs 1.53). De ce fait, une bithérapie a été introduite par Bosentan-Adcirca permettant, cette fois-ci, une nette amélioration hémodynamique (PAPm 35 mmHg et RVP 3.8 UW). La fermeture percutanée a donc été décidée devant la régression de l'HTAP et la persistance d'un shunt significatif. Il n'y a pas eu de complication au cours de la fermeture et dans les suites immédiates.

IV. Discussion

Au sein d'une cohorte de 2047 patients ayant eu une fermeture percutanée de CIA, nous avons étudié le devenir de 21 patients atteints d'HTAP avant fermeture, puis à un an et à un suivi médian de 5.6 années après fermeture du shunt. Ces 21 patients représentent seulement 1% de la cohorte. Il s'agit d'adultes de sexe féminin, très sélectionnés, ayant des RVP élevées à 5.7 (3.5 à 9.1) UW, avec un shunt gauche-droit persistant significatif. Les CIA sont majoritairement fermées précocement avant développement d'une HTAP, qui se développe tardivement et est rare, touchant principalement la femme adulte (19)(20)(21). Il est difficile d'obtenir une estimation de la prévalence de l'HTAP dans les CIA. En effet, dans les pays développés où le diagnostic précoce des cardiopathies s'est amélioré, les CIA sont fermées tôt, avant le développement de l'HTAP, grâce à des prises en charge moins invasives que la chirurgie (cathétérisme). L'HTAP atteindrait 4% des CIA OS et 16% des CIA sinus venosus (22).

Dans sa forme la plus évoluée, le syndrome d'Eisenmenger, l'HTAP s'associe à un shunt droit-gauche par la CIA et la fermeture du defect est contre-indiquée. A titre de comparaison, environ 30 patients sont suivis à l'Hôpital Marie Lannelongue, pour syndrome d'Eisenmenger et CIA. Nous nous intéressons donc à une petite population de patients, « borderline » en terme de statut vasculaire pulmonaire, pour lesquels la fermeture du shunt est source de débat (6)(13)(12)(23)(24).

Nous avons montré une franche amélioration clinique et hémodynamique chez ces patients sélectionnés, avec diminution de la PAPm, du GTP et de la RVP à un an, qui persistait à distance de la fermeture du shunt. Il n'a pas été observé d'aggravation à moyen terme dans les suites du cathétérisme.

Réalisée précocement, lorsque la maladie vasculaire pulmonaire n'est pas trop évoluée, la fermeture de shunt permet de stopper l'hyperdébit pulmonaire et de normaliser les pressions et résistance vasculaire pulmonaires (5)(25)(26). Cela a été objectivé, chez

certain patients de la cohorte, notamment deux d'entre eux ayant une RVP autour de 6 UW et qui ont, tous les deux, normalisés leur cathétérisme à un an (7)(9).

Parmi les 21 patients atteints d'HTAP avant fermeture, 9 patients présentent toujours de l'HTAP à long terme. En effet, réalisée tardivement, la fermeture du shunt ne permet plus un retour à la normale des pressions pulmonaires. Le développement de l'HTAP est lié à des altérations histologiques caractérisées par une obstruction progressive des artères pulmonaires de petit calibre. L'artériopathie plexiforme, lésion caractéristique de l'HTAP, associe une hypertrophie de la media, une hyperplasie des cellules musculaires lisses, une fibrose intinale, des lésions plexiformes et des thromboses in situ (27). Ces anomalies se développent progressivement et sont responsables de la sévérité de l'HTAP. Au début de la maladie, les lésions semblent réversibles et, lorsque la fibrose se développe, l'élévation de la résistance vasculaire pulmonaire, reflet de la vasculopathie pulmonaire, devient irréversible, dite « fixée ». Chez ces patients, la normalisation de la PAPm n'est donc pas possible du fait des lésions histologiques irréversibles responsables d'une élévation persistante de la RVP. De plus, chez certains patients, la PAPm ne peut pas se normaliser du fait d'une participation post-capillaire (reflet des pressions de remplissage gauche).

Nous n'avons pas mis en évidence de caractéristiques en lien avec la sévérité de l'HTAP « at baseline », ni de facteurs de risque d'HTAP à un an ni à long terme après fermeture de shunt. Néanmoins, les patients présentant une HTAP persistante présentaient dans presque un cas sur deux des comorbidités associées pouvant contribuer au développement de l'HTAP. Ces patients présentaient un VIH, une sclérodermie, une hypertension portale ou présentaient, au premier degré, des antécédents familiaux d'HTAP idiopathique (28)(29)(30). Une patiente présentait une mutation BMPR2, connue pour être responsable de 75% des formes familiales et 25% des formes sporadiques d'HTAP idiopathiques (2)(31)(32). Un conseil génétique n'est pas systématique et les patients de la cohorte n'ont pas tous eu de screening génétique ; il est recommandé pour

les patients avec HTAP idiopathique, familiale, associée à la prise d'anorexigènes et en cas de maladie veino-occlusive. Dans la cohorte, toutes les comorbidités associées peuvent être responsables d'une évolutivité de l'HTAP, à leur propre compte. Chez ces patients avec facteurs favorisant l'HTAP, nous avons montré une amélioration clinique et hémodynamique grâce à la fermeture du shunt et aucun événement grave n'est survenu. De plus, parmi les patientes avec HTAP persistantes à long terme, 33% étaient ou avaient été des fumeuses. Enfin, les patients avec les RVP les plus élevées avant fermeture, étaient ceux qui avaient le plus fréquemment de l'HTAP à long terme après fermeture de shunt, malgré une franche diminution des pressions pulmonaires à un an. Cette observation a été également faite dans une étude précédente : les patients présentant des diminutions plus importantes des pressions pulmonaires étaient ceux qui de base, avaient des pressions pulmonaires plus élevées et ces mêmes patients avaient moins de chance de normaliser leurs pressions pulmonaires à long terme (7).

Le développement de l'HTAP dans les CIA est plus tardif et est lié à la taille du défaut (20). Les patients de notre cohorte présentaient, dans l'ensemble, des CIA de grande taille (taille médiane de 28 mm), responsable d'un shunt gauche-droit important comme en atteste les saturations en oxygène élevées dans l'artère pulmonaire (médiane 81%) (33). Le développement de l'HTAP semble également multifactoriel et certains événements, comme les grossesses, pourraient être des facteurs déclencheurs. Dans notre cohorte, pour 2 patientes, CIA-HTAP ont été diagnostiquées lors d'une grossesse (au 2^{ème} trimestre) (34)(35).

Dans notre cohorte, nous avons décidé d'exclure les patients avec HTP post-capillaire. Le seuil retenu dans les recommandations est une POG > 15 mmHg. Dans notre cohorte, deux patients ont une dysfonction diastolique du cœur gauche et une HTAP. Ces patientes ont un profil clinique très différent : elles sont plus âgées avec des comorbidités cardiovasculaires (HTA, FA). Le seul décès observé d'origine cardiovasculaire concerne

l'une de ces patientes et est survenu 9 ans après la fermeture du shunt. Chez l'autre patiente, la fermeture a permis une normalisation de son statut pulmonaire. Chez ces patients très fragiles, avec dysfonction diastolique du ventricule gauche, l'adaptation hémodynamique après fermeture est plus délicate (36)(14)(37).

Les dernières recommandations de l'ESC demandent de ne pas fermer les CIA au-dessus d'un seuil de RVP à 5 UW. Or dans notre étude, nous avons 10 patients, avec RVP comprise entre 5 et 10 UW et shunt gauche-droit persistant, qui ont été améliorés après fermeture du défaut.

Il n'existe malheureusement pas à ce jour de marqueurs biologiques de réversibilité des lésions pulmonaires et la biopsie pulmonaire, dont le but est d'évaluer la réversibilité possible des lésions histologiques, n'a plus sa place dans la prise en charge de ces patients. Cette technique est invasive et de mauvaise sensibilité du fait de la répartition hétérogène des lésions histologiques pulmonaires (5).

C'est principalement l'existence d'un shunt gauche-droit significatif et le niveau de RVP qui permet d'indiquer la fermeture du shunt. D'autres critères sont proposés par les sociétés savantes, avec des cut-off qui diffèrent : certaines équipes vérifient toujours la vaso-réactivité tandis que d'autres se basent sur le niveau de RVP, le rapport RVP/RVS et le rapport Qp/Qs (6)(12)(13).

L'évaluation des RVP doit donc être standardisée, précise avec, en plus de l'utilisation de la méthode de Fick, une mesure et non une estimation de la consommation d'oxygène, grâce à du matériel dédiée et des équipes entraînées.

Dans notre étude de cohorte, nous n'avons pas regretté de ne pas avoir utilisé de prothèse fenestrée. Cette stratégie appelée « partial-repair strategy » est proposée par l'ESC pour certains patients avec HTAP sévère (13)(38)(39). Dans notre cohorte, aucun patient n'a eu ce genre de prothèse et aucun n'a présenté de décompensation cardiaque

en phase aiguë. Les recommandations se disent prudentes car il a été décrit des HTAP aggravées après fermeture de shunt, groupe D de la Classification de l'HTP dans les cardiopathies congénitales (Annexe 2). Ces recommandations ne sont pas étayées par des études de haut niveau de preuve et notre étude n'est pas en faveur.

Le pronostic de ces patients avec HTAP et shunt occlus, est redoutable car le shunt permettrait une décharge du ventricule droit à travers la CIA (par un shunt droit-gauche) et une augmentation du débit systémique à l'effort (40)(41)(42). Néanmoins, même dans le syndrome d'Eisenmenger, certains auteurs réfutent le rôle bénéfique de décharge de la CIA : elle serait moins efficace qu'un shunt post-tricuspide et engendrerait, de surcroît, une cyanose plus importante (coronarienne, cérébrale et des membres supérieurs et inférieurs), augmentant l'hyperviscosité et le risque thrombotique (32). Certaines équipes proposent même de fermer la CIA et de réaliser une anastomose de Potts (43).

L'utilisation de TMS avant fermeture de shunt est une aide à l'estimation de la réversibilité des lésions pulmonaires et permet d'envisager des fermetures de shunt chez des patients avec des RVP sévèrement augmentées. Les traitements médicaux spécifiques disponibles interagissent sur trois voies différentes responsables d'une vasoconstriction et de lésion prolifératives de l'HTAP: la voie de l'endothéline, la voie du monoxyde d'azote-GMPc et la voie de la prostacycline (44) (45). Actuellement, les traitements disponibles sont les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (comme le Bosentan) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (comme le Tadalafil) (46)(47)(48)(49). Les prostacyclines, et en particulier l'Epoprostenol, sont parfois utilisées en troisième ligne (50). Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché, ces traitements sont proposés dans les HTAP associées aux cardiopathies congénitales, par consensus d'experts. Ils peuvent être utilisés en mono-bi ou tri-thérapie, pour les patients symptomatiques et selon une stratégie comparable à celle de l'HTAP primitive (13)(16). Ces traitements ont un effet hémodynamique partiel et peuvent être un complément pour

faciliter la prise de décision avant fermeture de shunt (stratégie « Treat and Repair ») ou en cas de persistance de symptômes et d'HTAP à distance de la fermeture de CIA.

Au sein de notre cohorte, trois patients du groupe 2 (les patientes 12,15 et 16) avaient suivi une stratégie « Treat and Repair ». Deux patients ont pu abaisser leur RVP en dessous de 5 UW et la persistance d'un shunt gauche-droit significatif, a motivé la fermeture de shunt. A un an et à long terme, ces trois patients présentent toujours de l'HTAP sous TMS. Néanmoins, leur HTAP semble stabilisée car les trois patientes se trouvent en stade pronostic de « risque faible ». Leur évolution est donc satisfaisante à court et long terme. Deux autres patientes (patientes 18 et 21) illustrent bien l'apport du TMS pour aider à retenir l'indication de fermeture de shunt en permettant de réduire le niveau de PAPm et de RVP, suggérant une réversibilité des lésions (23). Chez ces deux patientes, c'est par la suite la fermeture du defect qui permettra l'amélioration hémodynamique la plus nette.

Enfin, du fait d'une amélioration clinique et hémodynamique chez des patients avec HTAP sévère (RVP jusqu'à 11.3 UW), présentant plus ou moins des facteurs favorisants associées, et plus ou moins traités, nous pensons que les seuils autorisant les fermetures de shunt sont trop stricts. Dans notre cohorte, seulement deux patients du groupe 2 avaient des RVP en dessous du seuil proposé par l'ESC de 5UW et aucun des autres patients n'a présenté de décompensation cardiaque dans les suites de la fermeture du shunt. Nous montrons donc que la fermeture de shunt chez les patients atteints d'HTAP est possible jusqu'à 11.3 UW et que les seuils proposés sont probablement trop bas. De plus, les patients avec comorbidités et présence concomitante de CIA n'ont pas été aggravé par la fermeture de shunt et nous améliorons leur capacité fonctionnelle grâce à la disparition du shunt. Neuf patients présentent toujours de l'HTAP à long terme, mais de classe pronostic de « risque faible » et la fermeture de shunt a permis d'éviter la progression de la maladie éventuellement vers un syndrome d'Eisenmenger. Il faut rester prudent mais, ces résultats à moyen terme pour cette population semblent encourageant.

La taille conséquente de notre cohorte fait la force de cette étude. La population étudiée est rare, représentant seulement 1% parmi plus de 2000 patients, et leur prise en charge est toujours controversée. L'évaluation standardisée des patients de notre cohorte lors du cathétérisme hémodynamique permet une grande homogénéisation de la population.

Néanmoins, notre étude présente des limites. Du fait de la nature rétrospective de notre étude, des perdus de vue en ont diminué sa puissance. De plus, le suivi des patients est très hétérogène tant d'un point de vue temporel que d'un point de vue médical, les suivis invasifs par cathétérismes n'étant pas systématiquement indiqués. Nous devons envisager, dans les futurs projets d'étude, une mise en place d'études observationnelles descriptives multicentriques avec un suivi hémodynamique plus systématique, car les tailles des cohortes actuelles sont souvent réduites et le suivi trop irrégulier. De plus, nous devrions inclure des patients avec des seuils de POG de base, peut-être plus bas, afin d'homogénéiser la population et de limiter les confusions par l'observation de patients avec cardiopathies gauches.

Pour finir, la prise en charge de ces patients est complexe et doit être discutée entre centres experts. Nous devons poursuivre le suivi à long terme des patients avec CIA-HTAP afin de déterminer des facteurs de risque de développement d'HTAP après fermeture de shunt afin d'affiner la prise en charge de ces patients « borderline ».

V. Conclusion

Le seuil d'indication de fermeture de CIA compliquée d'HTAP plus permissif (RVP inférieure à 10 UW), avec shunt gauche-droit persistant permet une amélioration clinique et hémodynamique, à court et à long terme. Aucune aggravation clinique n'est survenue chez les patients les plus sévères et les patients présentant des facteurs de risque associés, sans mise en place de prothèse fenestrée.

VI. Bibliographie

1. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 1 juin 2007
2. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 2013
3. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of Pulmonary Hypertension in the Congenital Heart Disease Adult Population. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2011
4. Yamaki S, Horiuchi T, Miura M, Suzuki Y, Ishizawa E, Takahashi T. Pulmonary Vascular Disease in Secundum Atrial Septal Defect with Pulmonary Hypertension. *Chest*. mai 1986
5. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, Fausten B, Jockenhoevel S, Handt S, et al. Hypertensive Pulmonary Vascular Disease in Adults with Secundum or Sinus Venosus Atrial Septal Defect. *The Annals of Thoracic Surgery*. janv 2006
6. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*. 11 févr 2021
7. Yong G, Khairy P, De Guise P, Dore A, Marcotte F, Mercier L-A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defects: A Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Interv*. oct 2009
8. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Corra A, Santoro G, Gaio G, et al. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure. *International Journal of Cardiology*. oct 2013
9. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 1 sept 2008
10. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *European Heart Journal*. 1 mars 2014
11. Lange SA, Braun MU, Schoen SP, Strasser RH. Latent pulmonary hypertension in atrial septal defect: Dynamic stress echocardiography reveals unapparent pulmonary hypertension and confirms rapid normalisation after ASD closure. *Neth Heart J*. juill 2013
12. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.
13. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 1 janv 2016
14. Abdelkarim A, Levi DS, Tran B, Ghobrial J, Aboulhosn J. Fenestrated Transcatheter ASD Closure in Adults with Diastolic Dysfunction and/or Pulmonary Hypertension: Case Series and Review of the Literature: Fenestrated Transcatheter ASD Closure. *Congenital Heart Disease*. déc 2016
15. Gazengel P, Le Pavec J, Mercier O, Fabre D, Mussot S, Feuillet S, et al. Combined lung transplantation and percutaneous septal defect closure for end-stage atrial septal defect associated pulmonary arterial hypertension. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. janv 2020
16. Coordination par Dr Laurent Savale. PND - Hypertension artérielle pulmonaire.
17. Hascoët S, Pontallier M, Le Pavec J, Savale L, Mercier O, Fabre D, et al. Transplantation

- for pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease: Impact on outcomes of the current therapeutic approach including a high-priority allocation program. *Am J Transplant*. 5 août 2021
18. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019
 19. Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, et al. Gender and Outcome in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. juill 2008
 20. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. nov 1987
 21. Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, De Backer J, Paelinck BP, Morissens M, et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *International Journal of Cardiology*. oct 2014
 22. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1 juill 1999
 23. Beghetti M, Galiè N, Bonnet D. Can "Inoperable" Congenital Heart Defects Become Operable in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension? Dream or Reality?: Operability of Patients with PAH-CHD. *Congenital Heart Disease*. janv 2012
 24. Gatzoulis MA, Beghetti M, Landzberg MJ, Galiè N. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Recent advances and future directions. *International Journal of Cardiology*. déc 2014;
 25. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, Mair DD, Porter CJ, Ilstrup DM, et al. Long-Term Outcome after Surgical Repair of Isolated Atrial Septal Defect: Follow-up at 27 to 32 Years. *N Engl J Med*. 13 déc 1990
 26. Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, Tijssen J, Mulder B. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: An epidemiological study of a large European cohort. *International Journal of Cardiology*. juin 2008
 27. Sztrymf B, Montani D, Simonneau G, Humbert M. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Réanimation*. août 2007
 28. 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*. mai 2006
 29. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related Pulmonary Hypertension. *Chest*. oct 2000
 30. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. déc 2005
 31. Diller G-P, Gatzoulis MA. Pulmonary Vascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 27 févr 2007
 32. Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, Alonso Gonzales R, Germanakis I, Diller G-P, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *International Journal of Cardiology*. janv 2015
 33. Jalal Z, Hascoët S, Gronier C, Godart F, Mauri L, Dauphin C, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Closure of Ostium Secundum Atrial Septal Defect in the Young. *JACC: Cardiovascular Interventions*. avr 2018
 34. Bouattour K, Boquillon N, Stalla-bourdillon A, Levenet S, Lecinq A, Soued M, et al. Hypertension pulmonaire et grossesse. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. sept 2017
 35. Alessandra Manes, Massimiliano Palazzini, Fabio Dardi, Antonio D'Adamo, Andrea Rinaldi, Nazzareno Galiè. Female gender and pulmonary arterial hypertension: a complex relationship. *G Ital Cardiol*. 2012
 36. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klar U, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age.
 37. Holzer R, Cao Q-L, Hijazi ZM. Closure of a moderately large atrial septal defect with a

- self-fabricated fenestrated Amplatzer septal occluder in an 85-year-old patient with reduced diastolic elasticity of the left ventricle. *Cathet Cardiovasc Intervent.* avr 2005
38. Dalvi B, Jain S, Pinto R. Device closure of atrial septal defect with severe pulmonary hypertension in adults: Patient selection with early and intermediate term results. *Catheter Cardiovasc Interv.* févr 2019
39. Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *International Journal of Cardiology.* sept 2008
40. O'Donnell C, Ruygrok PN, Whyte K, Wilson NJ. Progressive Pulmonary Hypertension Post Atrial Septal Defect Device Closure—Early Symptomatic Improvement may not Predict Outcome. *Heart, Lung and Circulation.* déc 2010
41. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruíz JMO, González IO, Cubero JS, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *International Journal of Cardiology.* avr 2015;
42. Ranard LS, Mallah WE, Awerbach JD, Abernethy A, Halane M, Qureshi AM, et al. Impact of Pulmonary Hypertension on Survival Following Device Closure of Atrial Septal Defects. *The American Journal of Cardiology.* nov 2019
43. Capel A, Lévy M, Szezepanski I, Malekzadeh-Milani S, Vouhé P, Bonnet D. Potts anastomosis in children with severe pulmonary arterial hypertension and atrial septal defect. *ESC Heart Failure.* févr 2021
44. Marc H, Olivier S, Gérald S. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2004
45. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *European Respiratory Review.* 1 déc 2012
46. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation.* 4 juill 2006
47. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *International Journal of Cardiology.* juin 2008
48. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, Shrimal D, Tyagi S. Clinical Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Eisenmenger Syndrome—A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study: Tadalafil in Eisenmenger Syndrome. *Congenital Heart Disease.* sept 2011
49. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American Heart Journal.* avr 2006
50. Frost AE, Quiñones MA, Zoghbi WA, Noon GP. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* avr 2005

Annexes

Annexes 1 : Classification des hypertensions pulmonaires (16)

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathique 1.2 Héritable 1.3 associée à la prise de toxiques ou médicaments 1.4 Associée à une <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connectivite 1.4.2 Infection par le VIH 1.4.3 Hypertension portale 1.4.4 Cardiopathie congénitale 1.4.5 Schistosomiasis 1.5 HTAP avec réponse prolongée aux inhibiteurs calciques 1.6 HTAP avec signes manifestes d'atteinte veineuse/capillaire (maladie veino-occlusive pulmonaire / hémangiomatose capillaire pulmonaire) 1.7 HTAP persistante du nouveau-né
<p>2. HTP des cardiopathies gauches</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection préservée 2.2 HTP due à une insuffisance cardiaque gauche à fraction d'éjection réduite 2.3 HTP due à une valvulopathie 2.4 HTP due à une cardiopathie acquise ou congénitale
<p>3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Pathologie respiratoire obstructive 3.2. Pathologie respiratoire restrictive 3.3. Pathologie respiratoire mixte obstructive et restrictive 3.4. Hypoxémie sans maladie respiratoire 3.5. Anomalies du développement pulmonaire
<p>4. HTP due à une obstructions artérielle pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 HTP thromboembolique chronique 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
<p>5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Maladies hématologiques 5.2. Maladies systémiques et métaboliques 5.3. Autres 5.4. Maladies cardiaques congénitales complexes

Annexe 2 : Classification de l'HTAP associée au cardiopathies congénitales (16)

Syndrome d'Eisenmenger
Il inclut toutes les cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche prédominant ou shunt bi-directionnel provoqué par une élévation importante des RVP.
HTAP associée à un shunt gauche-droit prédominant
Il inclut toutes les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit encore prédominant et une élévation faible ou modérée des RVP.
HTAP associée à un défaut de petite taille co-incident
Elévation importante des RVP associée à un défaut de petite taille (Communication interventriculaire <1 cm ou communication interauriculaire <2 cm).
HTAP associée à une cardiopathie congénitale corrigée
Elévation persistante des RVP ou apparition d'un HTAP après correction de la cardiopathie congénitale.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : FORAY Claire

TITRE DE LA THESE :

Évolution à long terme des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire après fermeture percutanée de communication inter-atriale ostium secundum.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutable et tardive des communications inter-atriales ostium secundum (CIA OS). L'intérêt de la fermeture percutanée de la CIA dans cette situation est incertain et controversé. Nous avons étudié le devenir à long terme de patients avec HTAP et CIA à distance de la fermeture.

Méthodes et résultats : Au sein d'une cohorte rétrospective, monocentrique, de 2047 patients ayant eu une fermeture de CIA, 17 patients avec HTAP, sans traitement spécifique, ayant eu une évaluation hémodynamique complète avant fermeture du défaut ont été inclus (âge moyen 43 ans ; 88.2% de femmes ; mutation BMPR2, n=1 ; VIH, n=1 ; hypertension portale, n=1 ; sclérodémie, n=1). Les suivis à un an et à long terme ont été recueillis.

Avant fermeture, les paramètres hémodynamiques étaient : Résistance Vasculaire Pulmonaire (RVP) 5.7 (3.5 à 10.1) UW ; pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) 46 (30 à 51) mmHg ; Qp/Qs 2 (1.3 à 3). Les procédures ont été réalisées sans complication significative. A 1 an, on observe une diminution de la PAPm (médiane -16 mmHg, -2 à -28, p= 0.004) des RVP (médiane -2 UW de -3.7 à +1, p= 0.014). Après un suivi moyen de 5.6 ans, 1 patient est décédé d'HTAP, 9 ans après la procédure. A terme, 9 patients ont encore de l'HTAP, dont 7 sous traitement spécifique, stabilisés en classe pronostic de « risque faible ». Les niveaux de PAPm et de RVP restent significativement abaissés par rapport à l'état de base.

Conclusion: Chez des patients très sélectionnés avec CIA, RVP<10UW et persistance d'un shunt gauche droite très significatif, la fermeture de la CIA apparaît bénéfique à long terme.

MOTS CLES : Hypertension artérielle pulmonaire ; Cardiopathies Congénitales ; communication inter-atriale.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Long term outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension following ostium secundum atrial septal defect closure.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a formidable late complication of ostium secundum atrial septal defect (OS ASD). The value of percutaneous closure of the ASD in this situation is uncertain and controversial. We studied the long-term outcome of patients with PAH and ASD remote from closure.

Methods and Results: In a retrospective, single-center cohort of 2047 patients who had ASD closure, 17 patients with PAH, without specific treatment, who had a complete hemodynamic evaluation before defect closure were included (mean age 43 years; 88.2% female; BMPR2 mutation, n=1; HIV, n=1; portal hypertension, n=1; scleroderma, n=1). One-year and long-term follow-ups were collected.

Before closure, hemodynamic parameters were: Pulmonary Vascular Resistance (PVR) 5.7 (3.5 to 10.1) WU; mean pulmonary artery pressure (mPAP) 46mmHg (30 to 51) mmHg; Qp/Qs 2 (1.3 to 3). The procedures were performed without significant complications. At 1 year, there was a decrease in mPAP (median -16 mmHg, -2 to -28, p= 0.004), of PVR (median -2, from -3.7 to +1 WU, p= 0.014). After a mean follow-up of 5.6 years, 1 patient died of PAH, 9 years after the procedure. At term 9 patients still had PAH, 7 of them under specific treatment, stabilized in "low risk" prognostic class. The levels of mPAP and PVR remain significantly lower than at baseline.

Conclusion : In very selected patients with ASD, PVR<10 WU and persistence of a very significant left right shunt, closure of the ASD appears beneficial in the long term.

KEY WORDS: Pulmonary arterial hypertension; Congenital heart defect; Atrial septal defect.