



HAL
open science

Caractéristiques et survie des patients transplantés pulmonaires ou cardio- pulmonaires pour une hypertension pulmonaire précapillaire : étude observationnelle du registre français de l'hypertension pulmonaire

Marie-Charlotte Luong

► **To cite this version:**

Marie-Charlotte Luong. Caractéristiques et survie des patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires pour une hypertension pulmonaire précapillaire : étude observationnelle du registre français de l'hypertension pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04618986

HAL Id: dumas-04618986

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04618986>

Submitted on 20 Jun 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2024

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PNEUMOLOGIE

Par

Marie-Charlotte, Bao-Quyen, LUONG

Née le 13 avril 1993 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2024

Caractéristiques et survie des patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires pour une hypertension pulmonaire précapillaire : Étude observationnelle du Registre Français de l'hypertension pulmonaire

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Laurent SAVALE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Delphine HOREAU-LANGLARD

Autres membres du jury :

Monsieur le Professeur Jérôme LE PAVEC
Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC
Monsieur le Docteur Adrien TISSOT
Madame le Docteur Charlotte BRY

Remerciements

Professeur Laurent Savale, vous me faites l'honneur de présider ce jury et juger ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté ce rôle si important dans cet événement majeur de ma carrière. Votre maîtrise du sujet a été pendant ma formation et cette thèse une source d'inspiration. Votre présence en tant que président apporte une valeur inestimable à ma soutenance.

A Delphine Horeau-Langlard, merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse sur ces deux sujets qui me passionnent. Tu m'as fait découvrir l'hypertension pulmonaire avec passion, rigueur et bienveillance. Plus que tout, merci pour ton accompagnement tant professionnel que personnel. Ton soutien et tes encouragements constants m'ont tant porté. Jamais je n'aurais imaginé rencontrer une belle personne comme toi durant ce parcours si singulier que fut le mien et je mesure la chance de t'avoir eu à mes côtés.

Au professeur Jérôme Le Pavec, je tiens à vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre participation à cette thèse. Votre expertise sur cette thématique ainsi que votre rigueur scientifique sont des modèles pour moi. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Au professeur François-Xavier Blanc, je vous remercie pour votre accompagnement durant mon internat. C'est une chance de vous avoir eu comme chef de service. Votre dévouement dans notre formation et vos précieux conseils m'ont profondément touchés.

Au professeur Adrien Tissot, je te remercie de ton encadrement pendant ses années d'internat et celles que tu m'accordes au quotidien. C'est un tel plaisir de travailler à tes côtés, tant par tes connaissances que ta pédagogie. Tu es réel "commando", prodiguant des conseils efficaces mais toujours associé à une telle bienveillance.

Charlotte Bry, c'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury. C'est un réel plaisir de travailler avec toi au quotidien, par ta douceur et ta bonne humeur qui te caractérise tant, j'espère continuer à m'en inspirer dans ma pratique future.

A Cédric Bretonnière, merci pour ton aide indéniable et précieuse sur les statistiques mais surtout sur le nettoyage de ces données. Tu t'es montré dévoué au pied levé (et sans genou à terre) afin que cette thèse puisse voir le jour. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé, dans ce travail mais aussi durant ma formation.

Je tiens également à remercier **Mme Rottat Laurence** pour son accompagnement dans l'extraction de ces données.

Je remercie les **praticiens des centres de transplantation** avec qui j'ai pu échanger pour réactivité et leur collaboration dans ce travail.

Je suis reconnaissante envers **tous mes séniors** qui m'ont accompagné durant mon internat, pour leur pédagogie dans l'exercice de la médecine. Vous m'avez appris ce beau métier avec humilité et permis d'évoluer en tant que médecin, mais également en tant que personne.

Hakim Alami, apprendre à tes côtés a été une vraie révélation, tant par ta rigueur, ton dynamisme que par ton écoute. Ton dévouement au quotidien pour les patients mais également l'équipe qui t'entoure est un réel exemple.

À la "vilaine coloni", cette drôle d'équipe réunie au premier semestre et sans qui le début de cette nouvelle vie qu'est l'internat n'aurait pas été aussi plaisant et folklorique, avec une affection toute particulière à Sandra, Aude, Aurélie et Marie. Je vous aime bien plus que je ne vous le montre et arriverait à le montrer. Votre amitié a été une source de lumière et c'est avec une profonde sincérité que j'aspire à protéger ce lien qui nous unis.

À mes co-internes, pour tous ces moments partagés ensemble, votre entraide et votre soutien durant ce parcours ; je ne pourrais jamais assez vous remercier.

Aux équipes soignantes que j'ai rencontrées, votre dévouement au quotidien pour les patients et votre énergie positive m'ont tant apporté dans ma formation. Je suis heureuse d'avoir évolué à vos côtés, le bébé docteur qui n'est finalement plus si petit que ça restera toujours votre Macha "Pika-pika".

À ma belle famille, dont l'adjectif ne pourrait mieux décrire ce que je ressens pour vous. Anne-Marie, Jacques, François, Doriane et Léon, je suis heureuse de faire partie de votre famille.

Enfin, à Arnaud. Vivre à tes côtés est la plus belle chose qui me soit arrivée. Merci pour ton amour inconditionnel. Merci de croire en moi, même quand je doute de moi-même. Merci de me faire rire et me donner tant goût à la vie, même durant les moments les plus difficiles. Merci d'être mon soutien et partenaire au quotidien. Il me tarde de poursuivre cette merveilleuse aventure que nous vivons ensemble.

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
I - Introduction.....	10
A. L'Hypertension Pulmonaire (HTP)	10
1) Définition.....	10
2) Classification clinique de l'HTP.....	12
3) Epidémiologie de l'HTP.....	13
4) Physiopathologie.....	14
a) Généralités sur la physiologie pulmonaire.....	14
b) Physiopathologie dans l'HTP.....	16
5) Diagnostic et bilan étiologique de première intention.....	16
a) Clinique.....	17
b) L'échographie cardiaque transthoracique (ETT).....	18
c) Le cathétérisme cardiaque droit.....	19
d) Les autres examens complémentaires.....	19
6) Surveillance et stratification du risque.....	21
7) Prise en charge thérapeutique.....	23
a) Mesures générales.....	23
b) Traitement conventionnel de l'HTP.....	24
i) Diurétiques.....	24
ii) Inhibiteurs calciques.....	24
iii) L'oxygénothérapie.....	24
c) Traitements spécifiques.....	25
i) La voie des prostacyclines et ses dérivés.....	26
ii) La voie de l'endothéline.....	27
iii) La voie du NO.....	27
d) Les nouvelles cibles thérapeutiques.....	28
i) La voie Transforming Growth Factor β (TGF β).....	28
ii) La voie du PDGF.....	28
iii) La voie de la sérotonine.....	29
e) L'ECMO.....	29
B. La transplantation	30
1) Généralités.....	30
2) Critères de transplantation dans l'HTP.....	30
3) Règle de répartition de greffons en France.....	31
C. Justification et objectifs de l'étude.....	32

II- Matériel et méthode.....	33
1) Schéma de l'étude.....	33
2) Sélection des patients.....	33
3) Recueil des données.....	33
a) Les données cliniques.....	34
b) Les données paracliniques.....	34
c) Les données thérapeutiques.....	34
4) Critères de jugement.....	35
5) Analyse statistique.....	35
III- Résultats.....	37
1) Diagramme de flux et données générales.....	37
2) Caractéristiques de la population.....	38
a) Caractéristiques générales.....	38
b) Etiologies menant à la transplantation.....	39
c) Sévérité à l'inscription.....	40
d) Traitements et modalités de la transplantation	42
e) Répartition territoriale.....	45
3) Comparaison entre les patients transplantés avec ou sans SU.....	46
a) Caractéristiques générales.....	47
b) Etiologies menant à la transplantation en SU.....	48
c) Sévérité à l'inscription.....	48
d) Traitements et modalités de la transplantation	50
e) Répartition territoriale	51
4) Survie.....	52
IV - Discussion.....	56
1) Résumé des résultats.....	56
2) Analyse des résultats.....	56
a) Evolution du nombre et des profils des patients transplantés.....	56
b) Evolution du type de transplantation.....	58
c) Analyse de la sévérité à l'inscription.....	59
d) Répartition territoriale.....	59
e) Comparaison entre les patients transplantés en SU et sans SU.....	60
f) Survie.....	61
3) Critiques de l'étude.....	64
a) Limites.....	64
b) Points forts.....	64
4) Perspectives.....	66
V - Conclusion.....	67
VI - Bibliographie.....	68
VII - Annexes.....	73

Liste des abréviations

ABM : Agence de la biomédecine
ARE : Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
BNP : Brain natriuretic peptide
BPCO : Bronchopathie chronique obstructive
BTR : Bridge to recovery
BTT : Bridge to transplant
COMPERA : Comparative prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension
CPT : Capacité pulmonaire totale
DC : Débit cardiaque
DLCO : Diffusion libre du dioxyde de carbone
DPG : Dysfonction primaire du greffon
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ERS : European respiratory society
ESC : European society of cardiology
ET1 : Endothéline-1
ETT : Echographie cardiaque transthoracique
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
HCP : Hémangiomatose capillaire pulmonaire
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension pulmonaire
HTP-TEC : Hypertension pulmonaire Thrombo-embolique chronique
IPDE5 : Inhibiteur de phosphodiesterase 5
IMC : Index de masse corporelle
IQR : Interquartile
ITVmax : Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide
ISHLT : International society of heart and lung transplantation
MVO : Maladie veino-occlusive
NO : Monoxyde d'azote
NYHA : New-York Heart Association
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPo : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique
PAPd : Pression artérielle pulmonaire diastolique
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse
POD : Pression oreillette droite
RVP : Résistances vasculaires pulmonaires
REVEAL : Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management

SPAHIR : Swedish pulmonary arterial hypertension register
SU : Super-Urgence
TP : Transplantation pulmonaire
TCP : Transplantation cardio-pulmonaire
TGF β : Transforming growth facteur β
TKI : Inhibiteur de tyrosine kinase
TM6 : Test de marche de 6 minutes
UW : Unité de Wood
VD : Ventricule droit
VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde
VNI : Ventilation non invasive
VM : Ventilation mécanique
5-HT : 5-hydrotryptamine

Liste des figures

- Figure 1. Cathétérisme cardiaque droit d'après Vachiéry et Dewachter
- Figure 2. Circulation pulmonaire et circulation systémique d'après Marieb (2005)
- Figure 3. Concepts actuels des mécanismes moléculaires et cellulaires contribuant au développement et à la progression de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) d'après Tu et al.
- Figure 4. Probabilités échographiques d'une HTP en fonction de l'IT, selon les recommandations ESC/ESC 2022.
- Figure 5. Algorithme diagnostique lors de dyspnée ou chez un patient suspect d'hypertension pulmonaire selon les recommandations ESC/ERS 2022.
- Figure 6. Cibles thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire
- Figure 7. Mécanismes d'action des IPD5 selon Barret et Machado, 2006
- Figure 8. Mécanismes d'action des nouvelles cibles thérapeutique selon Perros et al.
- Figure 9. Diagramme de flux
- Figure 10. Evolution de l'âge en fonction des années
- Figure 11. Evolution des patients de > 60 ans en fonction des années
- Figure 12. Répartition des sous groupes au sein des patients transplantés pour une HTAP
- Figure 13. Evolution des étiologies menant à la transplantation
- Figure 14. Evolution de la sévérité à l'inscription selon COMPERA 2.0
- Figure 15. Evolution du recours à l'ECMO en Bridge to transplantation en fonction des années
- Figure 16. Répartition selon le nombre de traitement spécifique
- Figure 17. Evolution du nombre et type de transplantation en fonction des années
- Figure 18. Répartition selon les centres de greffe
- Figure 19. Evolution des greffes par centre et par an
- Figure 20. Part relative des centres selon les années
- Figure 21. Evolution de la part relative des patients inscrits en SU par an
- Figure 22. Répartition territoriale de la SU en France
- Figure 23. Evolution de la part relative des survies à 1 an en fonction des années
- Figure 24. Courbe de survie selon COMPERA 2.0
- Figure 25. Courbe de survie selon le sous groupe d'HTP
- Figure 26. Evolution de la greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire de 2007 à 2021
- Figure 27. Taux d'incidence cumulée selon la période d'inscription selon l'ABM
- Figure 28. Taux de survie selon la période de greffe
- Figure 29. Taux de survie selon la tranche d'âge des greffés selon l'ISHLT

Liste des tableaux

Tableau 1. Nouvelles définitions hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire selon les recommandations ERS/ESC 2022

Tableau 2. Classification des hypertensions pulmonaires selon ESC/ERS 2022

Tableau 3. Proposition de stratégie de suivi des patients suivi pour une HTP selon les recommandations ERS/ERS 2022.

Tableau 4. Stratification du risque de mortalité à 1 an selon l'ERS/ESC 2022

Tableau 5. Stratification du risque en 4 catégories selon COMPERA 2.0

Tableau 6. Principaux médicaments disponibles selon la voie de signalisation.

Tableau 7. Caractéristiques hémodynamiques à l'inscription

Tableau 8. Thérapeutiques non médicamenteuses à l'inscription

Tableau 9. Thérapeutiques médicamenteuses à l'inscription

Tableau 10. Répartition des étiologies selon le centre de greffe .

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques démographiques et antécédents selon la SU

Tableau 12. Comparaison des étiologies menant à la transplantation selon la SU

Tableau 13. Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques selon la SU

Tableau 14. Comparaison des caractéristiques hémodynamique selon la SU

Tableau 15. Comparaison des thérapeutiques selon la SU

Tableau 16. Comparaison de l'état médical et des traitements non médicamenteux selon la SU

Tableau 17. Répartition territoriale de la SU en France

Tableau 18. Facteurs démographiques et paracliniques associé à la survie à 1 an

Tableau 19. Taux de survie à 1 an selon COMPERA 2.0

Tableau 20. Taux de survie à 1 an selon le type d'HTP

Tableau 21. Taux de survie à 1 an selon les thérapeutiques non médicamenteuses

Tableau 22. Taux de survie à 1 an et à 3 mois selon l'inscription en SU

I - Introduction

A. L'Hypertension Pulmonaire (HTP)

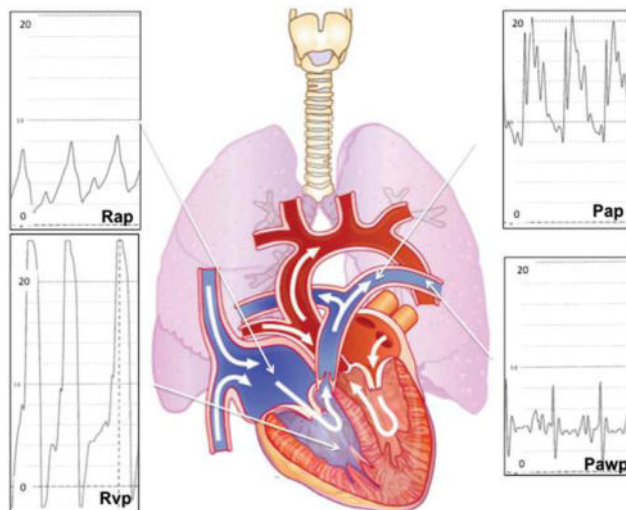
1) Définition

L'hypertension pulmonaire est caractérisée par un remodelage obstructif vasculaire responsable d'une augmentation des pressions dans le réseau artériel pulmonaire. Ce phénomène entraîne une augmentation de la post-charge ventriculaire droite, conduisant à l'apparition d'une insuffisance ventriculaire droite d'aggravation progressive pouvant conduire *in fine* au décès. (1,2)

Suite aux dernières recommandations de l'ECS/ERS 2022, l'HTP est définie sur le plan hémodynamique par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) strictement supérieure à 20 mm Hg au repos (3,4). Il s'agit d'une mesure obtenue de façon invasive par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. La PAPm normale chez un sujet sain est de 14 ± 3 mm Hg (5,6).

Lors d'un cathétérisme cardiaque droit, on mesure également la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPo) qui est le reflet de la pression pulmonaire capillaire et donc de la pression télédiastolique du ventricule gauche.

Figure 1 - Cathétérisme cardiaque droit d'après Vachiéry et Dewachter (7)



Rap : right atrium pressure = pression oreillette droite (POD)

Rvp : right ventricle pressure = pression ventriculaire droite

Pap : pulmonary artery pressure = pression artérielle pulmonaire

Pawp : pulmonary capillary wedge pressure = pression artérielle pulmonaire d'occlusion

Dans l'hypertension pulmonaire précapillaire, l'élévation de la PAPm est en rapport avec un obstacle en amont des capillaires pulmonaires avec une PAPo inférieure ou égale à 15 mm Hg. Dans l'hypertension pulmonaire post capillaire où cette fois l'élévation de la PAPm est en rapport avec un obstacle en aval des capillaires pulmonaires, la PAPo est strictement supérieure à 15 mm Hg.

Il est indispensable d'inclure la mesure des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) dans le raisonnement étiologique, calculée selon la loi de Poiseuille à partir de la PAPm, de la PAPo ainsi que du débit cardiaque (Qc) :

$$RVP = (PAPm - PAPo) / Qc.$$

Il a été établi comme seuil pathologique des RVP une valeur strictement supérieure à 2 Unités Wood (UW) d'après les nouvelles recommandations de l'ERS/ESC de 2022. (3)

Tableau 1. Nouvelles définitions hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire selon les recommandations ERS/ESC 2022

Définition	Caractéristiques hémodynamiques
Hypertension pulmonaire (HTP)	PAPm > 20 mmHg
Hypertension pulmonaire Pré-capillaire	PAPm > 20 mmHg PAPo ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
Hypertension pulmonaire Post Capillaire isolée	PAPm > 20 mmHg PAPo > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
Hypertension pulmonaire Mixte (pré et post capillaire)	PAPm > 20 mmHg PAPo > 15 mmHg RVP > 2 UW
Hypertension pulmonaire à l'exercice	Augmentation du rapport PAPm/DC entre le repos et l'exercice > 3 mm Hg/L/min

Une augmentation de la PAPm est un état hémodynamique qui peut être rencontré lors de pathologies très diverses. Certaines hypertensions pulmonaires restent alors dites « non classées » lorsque la PAPm est strictement supérieure à 20 mm Hg, avec des RVP basses (≤ 2 UW) et une PAPo inférieure à 15 mm Hg, devant inciter le clinicien à poursuivre les explorations médicales afin de déterminer les mécanismes sous jacents.(3)

Il a récemment été réintroduit le terme d'hypertension pulmonaire à l'exercice, par la mesure de la pente PAPm/débit cardiaque (DC) avec une limite supérieure de la normale entre 1,6 et 3,3 mm Hg/L/min en décubitus dorsal. Les dernières recommandations la définissent par une pente PAPm/DC > 3 mm Hg/L/min entre les mesures au repos et à l'exercice. (5,6)

2) Classification clinique de l'HTP

Il existe depuis 1998 une classification clinique internationale des hypertensions pulmonaires afin de s'adapter aux nouvelles connaissances, et dont la dernière a été établie en 2022. Cette classification permet de distinguer 5 grands groupes partageant des similitudes cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques, et dont l'objectif est d'élaborer des stratégies thérapeutiques communes.

Tableau 2 : Classification des hypertensions pulmonaires selon ESC/ERS 2022

Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
1. HTAP Idiopathique
2. HTAP héritable
3. HTAP induite par des médicaments ou toxiques
4. HTAP associée à
> Connectivite
> Infection par le Virus de l'immunodéficience humaine
> Hypertension portale
> Cardiopathie congénitale
> Bilharziose
5. HTAP avec signe d'atteinte veineuse et / ou capillaire (MVO/HCP)
6. HTAP persistante du nouveau-né
Groupe 2 : HTP associée à une cardiopathie gauche
1. Insuffisance cardiaque
> Avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée
> Avec FEVG réduite ou modérément réduite
2. Cardiopathie valvulaire
3. Pathologie cardiovasculaire congénitale ou acquise responsable d'une HTP post capillaire
Groupe 3 : HTP associée à des maladies respiratoires chroniques et / ou hypoxie
1. Maladie respiratoire chronique avec trouble ventilatoire obstructif ou emphysème
2. Maladie respiratoire chronique avec trouble ventilatoire restrictif
3. Autre maladie respiratoire chronique avec trouble ventilatoire mixte
4. Syndrome d'hypoventilation
5. Hypoxie sans maladie respiratoire
6. Anomalie du développement pulmonaire
Groupe 4 : HTP associée à des obstructions artérielles pulmonaires
1. HTP thrombo-embolique chronique
2. Autres causes d'obstruction artérielle pulmonaire
Groupe 5 : HTP de mécanisme inconnus et / ou multifactoriels
1. Maladies hématologiques
2. Maladies systémiques
3. Maladies métaboliques
4. Insuffisance rénale chronique (avec ou sans hémodialyse)
5. Microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire
6. Médiastinite fibreuse

L'hypertension pulmonaire du groupe 1 est une forme rare et particulièrement sévère d'HTP. Il est le seul groupe correspondant au terme d'hypertension pulmonaire artérielle pulmonaire (HTAP). Elle se développe en lien avec une atteinte complexe des vaisseaux artériels pulmonaires de petit calibre, avec une vasculopathie proliférante pulmonaire.

Elle peut-être héritable c'est-à-dire en lien avec une mutation génétique (dont la plus fréquente est BMPR2), induite par des médicaments ou des toxiques (tels que les anorexigènes, dasatinib, ...), associée à des connectivites notamment la sclérodermie systémique et le lupus érythémateux disséminé ou en lien avec une cardiopathie congénitale.

L'HTAP peut-être également en lien avec une hypertension portale, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou encore une schistosomiase. Nous trouvons dans ce groupe 1 les hypertensions pulmonaires en lien avec une maladie veino-occlusive (MVO) et / ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire, dont le remodelage vasculaire responsable de l'augmentation des résistances a la particularité d'être situé au sein des veinules et/ou des capillaires. Enfin, en absence de facteurs de risque connus l'HTAP est dite "idiopathique".

L'HTP du groupe 2 correspond aux HTP liées aux cardiopathies gauches, d'origine post capillaire et donc avec une PAPo supérieure à 15 mm Hg.

L'HTP du groupe 3 correspond aux HTP associées aux maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxie.

L'HTP du groupe 4 regroupe les hypertensions en lien avec des obstructions artérielles pulmonaires. Le plus souvent, il s'agit d'une hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC), une forme rare de maladie pouvant survenir dans les suites d'un ou plusieurs épisode(s) d'embolie(s) pulmonaire(s). De manière plus rare, l'obstruction artérielle peut être en lien avec un processus tumoral.

Le groupe 5 des HTP comprend des maladies hétéroclites se compliquant d'atteintes vasculaires pulmonaires souvent complexes, multifactorielles et non complètement élucidées à ce jour.

3) Epidémiologie de l'HTP

Depuis plus de 50 ans, de nombreux registres ont vu le jour afin de collecter des informations démographiques concernant les patients touchés par cette maladie.

Tous groupes compris, elle toucherait près de 1% de la population mondiale. La première cause d'HTP dans le monde est dominée par celles du groupe 2, suivies de celles du groupe 3. L'HTAP est quant à elle plus rare, tout comme l'hypertension pulmonaire du groupe 4 et 5. (8)

Dans les pays développés, la prévalence de l'HTAP est estimée entre 15 et 55 cas par millions d'habitants, son incidence est quant-à elle estimée à 6 cas par millions d'habitants par an. En occident, les deux principales étiologies sont représentées par les HTAP idiopathiques à 30-50% puis celles associées aux connectivites à 15-30%.(9,10)

Au fil des années, le paysage démographique des patients atteints d'HTAP a évolué. Le premier registre datant des années 1980 du National institute of Health des Etats-Unis relevait un âge jeune au diagnostic, aux alentours de 35 ans \pm 15 ans(11,12). Les registres plus récents mettent en évidence un âge désormais plus avancé, estimé entre 50 ans \pm 17 ans à 65 \pm 15 ans (8–11).

Elle touche plus les femmes que les hommes avec un sex ratio variable en fonction des différents registres, et de manière plus prononcée dans les HTAP idiopathiques et héritables notamment avant 50 ans(8,15). Cependant et de manière paradoxale, les femmes sont également associées à une meilleure fonction ventriculaire droite et donc une meilleure survie.(16,16,17)

Les dernières études de registres mettent en évidence une amélioration de la médiane de survie depuis l'ère des traitements spécifiques de l'HTP, estimée à environ 7 ans versus 2,8 ans. (10,18)

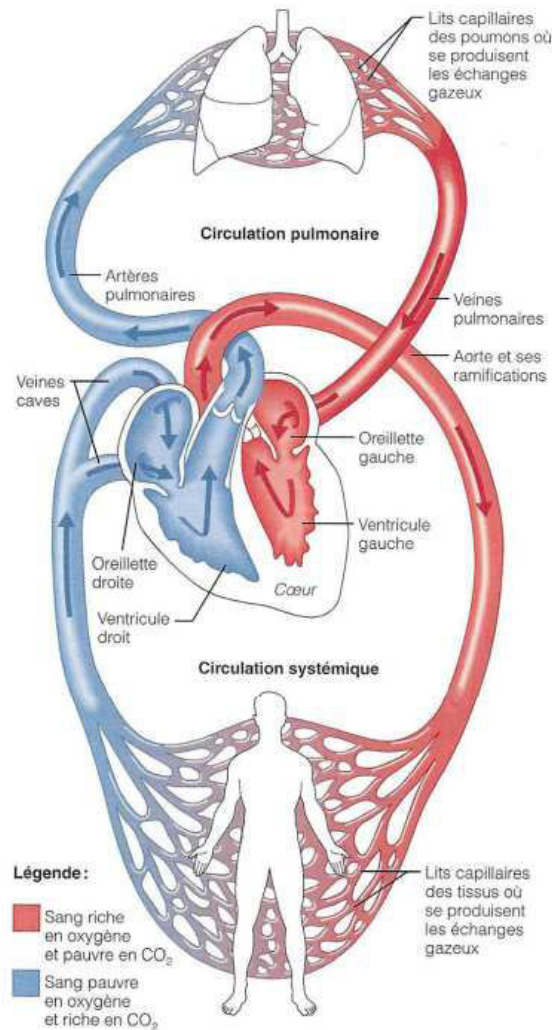
La survie à 3 ans a également augmenté, passant de 48% pour les HTAP idiopathiques estimée dans le registre NIH (de 1981 à 1985) à 68% dans le registre REVEAL. Les données du Registre Français de l'hypertension pulmonaire mettent en évidence une survie à 3 ans jusqu'à 83% chez les patients présentant une HTAP traitée par thérapie combinée associant des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERA) à un inhibiteur de phosphodiesterase 5 (IPDE5)(10,13,19)

4) Physiopathologie

a) Généralités sur la physiologie pulmonaire

Le cœur et les poumons entretiennent une interaction cardio-vasculaire très étroite. Au sein de ce système, il existe deux circulations : la circulation pulmonaire dite *petite circulation*, et la circulation systémique dite *grande circulation*. Ils forment à eux deux un montage fermé en série afin d'assurer deux rôles : les échanges gazeux et le transport du sang aux différents organes.(20)

Figure 2 - Circulation pulmonaire et circulation systémique d'après Marieb (2005)



La circulation pulmonaire est à basse pression, à faible résistance, à haut débit et ayant une grande compliance. Elle possède plusieurs mécanismes afin de contrôler le niveau des résistances pulmonaires, notamment à l'effort :

- Tout d'abord, pour maintenir un régime de basse pression, les artères pulmonaires peuvent se **distendre** et augmenter le volume vasculaire total en cas d'augmentation du débit cardiaque:
- La circulation pulmonaire a également la capacité de **recruter** des vaisseaux pulmonaires avec la réouverture de territoires peu perfusés, en particulier au niveau des apex pulmonaires.

Pour permettre le maintien d'un rapport de ventilation / perfusion optimal, il peut se produire en cas d'hypoxie une vasoconstriction locale, permettant alors de limiter l'hypoxémie liée à l'effet shunt.

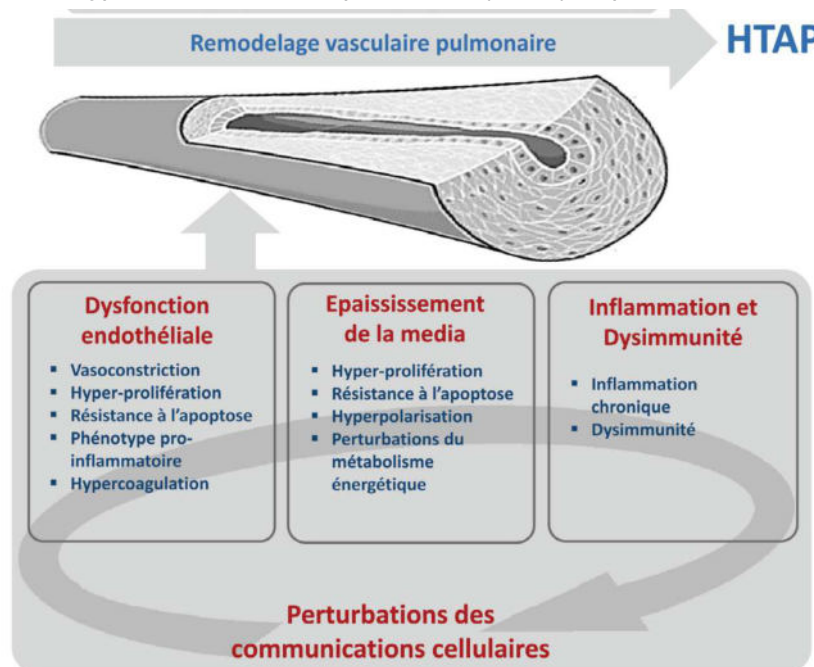
b) Physiopathologie dans l'HTP

Le mécanisme clé dans le développement d'une HTP est le remodelage vasculaire pulmonaire.

De manière complexe et multifactorielle, ce remodelage est influencé par l'hôte, avec notamment l'intervention de facteurs génétiques, de l'âge ou encore de phénomènes hormonaux, mais également de l'environnement par le biais de l'hypoxie, de toxines ou encore de certains médicaments.

Les altérations de communications entre les différents types de cellules constituant les vaisseaux pulmonaires sont responsables de dysfonctionnement des cellules endothéliales, d'une hypertrophie de la média par prolifération des cellules musculaires lisses, et ce dans un contexte d'inflammation péri-vasculaire chronique. (20,21)

Figure 3. Concepts actuels des mécanismes moléculaires et cellulaires contribuant au développement et à la progression de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) d'après Tu et al. 2016(21)



5) Diagnostic et bilan étiologique de première intention

Il est nécessaire d'avoir une approche pluridisciplinaire lors de l'évaluation d'un patient suspect d'HTP. Cette évaluation a deux objectifs : la première est d'assurer une orientation rapide vers un centre de compétence ou de référence de l'hypertension pulmonaire, la seconde est d'obtenir un diagnostic étiologique de la maladie sous-jacente afin de proposer une prise en charge et des traitements adaptés.

a) Clinique

L'hypertension pulmonaire est responsable de symptômes non spécifiques qui sont principalement dus à la défaillance ventriculaire droite.

Le principal symptôme est la dyspnée, apparaissant progressivement à l'effort, puis au repos pour les formes sévères. Elle est présente dans 95% des cas et reste malheureusement souvent négligée, expliquant en partie le retard de prise en charge. Elle est décrite selon la classification de la New-York Heart Association (NYHA) comprenant 4 stades, et demeure un outil pronostic majeur dans le cadre du suivi de la maladie.

Stade I NYHA	Absence de limitation des activités physiques Absence de dyspnée pour les efforts habituels
Stade II NYHA	Réduction modérée de l'activité physique Symptômes pour des efforts importants habituels tels que la marche rapide ou en côte ou la montée des escaliers (≥ 2 étages)
Stade III NYHA	Réduction marquée de l'activité physique Symptômes pour des efforts peu intenses de la vie courante, tels que la marche sur terrain plat ou la montée des escaliers (< 2 étages)
Stade IV NYHA	Limitation sévère de l'activité physique Dyspnée permanente de repos ou pour des efforts minimes

De manière moins fréquente certains patients peuvent également présenter des palpitations notamment à l'effort, une symptomatologie digestive à l'exercice à type de distension abdominale ou de nausées.

Les signes d'insuffisance cardiaque droite doivent être systématiquement recherchés, tels que des oedèmes des membres inférieurs, une turgescence jugulaire, un reflux hépato-jugulaire, des hépatalgies ou à des stades de sévérité plus importants de l'ascite voire un état d'anasarque.

Certains signes cliniques constituent des critères de gravité de la maladie, tels que des douleurs thoraciques, des lipothymies ou encore la survenue de syncopes.

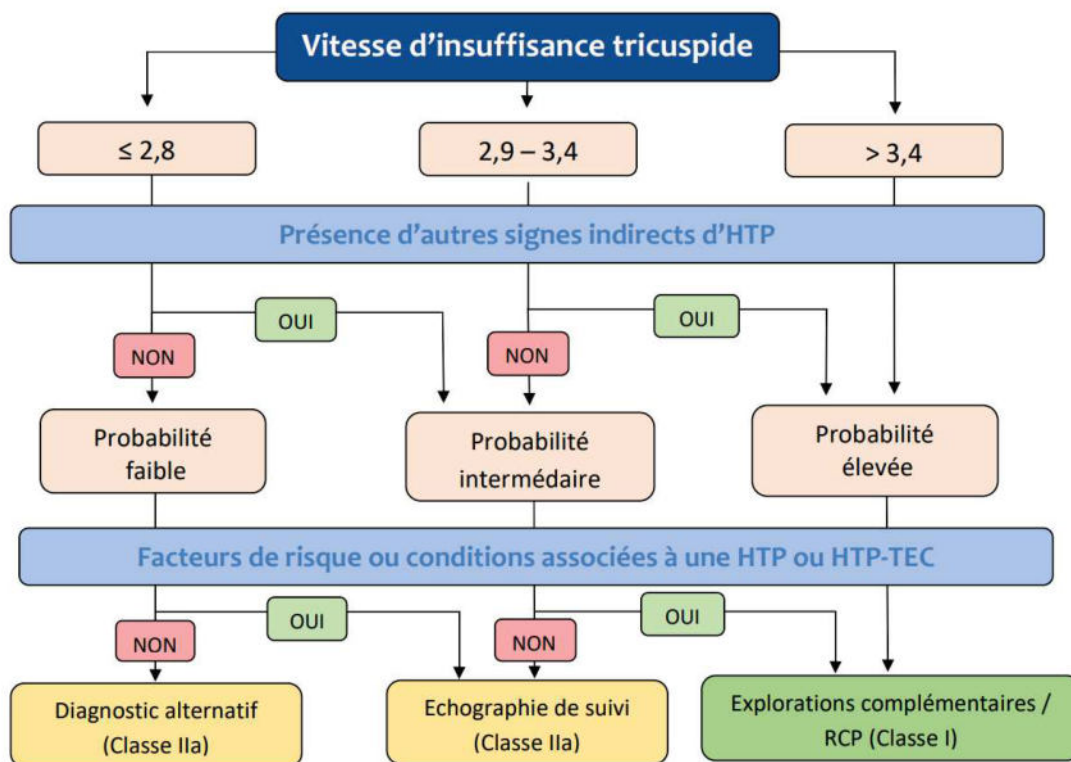
La présentation clinique peut également être liée aux complications: une hémoptysie par rupture des artères bronchiques hypertrophiques, un syndrome angineux en lien avec une compression coronaire gauche par les vaisseaux pulmonaires dilatés, une respiration sifflante ou des infections pulmonaires par compression des voies respiratoires, un enrouement ou un dysphonie par compression du nerf récurrent laryngé gauche (syndrome d'Ortner).

Enfin, certains signes cliniques peuvent également orienter vers une pathologie sous-jacente à cette hypertension pulmonaire.

b) L'échographie cardiaque transthoracique (ETT)

L'ETT est l'outil non invasif de référence dans le dépistage de l'hypertension pulmonaire. Couplé au doppler pulsé, il permet d'estimer certains paramètres hémodynamiques et d'évaluer la sévérité de l'atteinte cardiaque droite. La vitesse de l'insuffisance tricuspide (VIT) en m/s permet d'établir une probabilité faible, intermédiaire ou élevée d'HTP.

Figure 4. Probabilités échographiques d'une HTP en fonction de l'IT, selon les recommandations ESC/ESC 2022.



La PAPs peut-être estimée à partir du flux d'insuffisance tricuspide via l'équation de Bernoulli, associant la mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide en m/s (V_{max} IT) et la pression dans l'oreillette droite (POD) :

$$PAPs = 4V^2 + POD$$

Il existe à l'ETT certains signes orientant vers une HTP, comme une dilatation du VD, une diminution de la contractilité du VD évaluée par la mesure de l'amplitude de déplacement de l'anneau tricuspide entre la diastole et la systole (TAPSE), voire un mouvement paradoxal du septum interventriculaire.

Cet examen peut également mettre en évidence une dilatation de l'OD, une augmentation du diamètre de l'artère pulmonaire.(22). La recherche d'un épanchement péricardique est essentiel car il constitue un élément de mauvais pronostic.

Il s'agit d'un outil utilisé dans la démarche étiologique de toute hypertension pulmonaire, pouvant mettre en évidence une cardiopathie gauche, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale.

L'ETT est également examen indispensable dans le suivi des malades, permettant une évaluation régulière du ventricule droit et donc de la maladie de manière non invasive.(1,2,22)

c) Le cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit est un outil invasif pierre angulaire dans la stratégie diagnostique et thérapeutique. Il permet tout d'abord d'affirmer le diagnostic par des mesures précises des pressions pulmonaires et des résistances vasculaires, d'établir le profil hémodynamique de l'hypertension pulmonaire et d'en déterminer les mécanismes. (23).

Durant cet examen, des tests complémentaires peuvent être réalisés.

Il est possible de tester la réversibilité de cette hypertension pulmonaire sous vasodilatateurs. La réponse au test est évaluée par mesure hémodynamique après inhalation de monoxyde d'azote. Elle est définie de manière positive s'il est constaté une baisse de la PAPm ≥ 10 mm Hg avec une valeur absolue de PAPm ≤ 40 mm Hg, avec un débit cardiaque augmenté ou stable.(22,24)

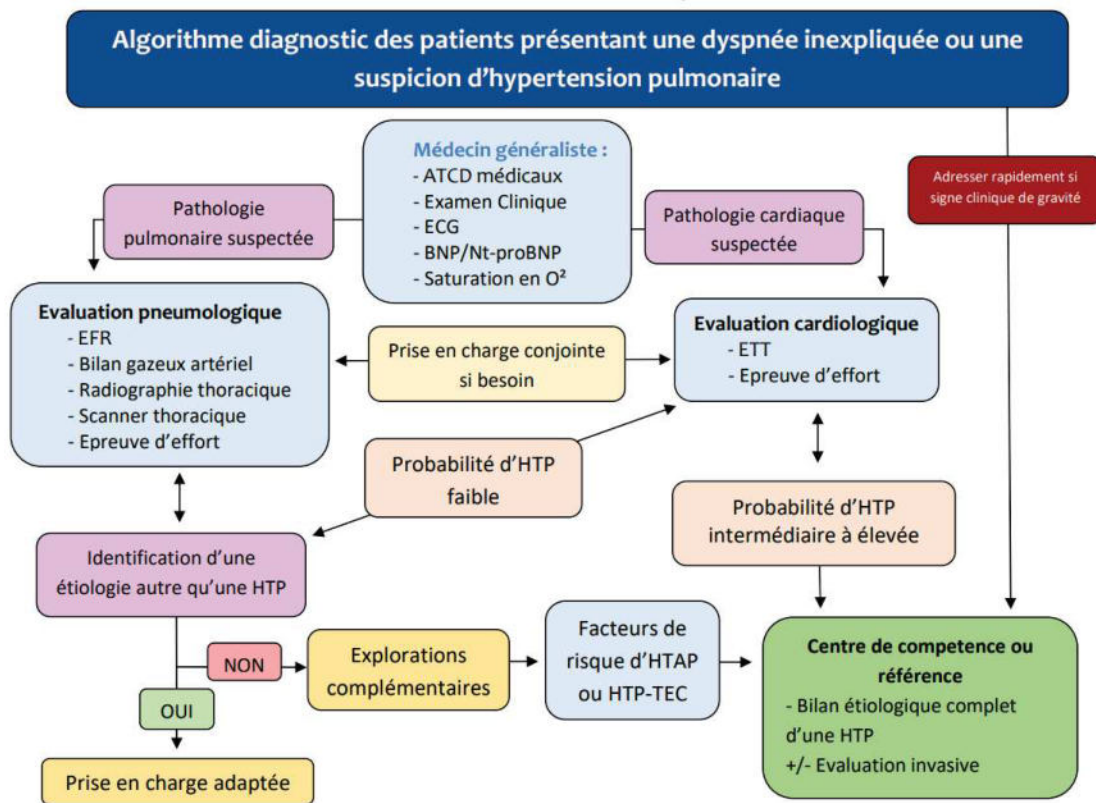
Une épreuve de remplissage peut-être également réalisée afin de démasquer une cardiopathie diastolique. Pour cela, il est administré 500 ml de sérum physiologique en 5 minutes. Ce test est considéré positif si la PAPo est strictement supérieure à 18 mm Hg.

Enfin, de précieux renseignements sur la sévérité et donc le pronostic de la maladie sont recueillis, notamment par le biais du débit cardiaque (DC), de la pression de l'oreillette droite, de la saturation veineuse en oxygène, la compliance artérielle pulmonaire.

d) Les autres examens complémentaires

Le bilan étiologique de cette HTP est une étape essentielle conditionnant par la suite la prise en charge du patient. Elle comprend la réalisation d'autres examens complémentaires qui permettent également de mettre en évidence des signes de sévérité de la maladie.

Figure 5. Algorithme diagnostique lors de dyspnée ou chez un patient suspect d'hypertension pulmonaire selon les recommandations ESC/ERS 2022.



La **radiographie thoracique** peut mettre en évidence des signes d'hypertension pulmonaire comme une dilatation des artères pulmonaires au niveau des hiles, un élargissement du ventricule droit et de l'oreillette droite voire une cardiomégalie. Elle peut également orienter vers une étiologie pulmonaire.

Les **explorations fonctionnelles respiratoires** sont utiles notamment lors de suspicion d'HTP du groupe 3 ; on recherche ainsi un trouble ventilatoire obstructif ou encore un trouble ventilatoire restrictif. Une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) abaissée est considérée comme un facteur pronostique dans l'HTAP.(6) Elle peut être le témoin d'une atteinte interstitielle, veineuse ou encore une raréfaction vasculaire.

La **scintigraphie de ventilation perfusion** est nécessaire dans le bilan de première intention afin de ne pas méconnaître une ou plusieurs embolies pulmonaires.

Le scanner thoracique est utile dans la démarche étiologique tout d'abord afin d'évaluer l'état du parenchyme et des bronches sous-jacent, mais également afin de rechercher des arguments pour une maladie veino-occlusive par la présence d'épaississement des septa, de nodules flous en verre dépoli ou d'adénopathies médiastinales.(25)

L'**angioscanner** permet de rechercher des stigmates de lésions thrombo-emboliques chroniques comme des défauts de perfusion excentrés ou un aspect en mosaïque ; il permet également de déterminer les possibilités d'angioplasties pulmonaires, voire d'intervention chirurgicale par thromboendartériectomie en centre expert. (25–27)

L'**échographie abdominale** est utile à la recherche d'une hypertension portale, notamment par le biais de doppler du tronc porte. (28)

Enfin, toujours dans un but étiologique, il est indispensable de réaliser un bilan biologique comprenant des sérologies virales (VIH, hépatites virales B et C) ainsi que les marqueurs d'auto-immunité.(29)

6) Surveillance et stratification du risque

L'objectif de cette prise en charge spécialisée par une équipe multidisciplinaire, que ce soit en centre de référence ou de compétence, est l'amélioration des symptômes notamment de la dyspnée, de la tolérance à l'effort évaluée par le TM6, de la qualité de vie, des variables hémodynamiques et enfin de la survie.

Le **test de marche de 6 minutes** (TM6) permet de fournir de précieux éléments dans le suivi des patients, et dont le résultat est corrélé au pronostic. Les dernières recommandations rapportent qu'une distance inférieure à 165 m est associée à un pronostic péjoratif. Une désaturation de plus de 10% constitue un critère de gravité avec un risque de mortalité multiplié par 2,9 dans les 2 ans.(30,31)

Les **dosages de BNP et/ou Nt-PROBNP** sont corrélés à la dysfonction myocardique . Il s'agit de marqueurs pronostiques puissants au diagnostic mais également au cours du suivi.(13,32)

Tableau 3. Proposition de stratégie de suivi des patients suivi pour une HTP selon les recommandations ERS/ERS 2022.

	Au diagnostic	Tous les 3 à 6 mois après modification thérapeutique	Tous les 3 à 6 mois chez les patients stables	En cas d'aggravation clinique
Examen clinique	√	√	√	√
NYHA	√	√	√	√
ECG	√	√	√	√
TM6	√	√	√	√
ETT (ou IRM)	√	√		√
Bilan biologique standard dont BNP ou NT-proBNP	√	√	√	√
Gaz du sang	√	√	√	√
Cathétérisme cardiaque droit	√	±		±

Différents scores pronostiques ont vu le jour au fil des années afin de classer les patients en fonction du risque de mortalité. L'ESC/ERS propose une stratification du risque en trois strates différentes : faible, intermédiaire ou risque élevé et dont le taux de mortalité à 1 an est estimé respectivement < 5%, entre 5 et 20% et supérieur à 20%. Ce risque est évalué en association des critères cliniques, biologiques, échographiques, radiologiques et enfin hémodynamiques.

Tableau 4. Stratification du risque de mortalité à 1 an selon l'ERS/ESC 2022

Variables	Faible risque < 5%	Risque intermédiaire (5 - 20%)	Risque élevé (> 20%)
Signe d'insuffisance cardiaque droite	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes et manifestations cliniques	Absente	Lente	Rapide
Syncope	Non	Occasionnelles	Répétée
Dyspnée NYHA	I - II	III	IV
TM6	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Biomarqueurs	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 - 800 ng/L NT-proBNP 300 - 1100 ng/L	BNP > 800 ng/L NT-proBNP > 1100 ng/L
Echographie cardiaque	Surface OD < 18 cm ² TAPSE/PAPs > 0,32 mm/mmHg Absence d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² TAPSE/PAPs 0,19 - 0,32 mm/mmHg Lame d'épanchement péricardique	Surface OD > 26 cm ² TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg Épanchement péricardique modéré à important
IRM	FEVG > 54% VESi > 40 ml/m ² VES-VDi < 42 ml/m ²	FEVG 37-54 % VESi 26-40 ml/m ² VES-VDi 42-54 ml/m ²	FEVG < 37% VESi < 26 ml/m ² VES-VDi > 54 ml/m ²
Hémodynamique	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/min/m ² VESi > 38 ml/m ² SvO ² > 65%	POD 8-14 mmHg IC 2-2,4 L/min/m ² VESi 31-38 ml/m ² SvO ² 60-65%	POD > 14 mmHg IC < 2 L/min/m ² VESi < 31 ml/m ² SvO ² < 60%

Plusieurs études ont proposé des versions simplifiées en se basant sur les paramètres prédictifs les plus fiables tels que le score REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2.0, celui issu du registre suédois SPAHIR, COMPERA ou encore celui selon la méthode française réalisant une quantification du nombre de critères, à faible risque de mortalité. (18,30,33)

Afin de réaliser une discrimination plus fine des patients classés en risque intermédiaire, une stratification du risque de mortalité en 4 catégories a été proposée par *Hoeper et al* en proposant la classification COMPERA 2.0. En plus d'être plus simple d'utilisation de part l'utilisation de paramètres non invasifs qui sont la classe fonctionnelle NYHA, la distance au TM6 et enfin le taux de BNP ou NT-proBNP, ce score est plus sensible lors du suivi pour évaluer le pronostic des patients. (34,35)

Ces stratifications du risque de mortalité sont donc non seulement utiles au diagnostic mais également au cours du suivi, constituant un outil permettant de guider les praticiens dans la stratégie thérapeutique à aborder, tant sur le plan médicamenteux que sur l'indication à la transplantation d'organes.

Tableau 5. Stratification du risque de mortalité à 1 an en 4 catégories selon COMPERA 2.0

Compera 2.0	Bas (98,5%) 1	Intermédiaire bas (97,2%) 2	Intermédiaire élevé (91,3%) 3	Élevé (78%) 4
NYHA	I - II	--	III	IV
TM6	> 440 m	440 - 320 m	319 - 165 m	< 165 m
NT-proBNP	< 300 ng/L	300-649 ng/L	650 - 1100 ng/L	> 1100 ng/L
BNP	< 50 ng/L	50-199 ng/L	200 - 800 ng/L	> 800 ng/L

Hoeper et al. avaient mis en évidence que selon cette stratification, le risque de décès à 3 ans est pour les patients classés en risque bas, intermédiaire-bas, intermédiaire-élevé et élevé à respectivement 89%, 85,6%, 62,2% et 46,5%.(34)

7) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un patient ayant une HTP nécessite une approche pluridisciplinaire et de prendre en compte le patient via une approche globale.

a) Mesures générales

Compte tenu de la limitation des capacités à l'exercice qu'entraîne la maladie, une attention particulière doit être attribuée à la poursuite d'une activité physique modérée afin de lutter contre le déconditionnement. Une réadaptation spécialisée supervisée doit être évaluée au cas par cas si besoin.

Il est recommandé de vacciner les patients contre le pneumocoque, la grippe ainsi que le SARS-Cov2

L'anesthésie générale est un facteur de morbi-mortalité majeur, menant à privilégier les anesthésies programmées et les techniques d'anesthésie loco-régionale. De rares exceptions peuvent être réalisées au cas par cas, mais par des équipes formées et expertes tout en ayant bien évalué la balance bénéfiques/risques d'une telle intervention.(36)

Chez les femmes en âge de procréer, il est important de leur proposer une contraception en évitant les oestroprogestatifs. La grossesse demeure exceptionnelle et contre-indiquée du fait du risque d'aggravation de maladie pouvant mettre en jeu la vie de la mère ainsi que de l'enfant.(37)

Enfin, malgré les avancées médicales majeures des dernières années, l'hypertension pulmonaire reste une maladie dont l'impact est gravissime pour le patient ainsi que pour son entourage ; il est de notre devoir de leur apporter un soutien psychosocial tout au long de leur prise en charge.

b) Traitement conventionnel de l'HTP

i) Diurétiques

L'un des principaux objectifs de la prise en charge des patients atteints d'HTAP est le contrôle de la volémie. Lorsqu'un patient présente des signes d'insuffisance cardiaque droite, il est recommandé d'utiliser des diurétiques tels qu'un diurétique de l'anse, un diurétique thiazidique ou encore un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes. Il est indispensable de recommander un régime hyposodé et de leur proposer une prise en charge avec un diététicien voire un nutritionniste.

ii) Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques peuvent être efficaces dans la réduction de la vasoconstriction pulmonaire chez les patients dit "répondeurs" au test de vasoréactivité.(cf plus haut) Cette vasoréactivité en aigüe et une réponse à long terme aux inhibiteurs calciques peuvent être observées chez les patients ayant une HTAP idiopathique, héritable ou induite par les médicaments, représentant environ 10% des patients atteints d'HTAP. Cette caractéristique est associée à un meilleur pronostic. Les principales molécules utilisées sont l'amlodipine, le diltiazem ainsi que le vérapamil. Ils sont administrés à posologie élevée.

Une réévaluation doit être réalisée au bout de 3 à 6 mois de traitement. En cas de NYHA à I-II, de NT-PROBNP < 300 ng/l, de PAPm<30 le traitement sera poursuivi seul. Sinon il se discutera l'instauration éventuelle d'un traitement spécifique.(3,38)

iii) L'oxygénothérapie

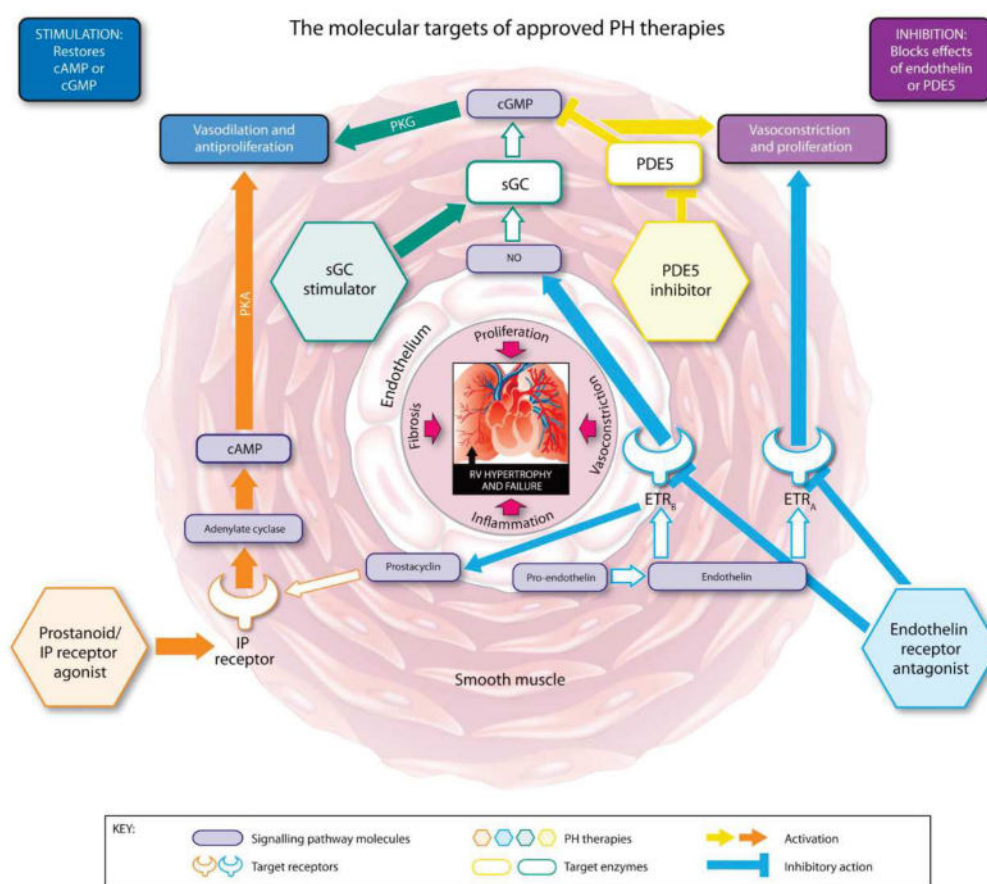
Il est indiqué de traiter un patient par oxygénothérapie si la PaO² est strictement inférieure à 60 mm Hg, mesurée à deux reprises à l'état stable. Elle permet d'apporter une meilleure tolérance à l'exercice, et de diminuer des RVP même s'il n'a pas été montré de bénéfice quant-à l'évolution de la maladie. (3)

c) Traitements spécifiques

Des avancées médicales considérables ont permis de voir apparaître des traitements dits “spécifiques” de l’hypertension pulmonaire. Leur rôle est de rétablir la balance entre facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs pour *in fine* permettre une dilatation des vaisseaux pulmonaires.

La dysfonction endothéliale présente dans l’hypertension pulmonaire est responsable d’une diminution de vasodilatateurs tel que le monoxyde d’azote (NO) et la prostaglandine, ainsi qu’une production accrue d’un puissant vasoconstricteur qui est l’endothéline-1 (ET1).

Figure 6. Cibles thérapeutiques dans l’hypertension pulmonaire



Le rôle des traitements spécifiques de l’HTAP est de s’opposer aux effets de la vasoconstriction et de l’obstruction vasculaire pulmonaire par le biais de ces trois principales voies de signalisation : celle de la prostaglandine, celle de l’endothéline-1, et celle du NO. Nous distinguons alors 3 grandes familles de médicaments. Les plus grands progrès depuis ces dernières années sont également liés à l’association de ces médicaments, en traitements combinés ou séquentiels.

La complexité de ces thérapies mène à toujours développer de nouvelles pistes thérapeutiques. Actuellement, ce sont près de 10 molécules disponibles et utilisées de manière combinée; la survie des patients s'est considérablement allongée, estimée à désormais 7 ans de médiane versus 2,8 ans sans traitement.(19)

Tableau 6. Principaux médicaments disponibles selon la voie de signalisation.

Voie de signalisation	DCI - Nom commercial
Voie de la prostacycline	Epoprosténol - Flolan® Veletri®
	Iloprost - Ventavis®
	Tréprostinil - Remodulin®
	Selexipag - Uptravi
Voie de l'endothéline	Ambrisantan - Volibris®
	Bosantan - Tracleer®
	Macitentan - Opsumit®
Voie du NO	Sildenafil - Revatio®
	Tadalafil - Adcirca®
	Riociguat - Adempas®

i) La voie des prostacyclines et ses dérivés

Les prostacyclines de synthèse sont les premiers traitements spécifiques utilisés dans l'HTP. Ils ont pour rôle de pallier au défaut de production de prostacycline endogène (Prostaglandine I₂ ou PGI₂) La PGI₂ est un puissant vasodilatateur systémique dont la cible est le récepteur IP exprimé dans la couche de cellules musculaires lisses vasculaires. Une fois ce récepteur IP activé, la production d'AMPc via l'ATP augmente l'activité de la protéine kinase A (PKA) aboutissant à la vasodilatation. (24) Par ailleurs, elle possède également un effet anti agrégant plaquettaire, une action antiproliférative et anti-inflammatoire. (20,39)

L'époprosténérol (Flolan®) a été le premier à être utilisé chez les patients atteints d'HTP. Il est utilisé par voie intraveineuse en continu en raison de sa demi-vie courte (entre 3 à 6 minutes), et ce par le biais d'une pompe à perfusion portative, connectée à une voie centrale à demeure.(20) Le **Veletri®** a été mis sur le marché par la suite en 2008 et par sa stabilité de 24h à température ambiante a permis d'améliorer le confort des patients.

Le **Treprostinil (Remodulin®)** est un analogue tricyclique de la prostacycline pouvant être utilisé par voie IV ou sous-cutanée. Il possède une action pharmacologique identique à l'époprosténérol.

L'**iloprost (Ventavis®)** est un analogue de la carbacycline de la PGI₂. Il s'utilise sous forme inhalée mais n'est désormais plus commercialisé en France

Le **selexipag (Uptravi®)** est la dernière molécule de cette classe, dont le rôle est d'augmenter la réponse à la prostacycline. Il s'administre par voie orale en deux prises quotidiennes. (40)

ii) La voie de l'endothéline

L'endothéline I est un puissant vasoconstricteur favorisant également la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, contribuant à la progression de l'hypertension pulmonaire. Le but des antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (ERA) est d'entrer en compétition avec l'ET-1 sur les récepteurs de l'endothéline-A (ETA) et de l'endothéline B(ET-B).(19,40,41)

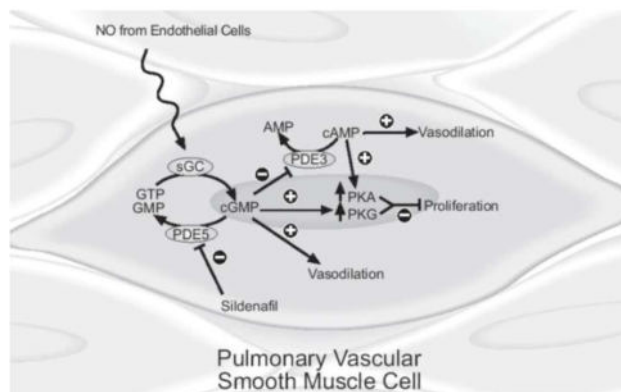
Il existe actuellement 2 ERA sur le marché : **le bosentan, l'ambrisentan**. Ces médicaments sont tératogènes et donc contre-indiqués pendant la grossesse.

iii) La voie du NO

La phosphodiesterase de type 5 (PDE5) est une enzyme particulièrement présente dans les vaisseaux pulmonaires par rapport aux vaisseaux systémiques, hydrolysant la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Les inhibiteurs de phosphodiesterase 5 induisent une augmentation de la concentration intracellulaire en GMPc permettant une vasodilatation associée à une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Il existe deux inhibiteurs actuellement disponibles, s'administrant par voie orale : le **Sildénafil** (Revatio ®) et **Tadalafil** (Adcirca ®). Aucun de ces traitements ne semble présenter d'effet secondaire hépatique.(26,42–44)

Figure 7. Mécanismes d'action des IPD5 selon Barret et Machado, 2006

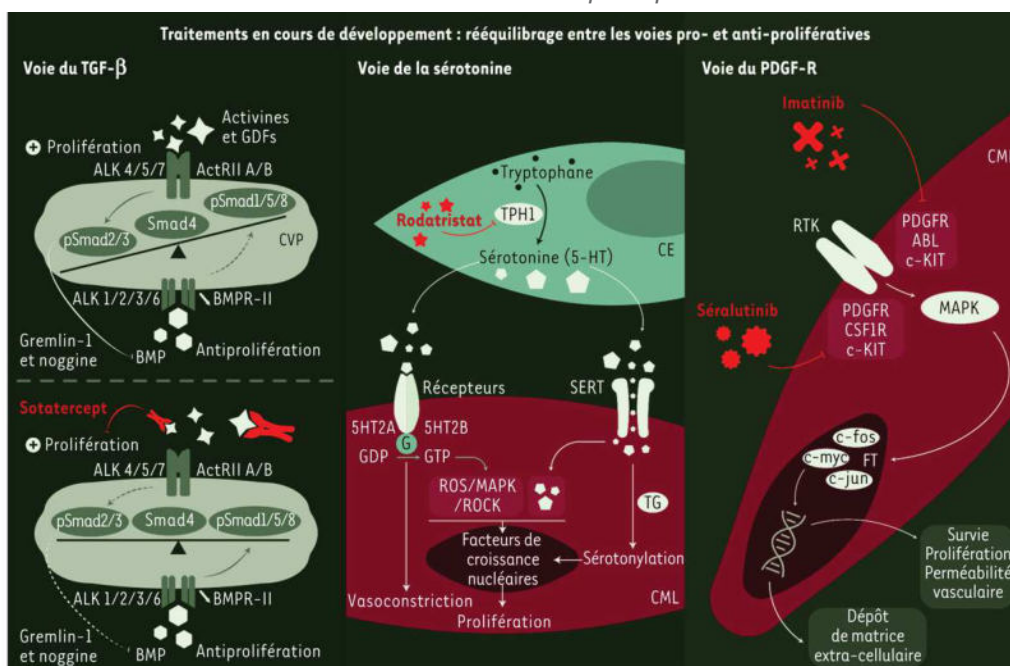


Le **Riociguat** (Adempas ®) est un médicament stimulant la synthèse du GMPc en activant de manière directe la guanylate cyclase soluble. Il améliore significativement la dyspnée, la distance parcourue au TM6 ainsi que les paramètres hémodynamiques après 12 semaines de traitement, à la fois dans l'HTAP (étude PATENT) ainsi que dans l'HTP-TEC ne relevant pas d'une prise en charge chirurgicale (étude CHEST). Il s'agit d'un traitement par voie orale, avec la nécessité d'une titration progressive en lien avec le risque d'hypotension.(45)

d) Les nouvelles cibles thérapeutiques

De nombreuses voies de signalisation pathologiques ont été décrites dans l'hypertension pulmonaire. De ce fait, les innovations thérapeutiques ne cessent de voir le jour, notamment en se focalisant sur de nouvelles cibles thérapeutiques tels que le stress oxydant, les facteurs de l'inflammation ou de croissance.

Figure 8. Mécanismes d'action des nouvelles cibles thérapeutiques selon Perros et al.



i) La voie Transforming Growth Factor β (TGF β)

Le Transforming growth factor β a un rôle anti-prolifératif au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires. La mutation de leurs récepteurs, par la diminution de leurs fonctions, est responsable d'une prolifération cellulaire accrue.

Le **Sotatercept** est une biothérapie bloquant cette voie de signalisation. Il inhibe la signalisation de l'activine, diminuant ainsi le remodelage vasculaire et la prolifération des cellules musculaires lisses. Il s'administre par voie sous cutanée toutes les 3 semaines. Il a prouvé son efficacité sur l'amélioration des capacités à l'effort, sur la baisse des résistances vasculaires, du taux de Nt-proBNP et de la PAPm. (étude PULSAR et STELLAR).(46)

ii) La voie du PDGF

Le but est d'inhiber cette voie par des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) avec actuellement deux molécules testées : l'IMATINIB® ainsi que le SERALUTINIB®

L'**Imatinib** ® a notamment été testé dans l'étude IMPRES, mettant en évidence une amélioration des paramètres hémodynamiques mais avec cependant la survenue d'hématomes sous duraux sans explication quant aux mécanismes, motivant alors l'arrêt de cette molécule. (20)

Le **Seralutinib** ® est un TKI dont l'efficacité et la tolérance par voie inhalée sont testées dans un essai clinique de phase II débuté en 2022 (étude TORREY).(47)

iii) La voie de la sérotonine

Les dérivés de la sérotonine ou 5-hydrotryptamine (5-HT) sont impliqués dans le développement d'HTAP. Le **Rodatristat**, administré par voie inhalée, a pour but de limiter la production de 5-HT en inhibant l'enzyme tryptophane hydroxylase-1. L'étude ELEVATE 2, multicentrique de phase II, randomisée en double aveugle, étudie l'effet de ce traitement sur les résistances pulmonaires à 6 mois, chez les patients sous traitement spécifique que ce soit en mono, bi ou trithérapie. Les résultats devraient apparaître prochainement. (20)

e) L'ECMO

L'ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) est une technique médicale invasive ayant pour rôle de soutenir la fonction cardiaque et / ou pulmonaire lorsqu'un patient est en défaillance de ces organes malgré une prise en charge optimale. Ce système permet d'extraire le sang du corps afin de le faire passer à travers un dispositif éliminant le dioxyde de carbone et permettant d'oxygéner le sang.(48) Elle ne doit cependant pas être utilisée chez les patients présentant une hypertension pulmonaire terminale en bout de course sans possibilité de transplantation ou avec un pronostic nul de récupération.

Elle est donc considérée dans deux situations distinctes ; elle peut être utilisée jusqu'à la transplantation pulmonaire, dit en "Bridge to transplant" (BTT), s'adressant donc plutôt aux patients en attente de greffe, ou chez les patients présentant une cause réversible d'insuffisance cardiaque droite, dit en "bridge to recovery" (BTR).

L'utilisation de l'ECMO en BTT peut se faire sous deux modalités différentes : soit sous forme veino-veineuse ou soit sous forme veino-artérielle. L'ECMO veino-veineuse assure un soutien de l'hématose, et l'ECMO veino-artérielle a pour but d'assurer un soutien à la fois de l'hématose mais également de l'hémodynamique.(49). Dans ce contexte bien précis, elle est principalement utilisée dans les maladies vasculaires pulmonaires, mais également la fibrose pulmonaire, la mucoviscidose et le SDRA.

B. La transplantation

1) Généralités

La première procédure de transplantation pulmonaire chez l'homme a été réalisée en 1963. Ce n'est cependant qu'au cours des années 1980, avec l'avènement de la ciclosporine, rendant possible des survies prolongées, que la greffe pulmonaire est devenue une réelle option thérapeutique de l'insuffisance respiratoire chronique terminale.

Au fil des décennies, la transplantation pulmonaire a connu des évolutions notables concernant les techniques chirurgicales, la prise en charge en anesthésie-réanimation et médicale, permettant une augmentation du nombre de procédures réalisées chaque année et une amélioration de la survie des patients transplantés.

En 2019, elle a représenté plus de 4500 procédures chirurgicales. En France, ce chiffre s'élève à plus de 400. (50)

2) Critères de transplantation dans l'HTP

La société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (International society of heart and lung transplantation, ISHLT) a émis en 2021 une mise à jour des critères de transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire.(51,52)

Dans l'hypertension pulmonaire, il est donc recommandé d'adresser un patient à un centre de transplantation pour bilan d'éligibilité lorsqu'il présente l'un des critères suivants :

- score ESC/ERS intermédiaire ou haut risque, ou un score REVEAL supérieur ou égal à 8 malgré une prise en charge optimale par les traitements spécifiques
- une dysfonction ventriculaire droite significative malgré une prise en charge appropriée par les traitements spécifiques
- l'introduction de prostacycline par voie IV ou SC
- une maladie progressive malgré une prise en charge optimale ou une hospitalisation récente pour aggravation de la maladie
- une dysfonction rénale ou hépatique lié à la sévérité de l'hypertension pulmonaire
- une complication potentiellement mortelle telle que l'hémoptysie

Il est recommandé d'inscrire sur liste de transplantation un patient s'il présente l'un des critères suivants :

- un score ERS/ESC dit "haut risque" ou un score REVEAL supérieur à 10 malgré une prise en charge optimale par traitements spécifiques de l'HTP, dont la prostacycline et ses analogues
- une hypoxémie progressive, en particulier chez les patients présentant une MVO
- une dysfonction rénale ou hépatique modérée liée à l'HTP
- une hémoptysie mettant en jeu le pronostic vital

Les recommandations ESC/ERC 2022 soulignent l'importance de proposer une discussion d'inscription sur liste chez les patients classés en risque intermédiaire haut malgré un traitement maximal.

3) Règle de répartition de greffons en France

Au cours de ces dernières années de nouveaux systèmes d'attribution des greffes ont vu le jour dans le monde entier afin de réduire les décès sur liste d'attente.

En 2005, aux Etats-unis, la création d'un algorithme par le biais d'un score d'attribution pulmonaire (lung allocation score, LAS) a permis une diminution de la mortalité sur liste d'attente, une augmentation du nombre de transplantation ainsi qu'une légère amélioration de la survie à un an de la transplantation. De manière plus spécifique, une amélioration de la survie a également été démontrée chez les patients présentant une HTAP idiopathique. (53,54)

Eurotransplant est un organisme utilisant une autre approche, permettant de donner la priorité à la transplantation aux patients présentant des critères d'urgence et permettant l'échange d'organes entre plusieurs pays Européens : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Croatie, le Luxembourg, la Hongrie, les Pays-Bas ainsi que la Slovaquie.

D'autres pays ont mis en place des systèmes d'allocation en urgence des greffons tels que l'Italie, l'Angleterre, la Suisse ou encore l'Espagne. (55,56)

En France, il existe depuis septembre 2006 pour la greffe cardio-pulmonaire et depuis juillet 2007 pour la greffe pulmonaire un système d'allocation des greffons en "super-urgence"(SU). Ce mode d'attribution de greffon permet de donner un accès prioritaire national aux patients ayant un risque de décès imminent. Après accord d'experts et s'il répond à des critères bien précis, un patient peut bénéficier d'une priorité nationale d'accès aux greffons pendant 8 jours. Cette démarche est renouvelable une fois. (57)

Ce système de super-urgence n'est applicable dans la transplantation pulmonaire que dans 3 pathologies : la mucoviscidose et bronchectasies, l'hypertension pulmonaire et les pathologies interstitielles fibrosantes.

Dans le cadre de l'hypertension pulmonaire, le patient doit présenter un état clinique répondant à l'un des critères suivants : la nécessité d'une ventilation mécanique invasive, d'une assistance de type ECMO, ou une HTP sévère stade 4 NYHA avec un index cardiaque inférieur à 2L/min/m² et des résistances artérielles pulmonaires supérieures à 1200 dyn.sec.cm⁻⁵, sans amélioration après 72 heures de traitement médical optimal comprenant des inotropes et les traitements spécifiques intra-veineux de l'HTAP. (51)

Ces patients doivent présenter un état clinique restant compatible avec une transplantation pulmonaire, ne pas présenter d'infection systémique, de septicémie, de défaillance aiguë terminale d'un deuxième organe ou de défaillance multiviscérale.

C. Justification et objectifs de l'étude

En dépit d'une amélioration constante du taux de survie des patients suivis pour une hypertension pulmonaire, notamment grâce à la meilleure compréhension de la maladie, l'avènement des thérapies spécifiques ainsi que leur association, l'HTP demeure une maladie grave et dont la seule option thérapeutique reste la transplantation.

La mise en place de la SU a permis de diminuer la mortalité sur liste d'attente, passant de 19% à 2% d'après l'étude de *Roux et al.* s'intéressant à toutes les pathologies menant à la greffe. De manière plus spécifique à l'HTAP, ces résultats ont également été démontrés par *Savale et al.* ainsi que *Pradère et al.* (53,58,59)

Cependant, par rapport aux autres indications de greffe, malgré une meilleure survie à long terme chez les patients transplantés pour une HTAP la mortalité précoce reste élevée. (60)

Nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques des patients depuis la mise en place de la SU. L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer au sein du registre français de l'hypertension pulmonaire la survie à un an des patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires depuis l'ère de la SU.

II- Matériel et méthode

1) Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique française.

2) Sélection des patients

Les patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires inscrits sur le Registre Français de l'hypertension pulmonaire ont été sélectionnés rétrospectivement et inclus dans cette étude. Lors de la sélection de la population étudiée, nous avons inclus les patients transplantés entre juin 2007 (soit après la mise en place du système d'allocation des greffons en "super-urgence") et premier janvier 2022 (afin de bénéficier d'une année de recul sur la mortalité post greffe).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les patients atteints d'HTP sur cardiopathies gauches
- les patients mineurs au moment de l'inscription sur liste de transplantation
- les patients ayant développé une hypertension pulmonaire en post transplantation

3) Recueil des données

L'extraction des données des patients a été réalisée après accord du conseil scientifique du **Registre Français de l'Hypertension pulmonaire** et transmise sous forme codée avec un numéro de registre. L'extraction des données issues de l'agence de la biomédecine a été réalisée par centre de greffe, avec partage des données non identifiantes (absence de nom et de prénom, date de greffe et de naissance collectées sous forme mois-année). Les 8 équipes de transplantations sollicitées ont été les suivantes : Bordeaux, Hôpital Marie-Lannelongue Le Plessis Robinson, Lyon, Marseille, Nantes, Paris-Bichat, Strasbourg, Toulouse. Nous avons pu recueillir les données de tous ces centres au .

Un croisement des données a été réalisé à partir du registre et des extractions de données afin de constituer une base d'analyse commune. L'ensemble des données a été anonymisée pour l'analyse statistique dans un fichier Excel (Xls).

Compte-tenu de la nature rétrospective et sur registre de cette étude, le consentement des patients n'était pas requis. La non-opposition des patients à l'utilisation des données a été recherchée. Cette étude a été approuvée par le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

a) Les données cliniques

Les données démographiques recueillies au moment de l'inscription sur liste de greffe comprenaient la date de naissance, le sexe. Les principaux antécédents médicaux à l'inscription recueillis étaient les suivants : le statut tabagique ainsi que son intensité en paquet-année, la présence d'un alcoolisme sevré, d'une insuffisance rénale chronique, d'artériopathie, de diabète, de maladie thromboembolique veineuse, d'hépatopathie.

Nous avons également recueilli les potentielles comorbidités cardiologiques telles qu'une HTA, une maladie coronarienne, une fibrillation atriale, une ou des valvulopathie(s), une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée. Les antécédents respiratoires comprenaient la BPCO, les pneumopathies interstitielles diffuses, la mucoviscidose.

Nous avons collecté le type d'hypertension pulmonaire. Pour ceux qui sont suivis pour une HTP d'origine multifactorielle nous avons fait le choix de les classer selon l'étiologie qui nous semblait prédominante.

Les données médicales cliniques à l'inscription comprenaient la taille, le poids, la dyspnée sur l'échelle NYHA, la distance parcourue au TM6 ainsi que la désaturation maximale lors de ce test.

Enfin, nous avons également pris en compte l'état médical lors de l'inscription c'est-à-dire si le patient était à domicile, hospitalisé en médecine conventionnelle ou en unité de soins intensifs.

b) Les données paracliniques

Les données paramédicales recueillies à l'inscription comprenaient les dernières explorations respiratoires fonctionnelles avec le VEMS, la CPT, la CVF, la DLCO, ainsi que les variables hémodynamiques du dernier cathétérisme cardiaque droit avec la PAPs, PAPd, PAPm, Pcap, POD, RVP.

Nous avons également les données échographiques cardiaques avec la valeur de la FEVG, la présence d'un VD dilaté ou non, hypokinétique ou non.

Les données biologiques à l'inscription comprenaient le dernier bilan gazeux avec la PaO² et la PaCO², la créatinémie, le bilan hépatique avec ASAT, ALAT, Bilirubine, et enfin le Nt pro BNP et/ou le BNP.

c) Les données thérapeutiques

Pour chaque patient, nous avons choisi de relever les données thérapeutiques présentes à l'inscription. Les données médicamenteuses collectées étaient les suivantes : diurétique, anticoagulant, inhibiteur calcique , prostaglandine et ses dérivés, ARE, IPDE5.

Enfin, nous avons également recueilli si les thérapeutiques non médicamenteuses suivantes étaient utilisées: une oxygénothérapie et son débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique invasive, l'ECMO ainsi que sa date de début.

Les données concernant la greffe comprenaient le centre de greffe, le type de transplantation c'est -à -dire pulmonaire ou cardio-pulmonaire, si une inscription avait été réalisée avec une demande en super-urgence.

Afin d'apporter une photographie la plus exacte de l'état clinique à l'inscription, nous avons fait le choix de retenir les données présentes sur le Registre de l'Hypertension pulmonaires lorsque celles-ci étaient postérieures à celles renseignées sur Cristal, mais antérieures à la date d'inscription.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le taux de survie à un an dans la transplantation dans le cadre d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire avec SU et sans SU.

Les objectifs secondaires sont de :

- décrire l'évolution du profil des patients transplantés dans le temps
- décrire l'évolution de la répartition des greffes sur le territoire national
- décrire les profils des patients selon leur inscription en super-urgence

5) Analyse statistique

L'analyse statistique est descriptive.

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne, \pm écart type, ou médiane et interquartiles [Q1-Q3] selon le type de distributions qui parfois tendent vers une loi normale alors que d'autres au contraire sont très loin d'une telle distribution. La présentation de la médiane est choisie lorsque des valeurs extrêmes risqueraient d'influencer beaucoup la moyenne.

Les variables nominales (catégorielles) sont exprimées en nombre (n) et en pourcentage (%). L'analyse des tableaux de contingence est effectuée grâce au test exact de Fischer.

Les facteurs liés au patient sont comparés selon deux groupes : selon que le patient a été inscrit sur la liste de SU ou bien qu'au contraire il n'a été inscrit « que » sur liste régulière (souvent décrite comme "sans SU" par la suite). Un patient qui aurait été inscrit sur la liste de SU puis retiré serait malgré tout analysé comme dans le groupe « SU ». La comparaison des pourcentages est réalisée selon le test exact de Fisher ; celle des données quantitatives selon le test t de Student. L'hypothèse d'égalité des variances et les types de distribution sont contrôlés. Le grand nombre de sujets attendus permet d'envisager sereinement d'utiliser le test t de Student.

Les taux de survie sont calculés selon la méthode de Kaplan-Meier.

Pour l'ensemble des analyses, la valeur de p est considérée comme statistiquement significative en dessous de 0,01.

Les données sont saisies dans le logiciel Excel® (version 2402) puis les analyses sont réalisées dans le logiciel IBM SPSS, version 28.0.0.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

III- Résultats

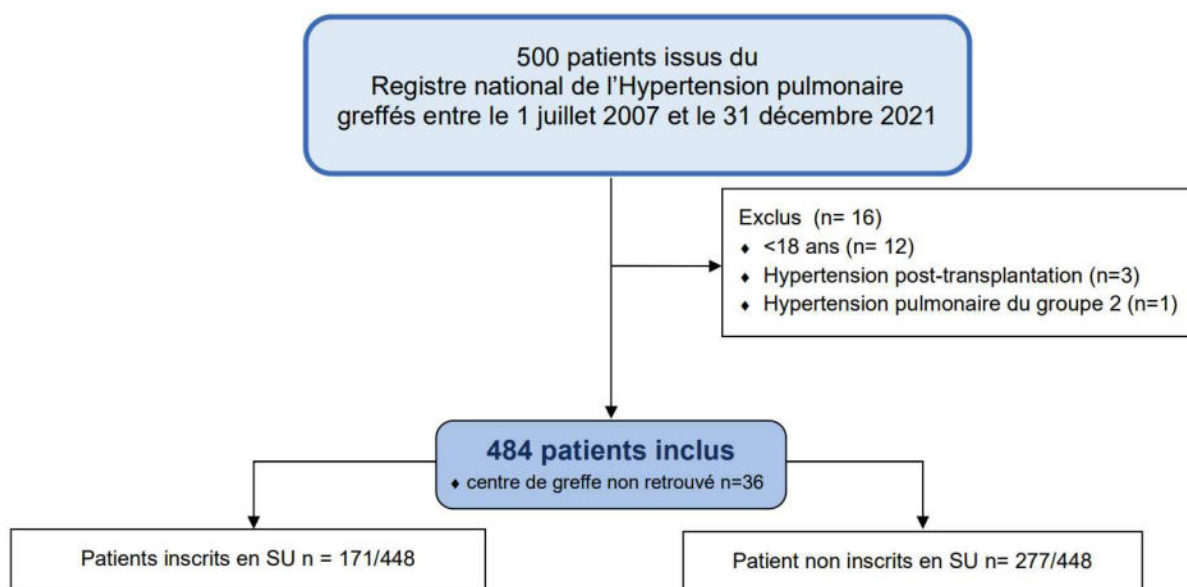
1) Diagramme de flux et données générales

Cinq cents patients du Registre national de l'hypertension pulmonaire ont été transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires entre le premier juin 2007 et le 31 décembre 2021.

Nous avons exclu 3 patients qui étaient suivis pour une hypertension pulmonaire post-transplantation, un patient suivi pour une hypertension pulmonaire du groupe 2, ainsi que douze patients mineurs au moment de la transplantation.

Les analyses ont donc été réalisées sur 484 patients. Pour 36 patients nous n'avons pas trouvé leur centre de greffe et n'avons donc pas pu recueillir les informations concernant les modalités de la greffe notamment si une inscription en SU a été réalisée.

Figure 9 - Diagramme de flux



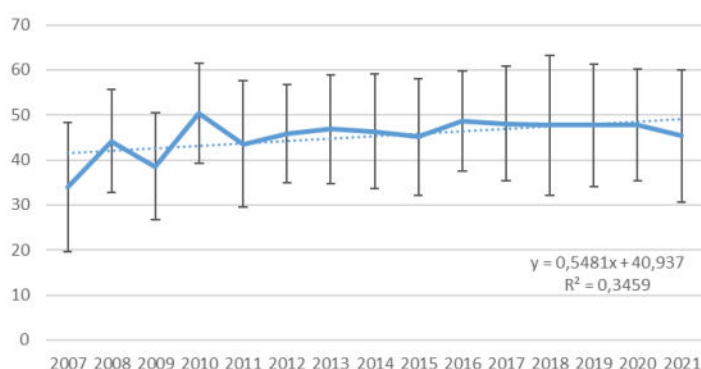
2) Caractéristiques de la population

a) Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales de la population de l'étude sont présentées en annexe. L'âge médian à l'inscription sur liste est de 48 ans (écart interquartile (IQR) : [37 - 57]). Le patient le plus âgé a 69 ans.

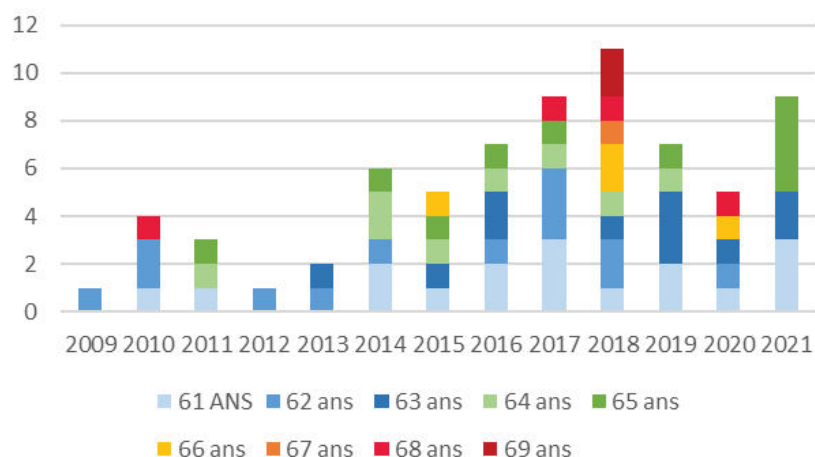
Il est intéressant de noter que seuls 11 patients avaient plus de 66 ans au moment de l'inscription et qu'il s'agit pour 10 d'entre eux d'hommes ; il y a moins d'1% de chance que cette différence soit liée au hasard (test exact de Fisher; $p < 0,004$).

Figure 10. Evolution de l'âge en fonction des années



L'âge moyen par année est différent sur l'ensemble de la période (analyse de variance ; $p = 0,028$). Nous constatons qu'à partir de 2014, le nombre de patients de plus de 60 ans augmente nettement.

Figure 11. Evolution des patients transplantés de plus de 60 ans en fonction des années



Les patients sont de sexe féminin dans 53% des cas (258/484). L'IMC médian est de 23 kg/m² [20;26].

Seize patients (3,3%) ont un IMC strictement inférieur à 18 kg/m² au moment de l'inscription, tandis que trente-trois patients (6,8%) ont un IMC strictement supérieur à 30 kg/m².

Les patients de notre étude présentaient peu de comorbidités. Les résultats concernant la présence d'hypertension artérielle ou de coronaropathie ne sont pas représentatifs de notre cohorte étant donné le nombre important de données manquantes.

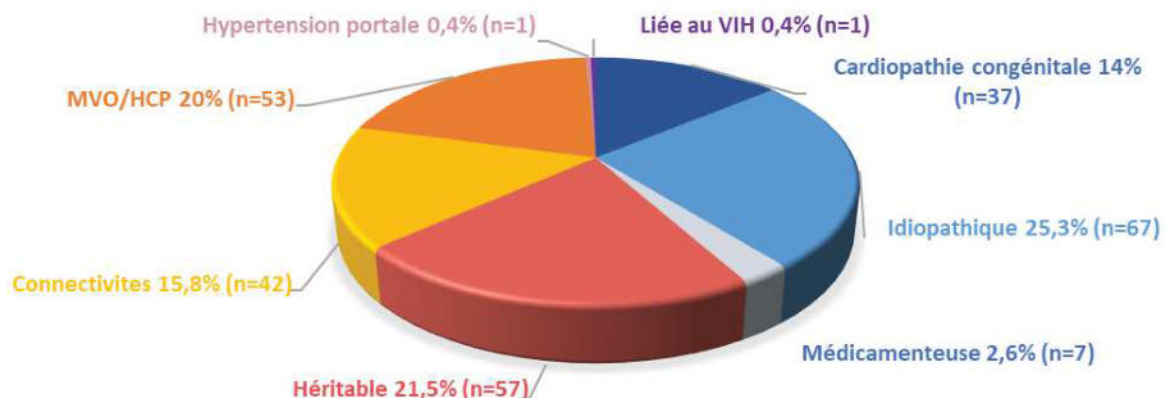
Cependant nous pouvons souligner que plus de la moitié des patients a été renseigné comme tabagique (54%) avec une consommation médiane de 20 paquets-années [10 - 35].

b) Etiologies menant à la transplantation

Les patients présentant une HTP du groupe 1 représentent plus d'un patient sur deux de notre étude (54,8%). Ensuite, ce sont les patients présentant une HTP du groupe 3 (30,4%) qui sont les plus représentés, puis ceux du groupe 5 (11,6%). Enfin, les HTP liées à une obstruction artérielle pulmonaire sont à la marge (3,3%). (cf - Répartition des transplantations selon les centres adresseurs en annexe).

Au sein des patients présentant une HTAP, trois sous groupes sont majoritaires : ceux présentant une HTAP idiopathique (25,3%) suivi par ceux ayant une HTAP héritable (21,5%) puis les patients ayant une maladie veino-occlusive ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire (20%). Les patients transplantés pour une cardiopathie congénitale représentent 14% (37/265) des HTAP, soit 7,6% de notre effectif total.

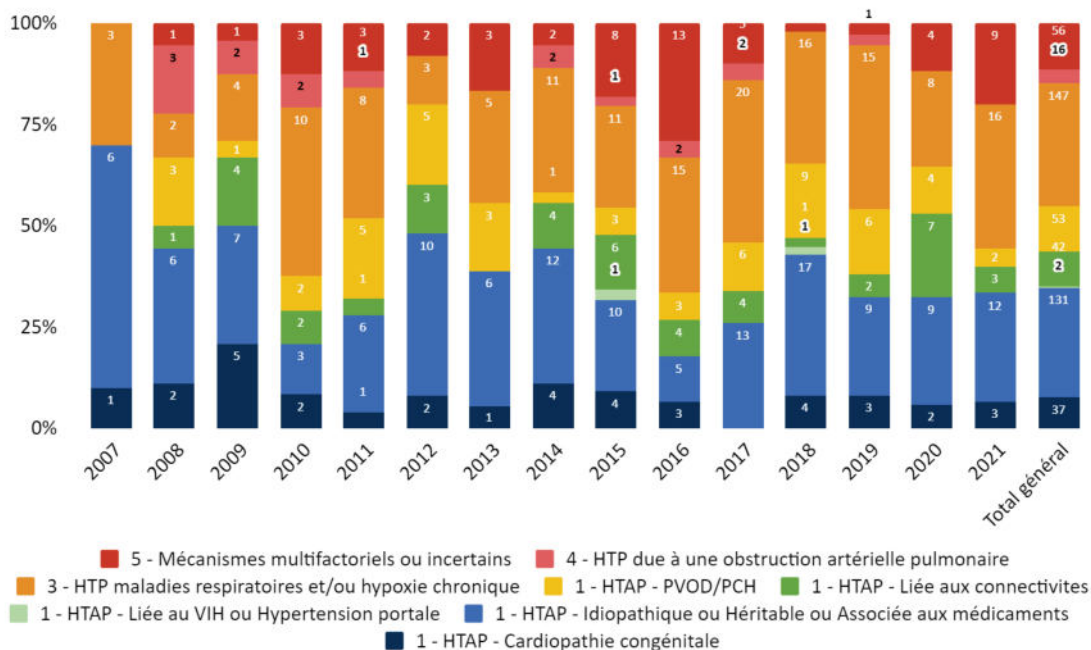
Figure 12. Répartition des sous groupes au sein des patients transplantés pour une HTAP



Compte-tenu de leurs caractéristiques communes, nous avons décidé de regrouper les patients ayant une HTAP idiopathique, héritable et médicamenteuse ensemble afin de présenter l'évolution au fil du temps des indications à la transplantation.

La part relative des différentes catégories au fil des années paraît variable sans que l'on puisse décrire de tendance sur la période. La proportion de patients transplantés pour une HTAP ainsi qu'une HTP du groupe 3 reste globalement majoritaire au fil du temps.

Figure 13. Evolution des étiologies menant à la transplantation



c) Sévérité à l'inscription

Au moment de l'inscription sur liste, un patient sur 5 est hospitalisé en unité de soins intensifs ($89/448=20\%$) soulignant la gravité clinique des candidats à la greffe. La part de patients à domicile à l'inscription représente 74,3% de notre étude.

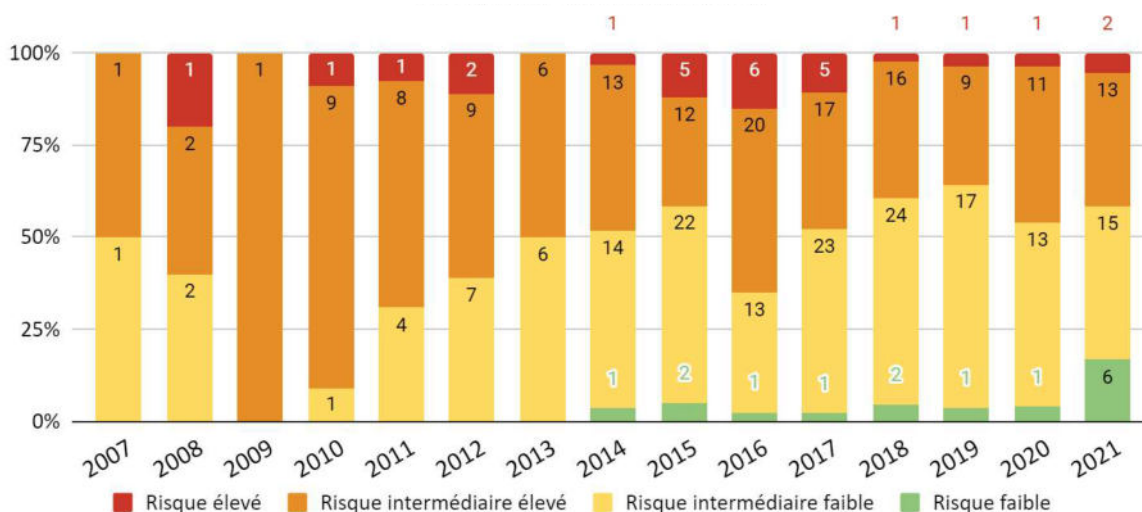
Les patients sont très symptomatiques de leur maladie, avec une portion de patients présentant une dyspnée NYHA II, III et IV à respectivement 7,8%, 47,2% et enfin 45%. Le TM6 médian est de 360 m [240 - 433], ces résultats restent à interpréter avec prudence du fait que ce test a pu être réalisé à distance de l'inscription, et parfois sous oxygénothérapie permettant d'améliorer leur capacité à l'exercice.

Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un VEMS altéré en médiane à 67% [42 - 84]. La DCLO médiane est très basse à 38% [23-60]. Sur le plan échographique, la FEVG est préservée pour une grande majorité des patients (médiane à 63% [59-69]). Par ailleurs plus d'un patient sur deux présente un ventricule droit dilaté, et près d'un patient sur quatre un VD hypokinétique. (cf *Tableau des caractéristiques paracliniques à l'inscription en annexe*)

Concernant les paramètres biologiques à l'inscription, les patients présentent des fonctions rénale et hépatique peu altérées. Les patients sont très hypoxémiques, avec une médiane de PaO² à 63 mmHg [53 - 76] et hypocapniques avec une médiane de PaCo² à 33 mmHg [30 - 41]. Les dosages des Nt-proBNP et BNP médian sont à respectivement 587 ng/L [135 - 2009] et 61 ng/L [22 - 217].

Afin d'évaluer la sévérité des patients, le score COMPERA 2.0 a pu être utilisé chez 351 patients. La grande majorité des patients présente un risque intermédiaire faible à 46% et élevé à 42%. Les patients à risque élevé de mortalité sont au nombre de 27 soit 8% de notre étude. Les patients ayant un risque bas de mortalité sont à la marge et n'apparaissent qu'à partir de 2014. Au fil des années, la proportion de patients ayant un risque intermédiaire bas augmente au profit des patients classés de risque intermédiaire élevés.

Figure 14. Evolution de la sévérité à l'inscription selon COMPERA 2.0



Concernant les paramètres hémodynamiques à l'inscription, le KTD a été réalisé dans les 6 mois avant la transplantation pour 206 patients. En revanche, il a été fait plus de six mois avant l'inscription pour 238 patients.

Dans notre étude la PAPm médiane est élevée à 47 mmHg [37-58], avec des PAPs et PAPd médianes à respectivement 73 mmHg [56-91] et 31 mmHg [25-38]. La POD à l'inscription était relativement peu élevée, en médiane à 8 mmHg [5-13]. L'index cardiaque (IC) médian est à 2,7 L/min/m² [2,2-3,2]. Cinquante-neuf patients soit 13% ont un IC strictement inférieur à 2 L/min/m².

Tableau 7. Caractéristiques hémodynamiques à l'inscription

Variables	Min-Max	Moyenne (±)	Médiane [Q1 - Q3]	DM
PAPs mmHg	27 - 183	76 (± 26)	73 [56 - 91]	35
PAPd mmHg	7 - 90	33 (± 12)	31 [25 - 38]	35
PAPm mmHg	19 - 131	50 (± 17)	47 [37 - 58]	32
PAPo mmHg	0 - 34	10 (± 4)	9 [6 - 13]	45
POD mmHg	0 - 28	9 (± 6)	8 [5 - 13]	81
RVP UW	2 - 50	9 (± 6)	8 [5 - 12]	48
DC L/min	1,3 - 10	4,9 (± 1,5)	4,8 [3,8 - 5,9]	37
IC L/min/m ²	0,7 - 6,4	2,8 (± 0,9)	2,7 [2,2 - 3,2]	37

Une grande majorité des patients est sous oxygénothérapie à l'inscription, avec un débit médian à 4L/min [2-4]. Cinquante-trois patients sont sous amines (53/450=11,8%) à l'inscription ; seuls 2 d'entre eux n'ont pas été inscrits en SU. Un peu plus d'un patient sur dix est sous ventilation non invasive à l'inscription. Seuls 2,2% (10/338) sont sous ventilation mécanique à l'inscription, 3 d'entre eux n'ont pas été inscrits en SU.

d) Traitements et modalités de la transplantation

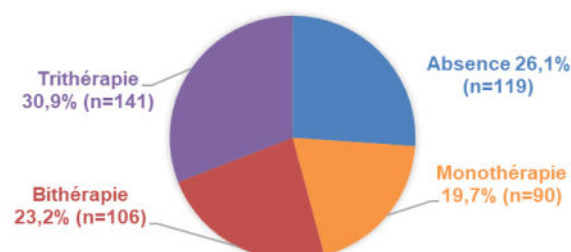
Près de deux tiers des patients sont sous diurétiques à l'inscription. Trois patients sur quatre ont au moins un traitement spécifique de l'HTP et sont sous mono, bi et tri-thérapie spécifique pour respectivement 20%, 23% et 31% de notre étude.

La plupart des patients sont sous ARE et/ou IPDE5 (59%). Trente-deux pourcents des patients sont sous prostacycline à l'inscription, pour une grande majorité d'entre eux sous Epoprostenol (147/184 = 80%)

Tableau 9. Thérapeutiques médicamenteuses à l'inscription

	n (%)	DM
Diurétique	299 (65%)	27
Anticoagulant	219 (48%)	27
Prostacycline	184 (40%)	28
Epoprostenol	147 (32%)	28
Treprostinil	30 (7%)	28
Iloprost	6 (1%)	28
Selexipag	1	28
ARE	271 (59%)	28
Ambrisentan	54 (12%)	28
Bosentan	215 (47%)	28
Macitentan	2	28
IPD5	270 (59%)	28
Sildenafil	139 (30%)	28
Tadalafil	131 (29%)	28
Traitements spécifiques		28
Monothérapie	90 (20%)	
Bithérapie	106 (23%)	
Trithérapie	141 (31%)	
Aucun	119 (26%)	

Figure 16 - Répartition selon le nombre de thérapie spécifique



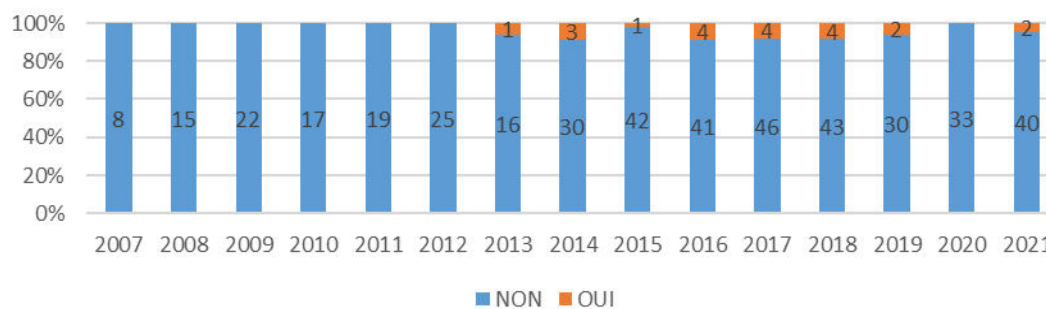
Une grande majorité des patients est sous oxygénothérapie à l'inscription, avec un débit médian à 4L/min [2-4]. Cinquante-trois patients sont sous amines (53/450=11,8%) à l'inscription ; seuls 2 d'entre eux n'ont pas été inscrits en SU. Un peu plus d'un patient sur dix est sous ventilation non invasive à l'inscription. Seuls 2,2% (10/338) sont sous ventilation mécanique à l'inscription, 3 d'entre eux n'ont pas été inscrits en SU.

Tableau 8. Thérapies non médicamenteuses à l'inscription

	OUI		NON		DM
Oxygénothérapie	338	73,7%	120	26,3%	26
Débit L/Min	Médiane = 4	Q1 = 2	Q3 = 5	Moyenne = 4	
Amines IV	53	11,8%	395	88,2%	36
VNI	56	12,5%	392	87,5%	36
VM	10	2,2%	438	97,8%	36
ECMO pré Tx	21	4,7%	427	95,3%	36

Vingt-et-un patients (4,7 %) sont mis sous ECMO avant la transplantation. Elle est utilisée en *Bridge to transplant* depuis 2013 sans qu'il y ait de tendance au fil des années. Le délai médian entre la mise sous ECMO et l'inscription en SU est de 3 jours [1-7], avec 4 patients sous ECMO depuis plus d'une semaine.

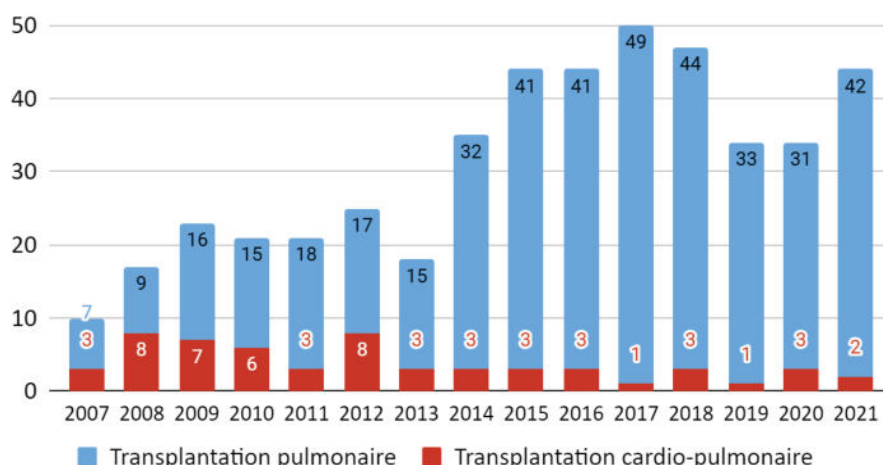
Figure 15. Evolution du recours à l'ECMO en Bridge to transplantation en fonction du temps



La transplantation cardio-pulmonaire concerne 57 patients de notre étude soit 12%, avec une diminution progressive au fil des années pour devenir désormais exceptionnelle.

Les greffes sont plus fréquentes au fil des années et dessinent deux périodes distinctes ; en effet avant 2013 les greffes sont inférieures à 25 par an, alors qu'à partir de 2014 il est réalisé en moyenne à 40 greffes par an. Les années 2019 et 2020 constituent une période de baisse d'activité que nous pouvons mettre en parallèle avec la pandémie Covid.

Figure 17. Evolution du nombre et type de transplantation en fonction des années



Les patients ont été inscrits sur liste de greffe entre le 24/05/2006 et le 03/12/2021. La date d'inscription est manquante pour 30 patients (30/484 = 6,2%).

Ils ont été greffés entre le 05/07/2007 et le 28/12/2021. Ainsi, nous avons fait l'hypothèse d'un recul d'au moins deux ans pour chacun de ces patients (la dernière date de décès renseignée dans la cohorte est le 24/11/2023). Nous avons d'ailleurs fait l'hypothèse qu'à cette date (30/11/2023=date de fin du recueil) les patients dont nous avons retrouvé le centre de greffe sont soit décédés (et on dispose d'une date de décès), soit en vie (à l'exception d'une patiente signalée "perdue de vue en 2014").

Le temps d'attente médian entre l'inscription et la transplantation était de 72 jours [17 - 197]. Chez les patients n'ayant pas bénéficié de SU, ce délais est en médiane de 93 jours [37 - 221]

Cent soixante douze patients ont bénéficié du système d'allocation prioritaire SU, soit 38% de notre étude. Parmi eux, 49 ont été inscrits d'emblée en SU (49/171=29%). Pour les 122 autres patients, le délai médian entre l'inscription sur liste de greffe et l'inscription en SU est en médiane de 48 jours [8 - 192].

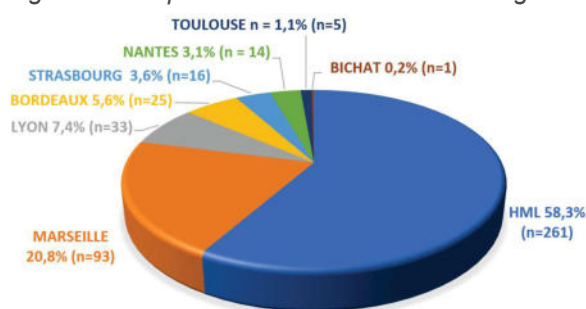
Les délais entre l'inscription en SU et la transplantation sont relativement courts. En effet, parmi les patients inscrits en SU, 157 d'entre eux ont été transplantés dans les 8 jours (91%). Pour deux patients ce délai est particulièrement long : de 277 jours pour l'un et de 930 jours pour l'autre. Pour l'un de ces deux patients, une inscription en SU a été réalisée pour hémoptysie. Nous n'avons malheureusement pas les critères ayant mené à la SU pour l'autre patient.

e) Répartition territoriale

Ces patients sont suivis dans 26 centres répartis sur le territoire français. Plus d'un patient sur deux viennent de deux centres : KB/Cochin (32,6%) et l'APHM (21,3%). Lyon constitue le troisième centre adresseur à 7,5%. Les autres centres représentent moins de 5%. (cf - Répartition selon le centre adresseur en annexe).

Concernant la répartition selon les centres de greffe, pour 36 patients nous n'avons pas trouvé leur centre transplantateur. L'Hôpital Marie-Lannelongue greffe près de 6 patients sur 10 dans cette étude. Le deuxième centre de greffe le plus important est l'Hôpital de Marseille Nord à 20,8%. Les patients suivis à Marseille (92/108), Lyon (33/38) Bordeaux (22/22), Nantes (13/14) et Strasbourg (5/7) sont majoritairement transplantés dans leur centre. Parmi les 16 patients suivis à Toulouse, seuls 5 ont été transplantés au sein de leur CHU. Enfin, plus d'un patient sur deux issus de l'Hôpital Brabois à Nancy est transplanté au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg (11/19).

Figure 18. Répartition selon les centres de greffe



Nous avons fait le choix de regrouper les centres de Bichat, Bordeaux, Lyon, Nantes, Strasbourg ainsi que Toulouse afin de décrire l'évolution de la proportion des greffes par année étant donné les plus petits effectifs représentés par chacun d'entre eux. Ces centres de greffe augmentent leur activité jusqu'en 2014 puis diminuent leur part relative, notamment au profit de l'APHM dont le nombre de greffe augmente au fil des années et constitue alors un centre majeur de transplantation dans le sud de la France.

Figure 19. Evolution des greffes par centre et par an

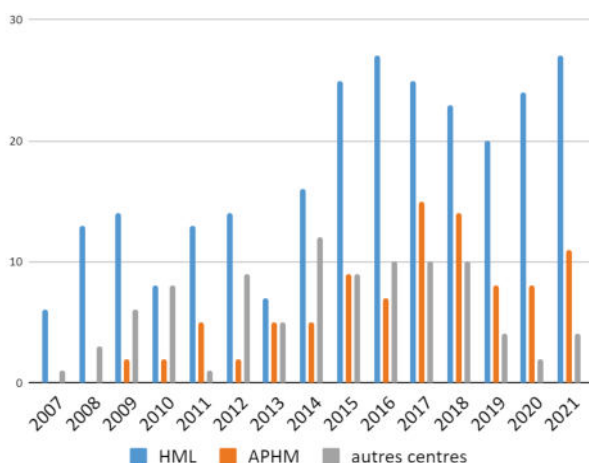
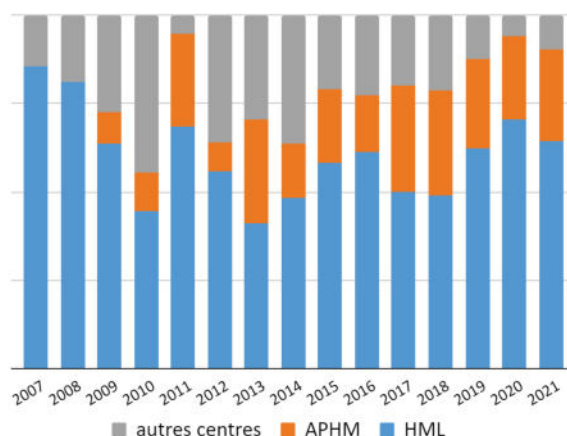


Figure 20. Part relative des centres en fonction des années



Cette étude met également en avant la disparité des étiologies en fonction des centres de greffe. En effet la majorité des patients transplantés à l'Hôpital Marie-Lannelongue, Bordeaux et Nantes ont une HTP du groupe 1 alors qu'à Marseille ils ne représentent que 7,5% de leurs greffés.

A Marseille, les patients ayant une HTP du groupe 3 représentent la très grande majorité de leur greffés à 84%, alors qu'ils sont nettement minoritaires dans d'autres centres comme à Nantes (7,1%) et Marie-Lannelongue (6,9%). Tous les patients du groupe 4 ont été transplantés à l'Hôpital Marie-Lannelongue.

Tableau 10. Répartition des étiologies selon le centre de greffe .

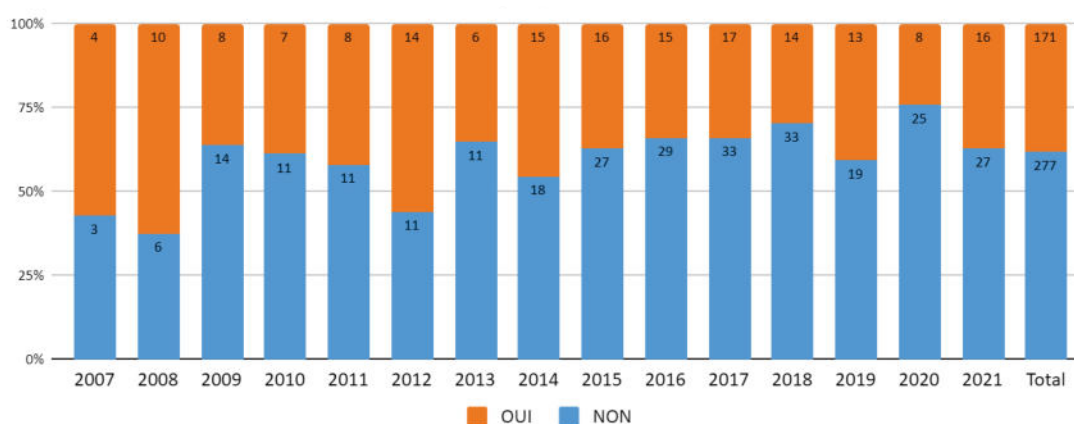
	HTAP	HTP du groupe 3	HTP du groupe 5	HTP du groupe 4	n	p
Hopital Marie-Lannelongue (n = 261)	193 (74%)	18 (6.9%)	34 (13%)	16 (6.1%)	261	<0.001
Marseille (n = 93)	7 (7.5%)	78 (84%)	8 (8.6%)	0 (0%)	93	
LYON (n = 33)	16 (48%)	14 (42%)	3 (9.1%)	0 (0%)	33	
BORDEAUX (n = 25)	17 (68%)	5 (20%)	3 (12%)	0 (0%)	25	
STRASBOURG (n = 16)	6 (38%)	10 (62%)	0 (0%)	0 (0%)	16	
NANTES (n = 14)	9 (64%)	1 (7.1%)	4 (29%)	0 (0%)	14	
TOULOUSE (n = 5)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	5	
BICHAT (n = 1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1	

3) Comparaison entre les patients transplantés avec ou sans SU

Plus d'un tiers des patients ont été transplantés avec une inscription en SU durant leur parcours (171/448). Au fil des années le nombre de patients transplantés avec une inscription en SU augmente même si en termes de proportion , celle-ci semble diminuer au cours du temps.

En effet, au début de sa mise en place, elle concerne environ un patient sur deux alors qu'en deuxième partie de l'étude elle concerne un patient sur trois.

Figure 21. Evolution de la part relative des patients inscrits en SU par an



a) Caractéristiques générales

Les patients ayant bénéficié d'une demande de mise en SU étaient significativement plus jeunes, avec une médiane de 43 ans [30 - 53] alors que les patients non inscrits en SU ont une médiane de 51 ans [40;59] (**$p < 0,001$**). Il s'agit principalement de femmes (63%) (**$p < 0,01$**) et ces patients présentent un IMC plus bas ($p = 0,024$).

Concernant le statut tabagique, 46% des patients inscrits en SU présentaient un antécédent de tabagisme. Seuls 31% des patients tabagiques étaient inscrits en SU (**$p < 0,01$**), ce résultat peut être mis en relation avec la proportion faible des patients ayant une HTP du groupe 3, plus souvent tabagiques, qui n'ont pas été inscrits en SU (cf plus bas).

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques démographiques et antécédents selon la SU

	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	P
Âge, médiane [Q1-Q3]	43.0 [30.0 - 53.0]	51.0 [40.0 - 59.0]	448	<0.001
SEXE, n (%)				
F	107 (63%)	132 (48%)	239	<0.01
H	64 (37%)	145 (52%)	209	
IMC, médiane [Q1-Q3]	22.0 [20.0 - 25.0]	23.0 [21.0 - 27.0]	448	0.024
Tabac, n (%)				
OUI	78 (46%)	168 (61%)	246	<0.01
NON	92 (54%)	109 (39%)	201	
Alcool, n (%)				
OUI	10 (5.9%)	27 (9.7%)	37	0.15
NON	160 (94%)	250 (90%)	410	
HTA, n (%)				
OUI	26 (60%)	51 (65%)	77	0.59
NON	17 (40%)	27 (35%)	44	
Artériopathie, n (%)				
OUI	0 (0%)	2 (0.74%)	2	0.52
NON	170 (100%)	268 (99%)	438	
Coronaropathie, n (%)				
OUI	2 (8.7%)	10 (23%)	12	0.2
NON	21 (91%)	34 (77%)	55	
MTEV, n (%)				
OUI	10 (5.9%)	19 (6.9%)	29	0.66
NON	160 (94%)	255 (93%)	415	
Diabète, n (%)				
OUI	8 (4.7%)	31 (11%)	39	0.016
NON	163 (95%)	243 (89%)	406	
BPCO, n (%)				
OUI	2 (1.2%)	46 (17%)	48	<0.001
NON	169 (99%)	231 (83%)	400	
PID, n (%)				
OUI	22 (13%)	44 (16%)	66	0.38
NON	149 (87%)	233 (84%)	382	
Fibrillation atriale, n (%)				
OUI	2 (1.2%)	2 (0.73%)	4	0.64
NON	169 (99%)	273 (99%)	442	
Hépatopathie, n (%)				
OUI	0 (0%)	2 (0.74%)	2	0.53
NON	170 (100%)	270 (99%)	440	
Insuffisance rénale, n (%)				
OUI	4 (2.4%)	4 (1.5%)	8	0.49
NON	163 (98%)	269 (99%)	432	

b) Etiologies menant à la transplantation en SU

La proportion de patients inscrits en SU diffère significativement selon les étiologies d'hypertension pulmonaire ($p < 0,001$). Les patients suivis pour une HTAP idiopathique, héréditaire ou médicamenteuse représentent 31,6% des patients inscrits en SU et représentent l'étiologie la plus importante de cette population.

Les patients transplantés pour une MVO ainsi que ceux ayant HTAP liée à une connectivite sont inscrits en SU dans 50% des cas.

Les patients transplantés pour une HTP du groupe 3 sont inscrits en SU que dans 19% (25/128), ces derniers représentent tout de même 14,6% des patients inscrits en SU (25/171).

Tableau 12. Comparaison des étiologies menant à la transplantation selon la SU

	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	p
1 - HTAP Idiopathique - Héréditaire - Médicamenteuse	54 (31,6%)	71 (26%)	125	<0.001
1 - MVO-HCP	26 (15,2%)	26 (9,4%)	52	
3 - HTP liée aux maladies respiratoires et/ ou hypoxie chronique	25 (14,6%)	103 (37%)	128	
1- HTAP liée aux connectivites	22 (12,9%)	20 (7,2%)	42	
1 - Cardiopathies congénitales	17 (9,9%)	14 (5,1%)	31	
5 - HTP de mécanisme multifactoriel	16 (9,4%)	38 (14%)	54	
4 - HTP associé à des obstructions artérielles pulmonaires	11 (6,4%)	5 (1,8%)	16	

c) Sévérité à l'inscription

L'inscription en SU diffère significativement selon le stade NYHA ($p < 0,001$). Plus d'un patient sur deux ayant une dyspnée de stade IV est inscrit en SU, alors qu'elle ne concerne qu'un patient sur trois ayant une dyspnée stade II.

La CPT est significativement plus basse chez les patients inscrits en SU, avec une médiane de 85% de la théorique versus 96% pour les patients sans SU ($p < 0,001$).

Concernant les paramètres échographiques, il n'y a pas de différence significative entre l'inscription en SU ou sans selon la présence d'un ventricule droit dilaté. En revanche, un patient sur deux ayant un ventricule droit hypokinétique est inscrit en SU, alors que seul un patient sur trois ayant un ventricule droit normokinétique est inscrit en SU ($p < 0,001$).

Sur le plan biologique, la fonction rénale n'est pas significativement plus altérée chez les patients inscrits en SU. Ces patients présentent une bilirubinémie plus augmentée ($p < 0,001$) sans qu'une cytolyse soit présente. Les dosages de BNP ainsi que NT-proBNP sont significativement plus élevés chez les patients inscrits en SU ($p < 0,001$).

Tableau 13. Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques selon la SU

	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	p
NYHA, n (%)				
II	10 (5.8%)	25 (9%)	35	<0.001
III	56 (33%)	153 (55%)	209	
IV	105 (61%)	99 (36%)	204	
TM6	359 [240 - 425]	360 [251 - 442]	423	0.29
TM6 désaturation max	85.0 [77.0 - 90.2]	84.0 [79.0 - 89.5]	407	0.51
EFR				
VEMS	71.0 [55.0 - 87.0]	63.0 [34.0 - 81.8]	426	<0.001
CVF	78.0 [60.0 - 95.0]	71.0 [49.0 - 95.2]	405	0.14
DLCO	43.5 [26.0 - 62.0]	32.0 [22.0 - 58.5]	339	0.19
CPT	85.0 [65.5 - 96.5]	96.0 [72.8 - 108]	387	<0.001
VR	83.0 [61.0 - 112]	110 [76.0 - 144]	244	<0.001
ETT				
FEVG	65.0 [55.0 - 70.0]	62.0 [59.0 - 66.2]	346	0.7
VD Dilaté				
OUI, n (%)	100 (59%)	145 (53%)	245	0.24
NON, n (%)	70 (41%)	128 (47%)	198	
VD Hypokinétique				
OUI, n (%)	57 (34%)	53 (20%)	110	<0.001
NON, n (%)	112 (66%)	218 (80%)	330	
Biologie				
Nt-proBNP	1575 [452 - 3599]	309 [79.0 - 1235]	211	<0.001
BNP	150 [46.0 - 430]	42.0 [18.5 - 108]	165	<0.01
PaO ² ,	61.0 [52.0 - 74.5]	65.0 [53.0 - 78.0]	391	0.67
PaCO ²	32.0 [28.0 - 37.0]	34.5 [30.0 - 43.0]	392	<0.001
Créatinémie	78.0 [62.0 - 98.0]	72.5 [62.0 - 89.8]	373	0.021
Bilirubinémie	11.5 [7.00 - 18.0]	10.0 [6.00 - 12.0]	350	<0.001
ASAT,	23.0 [17.2 - 33.0]	21.0 [17.0 - 26.0]	338	0.023
ALAT	21.0 [15.0 - 29.2]	22.0 [16.0 - 30.0]	336	0.17
COMPERA 2.0				
Bas	2	13	350	< 0,001
Intermédiaire bas	37	127		
Intermédiaire élevé	65	65		
Elevé	17	10		

Les patients inscrits en SU présentent une hypocapnie plus marquée, en médiane à 32 mm Hg [28-37] (**p<0,001**), ainsi qu'une tendance à une hypoxie plus importante (p=0,67).

Dans notre étude, plus le risque de mortalité selon COMPERA 2.0 est élevé et plus la proportion de patients inscrits en SU est importante (**p<0,001**). Il est intéressant de noter qu'un patient sur deux classé en risque intermédiaire élevé est inscrit en SU, mais que seuls 22% des patients de risque intermédiaire bas le sont.

Les patients inscrits en SU présentent des paramètres hémodynamiques plus sévères de manière significative. La PAPm médiane est notamment plus élevée à 53 mm Hg [43 - 61] chez ces patients, alors qu'elle est de 43 mm Hg [36 - 56] chez les patients sans SU (**p<0,001**).

Les RVP sont plus élevées chez les patients inscrits en SU avec une médiane à 10 UW [6,85 - 13,4] *versus* 6,7 UW [4,6 - 10,2] chez les patients non inscrits en SU, et ce de manière significative ($p<0,001$).

Tableau 14. Comparaison des caractéristiques hémodynamique selon la SU

	SU OUI (n= 171)	SU NON (n= 277)	n=	P
PAPs mmHg	79.5 [66.2 - 98.8]	66.0 [51.0 - 88.0]	445	<0.001
PAPd mmHg	33.0 [27.0 - 39.8]	30.0 [24.0 - 37.0]	445	<0.01
PAPm mmHg	53.0 [43.0 - 61.0]	43.0 [36.0 - 56.0]	448	<0.001
PAPo mmHg	8.00 [5.00 - 11.2]	10.0 [7.00 - 13.0]	435	<0.001
POD mmHg	8.00 [5.00 - 14.0]	8.00 [5.00 - 13.0]	399	0.3
RVP UW	10.0 [6.85 - 13.4]	6.70 [4.60 - 10.2]	432	<0.001
DC L/min	4.35 [3.49 - 5.50]	5.10 [4.00 - 6.10]	443	<0.001
IC L/min/m ²	2.60 [2.00 - 3.20]	2.80 [2.30 - 3.40]	443	<0.01

d) Traitements et modalités de transplantation

Il n'y a pas de différence significative d'inscription en SU ou sans entre les patients sous oxygénothérapie, traité par diurétiques, anti-coagulants, ou sous traitement spécifique par ARE ou IPDE5. Les patients sous prostacyclines sont plus souvent inscrits en SU (84/183 soit 46%) de manière significative ($p<0,01$). Il n'y a pas de différence significative selon le nombre de traitements spécifiques

Tableau 15. Comparaison des thérapeutiques selon la SU

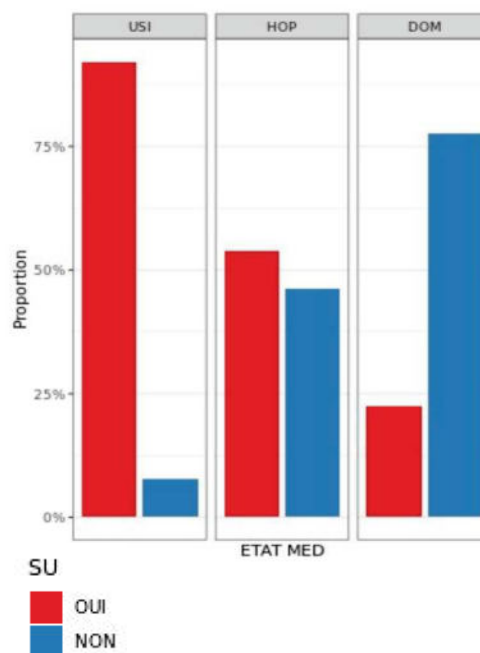
	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	P
Oxygénothérapie				
OUI	122 (71%)	209 (75%)	331	0.34
NON	49 (29%)	68 (25%)	117	
Diurétique				
OUI	113 (66%)	184 (66%)	297	0.94
NON	58 (34%)	93 (34%)	151	
Anticoagulant				
OUI	91 (53%)	128 (46%)	219	0.15
NON	80 (47%)	149 (54%)	229	
Prostacycline				
OUI	84 (49%)	99 (36%)	183	<0.01
NON	87 (51%)	178 (64%)	265	
ARE				
OUI	112 (65%)	156 (56%)	268	0.054
NON	59 (35%)	121 (44%)	180	
IPD5				
OUI	100 (58%)	169 (61%)	269	0.6
NON	71 (42%)	108 (39%)	179	
Traitements spécifiques				
Monothérapie	31 (18%)	57 (21%)	88	0.25
Bithérapie	38 (22%)	68 (25%)	106	
Trithérapie	63 (37%)	77 (28%)	140	
Aucun	39 (23%)	75 (27%)	114	

L'inscription en SU concerne un patient sur 3 des patients transplantés pulmonaires (TP) alors qu'elle concerne 73% des patients transplantés cardio-pulmonaire (TCP).

Parmi les patients inscrits en SU, presque un patient sur deux est en soins intensifs au moment de son inscription (82/171 = 48%) et 44% sont à domicile. La grande majorité des patients sous amines IV sont inscrits en SU (96%). Parmi les patients inscrits en SU, 12% ont nécessité la mise en place d'une ECMO.

Tableau 16. Comparaison de l'état médical et des traitements non médicamenteux selon la SU

	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	p
Type				
PO	129 (75%)	262 (95%)	391	<0.001
CP	42 (25%)	15 (5.4%)	57	
Etat médical				
USI	82 (48%)	7 (2.5%)	89	<0.001
HOP	14 (8.2%)	12 (4.3%)	26	
DOM	75 (44%)	258 (93%)	333	
VNI				
OUI	13 (7.6%)	43 (16%)	56	0.014
NON	158 (92%)	234 (84%)	392	
AMINES IV				
OUI	51 (30%)	2 (0.72%)	53	<0.001
NON	120 (70%)	275 (99%)	395	
Ventilation mécanique				
OUI	7 (4.1%)	3 (1.1%)	10	0.048
NON	164 (96%)	274 (99%)	438	
ECMO				
OUI	20 (12%)	1 (0.36%)	21	<0.001
NON	150 (88%)	275 (100%)	425	



e) Répartition territoriale

Au-delà de la proportion plus importante de nombre de patients transplantés à l'Hôpital de Marie Lannelongue, leurs patients sont plus souvent transplantés en SU. En effet, la SU concerne plus d'un patient sur deux dans leur centre, tandis qu'elle concerne 42% des patients transplantés sur Nantes, 38% pour Bordeaux, 36% pour Lyon. Pour les centres restants, cette procédure reste nettement minoritaire.

Figure 22. Répartition territoriale de la SU en France

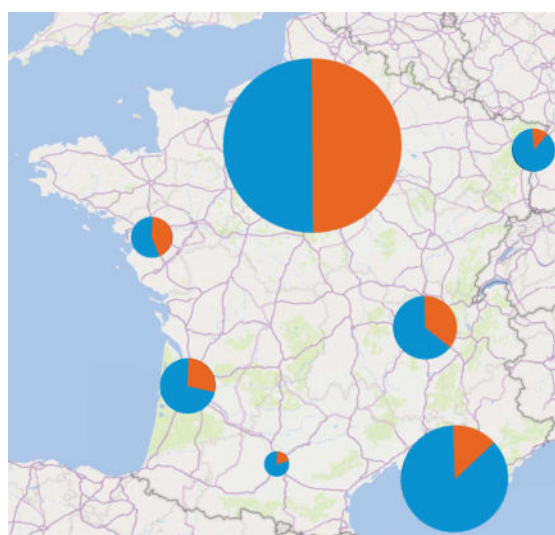


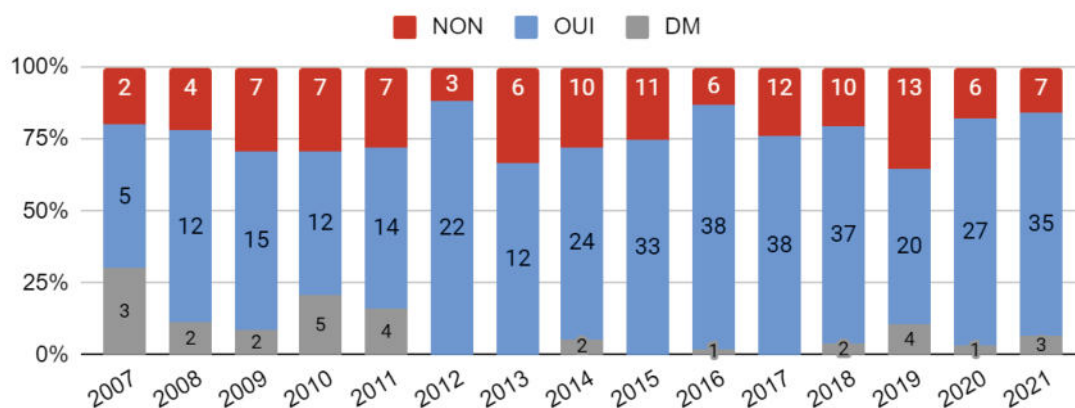
Tableau 17. Répartition territoriale de la SU en France

Centre	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n	p
HML	131	130	261	<0.001
MARSEILLE	12	81	93	
LYON	12	21	33	
BORDEAUX	7	18	25	
STRASBOURG	2	14	16	
NANTES	6	8	14	
TOULOUSE	1	4	5	
BICHAT	0	1	1	

4) Survie

Dans notre étude, le taux de survie à 1 an est à 75,6%. Cette proportion semble peu évoluer au cours du temps.

Figure 23. Evolution de la part relative des survies à 1 an en fonction des années



Les patients décédés dans l'année suivant la greffe étaient plus âgés avec une médiane à 52 ans [42.5 - 60.0], alors que ceux ayant survécu après cette période avaient en médiane 46 ans [35.8 - 56.0] ($p < 0,001$).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative selon le sexe du patient même si la survie à 1 an semble meilleure chez les femmes avec un taux de survie à un an à 77,9% versus 72,9% pour les hommes ($p = 0,2$).

Les patients vivants après 1 an de transplantation ne présentent pas de différence significative concernant leur TM6 et leur EFR à l'inscription. Les fonctions rénale et hépatique sont similaires dans les deux groupes.

Tableau 18. Facteurs démographiques et paracliniques associé à la survie à 1 an

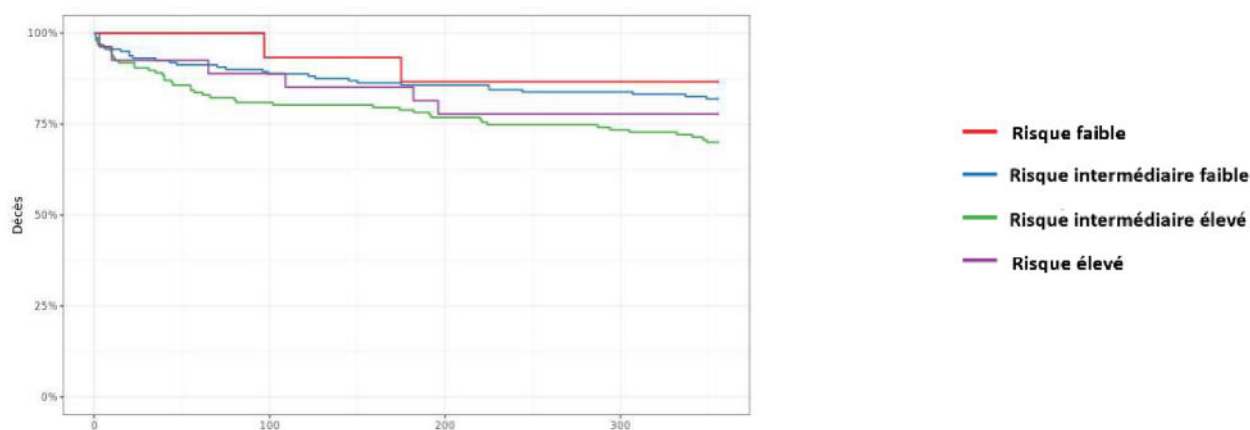
	Décès à 1 an	Survie après 1 an	n=	p
Âge, médiane [Q1-Q3]	52.0 [42.5 - 60.0]	46.0 [35.8 - 56.0]	455	<0.01
IMC, médiane [Q1-Q3]	24.0 [21.0 - 28.0]	23.0 [20.0 - 26.0]	455	0.015
Test de marche				
Distance en m	335 [240 - 410]	365 [247 - 443]	423	0.11
Désaturation maximale	85.0 [79.2 - 90.0]	84.0 [78.0 - 90.0]	407	0.15
EFR				
VEMS	65.0 [44.0 - 80.5]	67.0 [41.0 - 85.5]	426	0.29
CVF	71.0 [49.0 - 90.0]	77.0 [53.0 - 97.0]	405	0.074
DLCO	45.0 [24.5 - 59.5]	36.0 [22.0 - 60.0]	339	0.29
CPT	88.5 [62.8 - 104]	93.0 [71.5 - 106]	387	0.18
VR	99.0 [72.0 - 135]	103 [69.0 - 130]	244	0.74
Biologie				
Nt-proBNP	1070 [341 - 1956]	538 [103 - 2025]	211	0.88
BNP	41.5 [12.8 - 126]	78.0 [25.0 - 266]	165	0.086
PaO ² ,	65.0 [53.0 - 79.0]	62.0 [52.2 - 75.0]	391	0.19
PaCO ²	34.0 [31.0 - 42.0]	33.0 [29.0 - 40.0]	392	0.023
Créatinémie	72.5 [62.0 - 89.2]	75.0 [62.0 - 93.0]	373	0.44
Bilirubinémie	10.0 [7.00 - 16.0]	10.0 [7.00 - 14.0]	350	0.55
ASAT,	21.0 [17.8 - 28.2]	21.0 [17.0 - 27.0]	338	0.9
ALAT	22.0 [17.0 - 29.8]	21.5 [16.0 - 30.0]	336	0.93

Nous n'avons pas mis de différence statistiquement significative entre ces deux groupes en fonction de la stratification du risque, calculé via le score COMPERA 2.0. Cependant, les patients présentant un risque évalué intermédiaire-élevé ont tendance à présenter un taux de survie moins bon à 70,1%, alors que les patients à risque faible, intermédiaire faible et élevé ont un taux de survie à respectivement 86,7%, 82% et 77,8% ($p=0,072$)

Tableau 19. Taux de survie à un an selon COMPERA 2.0

COMPERA	n	n événements	taux de survie (IC 95%)	p
Risque faible	15	2	86.7% (71.1%; 100.0%)	0.072
Risque intermédiaire faible	161	29	82.0% (76.3%; 88.1%)	
Risque intermédiaire élevé	147	44	70.1% (63.0%; 77.9%)	
Risque élevé	27	6	77.8% (63.6%; 95.2%)	

Figure 24. Courbe de survie selon COMPERA 2.0



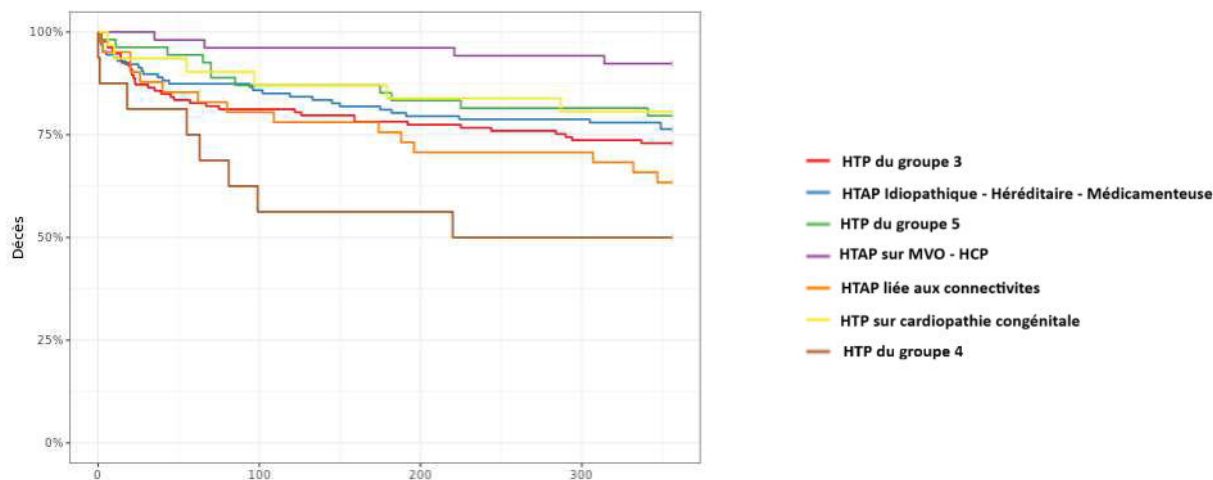
La survie à un an de la transplantation ne semble pas conditionnée par les traitements spécifiques avant la greffe, que ce soit par leur classe de traitement spécifique, ou encore la combinaison de ces derniers en bi ou trithérapie.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients transplantés pulmonaires par rapport aux transplantés cardio-pulmonaires, avec des taux de survie à respectivement 76,5% et 71,9% ($p=0,4$), même si une tendance se dessine.

La survie à un an semble influencée par le sous groupe d'HTP menant à la greffe ($p<0,01$). En effet, les patients transplantés pour une MVO-HCP présentent le meilleur taux de survie à un an évalué à 92,3%, suivis par les patients transplantés sur une cardiopathie congénitale (80,6%) puis ceux ayant une HTP du groupe 5 (79,6%). La survie à un an est meilleure chez les patients transplantés pour une HTAP idiopathique, héritable ou médicamenteuse (76,4%) par rapport à ceux ayant une HTP du groupe 3 (72,2%). Les patients transplantés pour une HTP liée à une connectivite présentent le taux de survie à 63,4%.

Enfin, parmi les patients ayant une HTP du groupe 4, un patient sur deux est décédé dans l'année suivant la transplantation. Il s'agit du groupe d'HTP ayant la moins bonne survie.

Figure 25. Courbes de survie selon le sous groupe d'HTP



Chez les patients transplantés pour une HTP du groupe 3, l'analyse détaillée met en avant une survie nettement plus basse chez les patients ayant un trouble ventilatoire restrictif (67,7%) comparé à ceux ayant un trouble ventilatoire obstructif (76,6%), un trouble mixte (90%) ou encore une hypoxémie sans pathologie pulmonaire.

Tableau 20. Taux de survie à 1 an selon le type d'HTP

	n	n événements	taux de survie (IC 95%)	p
HTP du groupe 3	133	37	72.2% (65.0%; 80.2%)	<0.01
HTAP idiopathique - héréditaire - médicamenteuse	127	30	76.4% (69.3%; 84.1%)	
HTP du groupe 5	54	11	79.6% (69.6%; 91.1%)	
HTAP sur MVO - HCP	52	4	92.3% (85.3%; 99.8%)	
HTAP liée aux connectivites	41	15	63.4% (50.3%; 80.0%)	
HTAP sur cardiopathie congénitale	31	6	80.6% (67.9%; 95.8%)	
HTP du groupe 4	16	8	50.0% (30.6%; 81.6%)	
Répartition détaillée au sein du groupe 1				
Idiopathique	65	19	70.8% (60.5%; 82.7%)	0.037
Héritable	56	10	82.1% (72.7%; 92.8%)	
MVO - HCP	52	4	92.3% (85.3%; 99.8%)	
Liée aux connectivites	40	15	62.5% (49.2%; 79.5%)	
Cardiopathie congénitale	31	6	80.6% (67.9%; 95.8%)	
Associé aux médicaments - Toxiques	6	1	83.3% (58.3%; 100.0%)	
Liée au VIH	3	1	66.7% (30.0%; 100.0%)	
Hypertension portale	1	0	100.0% (100.0%; 100.0%)	
Répartition détaillée au sein du groupe 3				
Trouble ventilatoire restrictif	65	21	67.7% (57.2%; 80.1%)	<0.001
Trouble ventilatoire obstructif	47	11	76.6% (65.4%; 89.7%)	
Trouble ventilatoire mixte	20	2	90.0% (77.8%; 100.0%)	
Hypoxémie sans pathologie pulmonaire	1	0	100.0% (100.0%; 100.0%)	

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la nécessité de ventilation non invasive, la présence d'amine ou encore la mise sous ECMO. Cependant, un patient sur deux sous ventilation mécanique décède dans l'année suivant la greffe alors que le taux de survie à un an est estimé à 76,9% chez les autres patients ($p < 0,01$).

Tableau 21. Taux de survie à 1 an selon les thérapeutiques non médicamenteuses

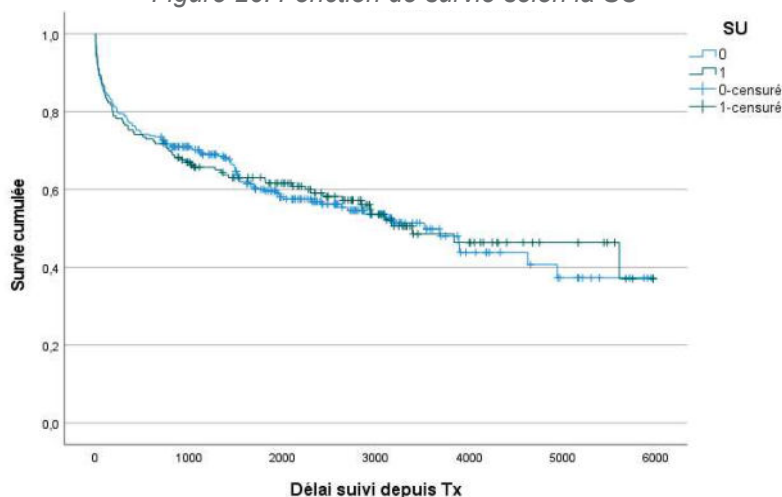
	n	n événements	taux de survie (IC 95%)	p
Oxygénothérapie				
OUI	331	80	75.8% (71.4%; 80.6%)	0.63
NON	117	26	77.8% (70.6%; 85.7%)	
VNI				
OUI	56	16	71.4% (60.5%; 84.3%)	0.34
NON	391	90	77.0% (72.9%; 81.3%)	
AMINES IV				
OUI	53	15	71.7% (60.5%; 84.9%)	0.36
NON	394	91	76.9% (72.9%; 81.2%)	
Ventilation mécanique				
OUI	10	5	50.0% (26.9%; 92.9%)	<0.01
NON	437	101	76.9% (73.0%; 80.9%)	
ECMO				
OUI	21	6	71.4% (54.5%; 93.6%)	0.51
NON	424	100	76.4% (72.5%; 80.6%)	

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de taux de survie statistiquement significatif selon les centres de greffe (cf tableau en annexe). Enfin, le taux de survie est similaire selon qu'il y ait eu une inscription en SU ou non, que ce soit à 1 an ou encore à 3 mois.

Tableau 22. Taux de survie à 1 an et à 3 mois selon l'inscription en SU

SU	n	n décès à 1 an	taux de survie (IC 95%)	p
OUI	170	42	75.3% (69.1%; 82.1%)	0.69
NON	277	64	76.9% (72.1%; 82.0%)	
n décès à 3 mois				
OUI	170	23	86.5% (81.5%; 91.8%)	0.75
NON	277	41	85.2% (81.1%; 89.5%)	

Figure 26. Fonction de survie selon la SU



IV - Discussion

1) Résumé des résultats

Le résultat principal mis en évidence dans ce travail est l'absence de différence du taux de survie entre les patients inscrits en liste régulière et ceux en SU à 3 mois ainsi qu'à un an en post transplantation pour une hypertension pré-capillaire.

Pourtant, les patients inscrits en SU sont bien plus graves à l'inscription, tant sur le plan clinique que paraclinique. Ils présentent notamment des paramètres hémodynamiques plus sévères et nécessitent plus souvent une mise sous ECMO en *bridge to transplantation*.

La survie à un an semble conditionnée par l'âge, mais également l'étiologie menant à la transplantation, avec une survie moins bonne chez les patients ayant une HTP du groupe 4, les HTP liées aux connectivites ainsi que ceux ayant une HTP du groupe 3, en particulier les patients suivis pour une pathologie restrictive.

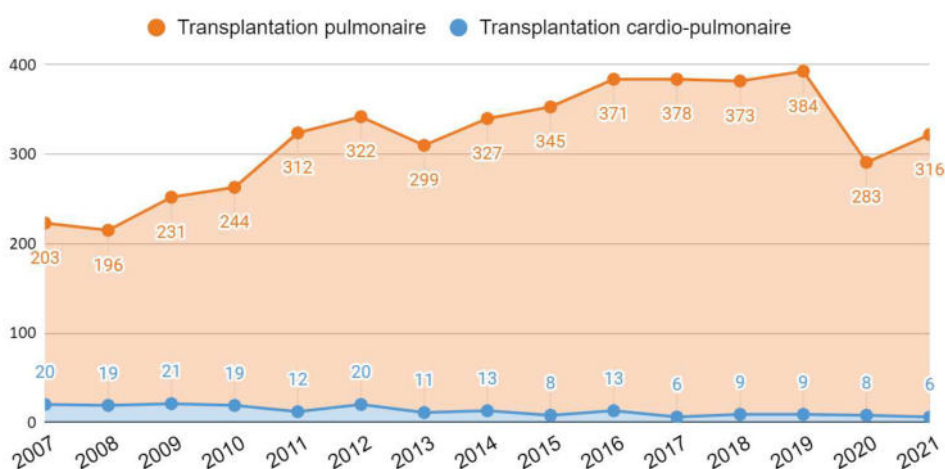
Une attention particulière doit être apportée aux patients présentant un risque intermédiaire faible dont le taux de survie semble être le plus bas.

2) Analyse des résultats

a) Evolution du nombre et des profils des patients transplantés

Cette étude met en avant l'augmentation croissante du nombre de transplantations pour une hypertension pulmonaire pré-capillaire, notamment depuis 2014. Cette augmentation est également constatée dans les autres indications à la greffe en France, mais également à l'international, hormis pour la mucoviscidose. (62–64)

Figure 26. Evolution de la greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire de 2007 à 2021 selon l'ABM



L'une des difficultés d'accès à la greffe est en lien avec la pénurie de greffons, se traduisant alors par un délai d'attente long, et parfois un décès sur liste d'attente.

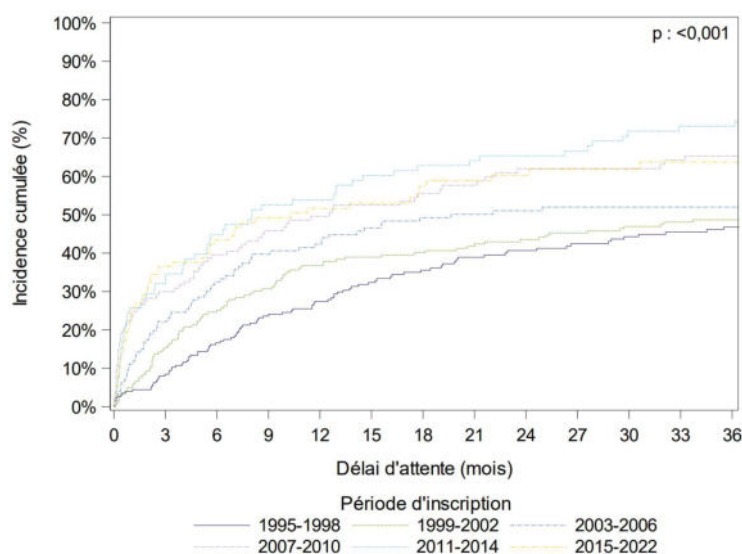
Plusieurs stratégies ont donc été élaborées afin de permettre une augmentation du nombre de greffons, tout en préservant la qualité et la fonctionnalité des organes.

Ainsi, le nombre de greffons disponibles a augmenté au fil des années notamment par la mise en place de donneurs à critères élargis. Cette notion, introduite en 2003 a été prise en compte à partir de 2010 dans la politique d'acceptation des greffons par l'ABM.

A moindre mesure, l'utilisation de greffons issus de donneurs décédés après arrêt cardiaque Maastricht 3 et le développement des techniques de reconditionnement *ex vivo* de greffons ont contribué à l'augmentation du nombre de greffons disponibles. (57,65).

Le délai d'attente a diminué permettant une diminution de patients décédés en attente de transplantation.

Figure 26. Taux d'incidence cumulée selon la période d'inscription d'après l'ABM



Cette évolution est également en lien avec le souhait de proposer la transplantation à des patients de plus en plus âgés. La prise en compte de l'âge physiologique est en effet essentielle dans la décision d'éligibilité d'un patient. Un âge supérieur à 65 ans n'est désormais plus une contre-indication formelle avec une survie post transplantation restant acceptable, d'autant plus si le patient présente peu de comorbidités associées. (52,64,66,67)

Nous avons mis en évidence un âge médian de plus en plus élevé au cours du temps chez les patients transplantés pour une HTP pré-capillaire.

Comme nous l'avons démontré plus haut, ce résultat s'explique tout d'abord par une proportion plus importante de sujets âgés transplantés. Mais l'analyse récente des registres démontre également une augmentation de l'âge médian des patients suivis pour une HTP. (8)

Ces patients âgés étaient plus souvent des hommes de manière significative. Dans l'étude de nombreux registres, il existe une prévalence plus importante de femmes dans l'HTAP. Cependant, au fil des années cette prédominance semble s'atténuer avec un ratio femme/homme diminuant également avec l'âge. (9,68)

D'autres études ont mis en avant une sévérité initiale plus importante chez les femmes. Elles sont donc plus à risque d'être traitées par trithérapie et/ou prostacycline IV et de ce fait, sont adressées à un centre de transplantation dans un délai plus court compte tenu des indications de l'ISHLT. (69,70)

L'analyse de la répartition des étiologies est difficilement comparable aux données présentes dans la littérature compte tenu de ce choix que nous avons fait de ne pas exclure les patients présentant une HTP du groupe 3.

b) Evolution du type de transplantation

Même si la transplantation cardio-pulmonaire concerne 12% de notre population, nous avons mis en évidence au fil des années une utilisation de plus en plus rare voire exceptionnelle.

La survie en cas de transplantation coeur-poumons est moins bonne en France, avec une médiane de survie à 58 mois en cas de transplantation coeur-poumons contre 113 mois en cas de transplantation bi-pulmonaire.

Toutefois, dans le cadre spécifique d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative. Certaines études ont pu mettre en avant une tendance à une mortalité hospitalière plus élevée en cas de TCP. (71-73)

L'utilisation en peropératoire de l'ECMO et, si besoin, en post-opératoire précoce a permis d'envisager la TP en première intention plutôt que la TCP. Il a été démontré que le ventricule droit était capable d'une récupération fonctionnelle très rapide après transplantation permettant de surseoir à une transplantation cardiaque associée. De plus, le développement de fermeture de communication interatriale par technique chirurgicale et percutanée permet désormais de proposer la TP comme procédure de choix dans certaines formes de cardiopathies congénitales. (52,70,74,75)

Compte tenu de la pénurie de greffons cardiaques et la compétition entre les patients en attente de transplantation cardiaque versus cardio-pulmonaire, la TP s'avère être la procédure de choix lorsqu'elle est possible.

c) Analyse de la sévérité à l'inscription

L'analyse de l'évolution de la sévérité à l'inscription selon COMPERA 2.0 montre que les patients transplantés présentent un score moins élevé au fil du temps, avec une proportion plus importante de patients classés en risque intermédiaire faible au profit de patients classés en risque intermédiaire élevé.

Dans l'étude de *Vicaire et al*, la proportion de patients classés à haut risque selon ESC / ERS était de 66% (n=67), selon REVEAL Lite 2 de 59% et enfin selon COMPERA de 37%. Dans l'étude de *Pradère et al*, 43% des patients étaient à risque élevé selon le score REVEAL Lite 2. Même si nous n'avons pas la même population d'étude ni utilisé les mêmes scores de stratification du risque, seuls 8% de notre population est à risque élevé de mortalité. Cette faible proportion peut être expliquée en partie par les patients présentant une HTP du groupe 3 (30,4% de notre cohorte), dont une partie d'entre eux a pu être transplantée du fait de la sévérité de la maladie respiratoire prédominant sur celle de l'HTP.

Cette faible proportion de patients classés en risque élevé peut être également expliquée par l'absence de données concernant les patients décédés en attente de transplantation. En effet, *Vicaire et al* ainsi que *Pradère et al* estimaient l'incidence cumulée de décès ou retrait de liste pour aggravation clinique de respectivement 14% et 13% depuis l'ère de la SU.

Ce faible pourcentage peut s'expliquer par une population de patients inscrits dans un contexte de MVO-HCP ou d'hémoptysie récidivante mais dont le risque de mortalité n'est pas bien corrélé à leur score COMPERA.

Compte tenu de l'évolution de ce risque au fil du temps, nous pouvons malgré tout émettre l'hypothèse qu'un référencement de plus en plus précoce vers un centre de transplantation est réalisé. Cette prise en charge est possible en France grâce à la réalisation de RCP pluri-mensuelles entre centres de compétence / référence, tant à l'échelle régionale que nationale, permettant de prendre en compte les différents facteurs pronostics d'un patient dans sa globalité.

d) Répartition territoriale

La photographie de cette répartition territoriale singulière souligne l'importance de la poursuite des suivis partagés en post greffe.

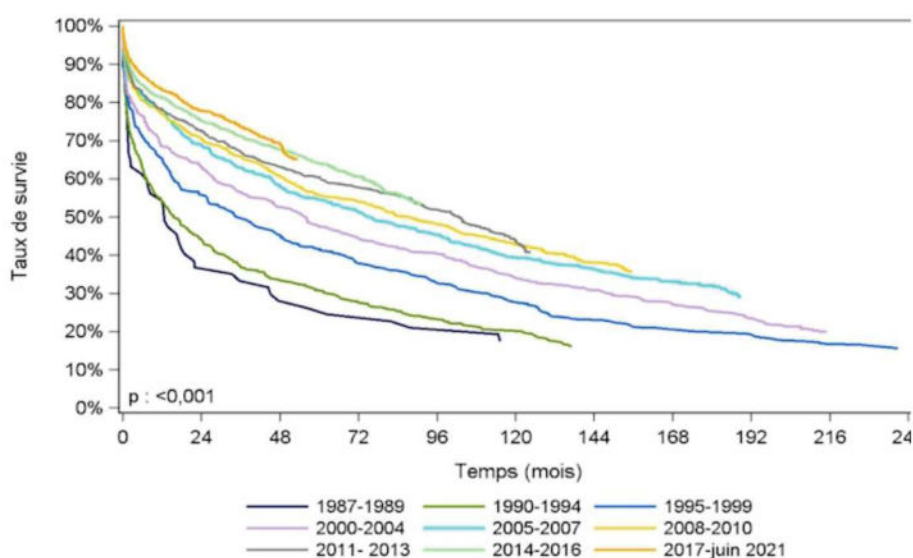
En effet, tous les patients transplantés pour une HTP du groupe 4 ont été adressés à l'Hôpital Marie-Lannelongue. C'est également dans ce centre que sont transplantés 74% des patients transplantés sur une HTAP.

Nous avons mis en évidence que la part des autres centres de transplantation (hormis Marseille) tend à diminuer au fil du temps. L'expertise des équipes est bien souvent corrélée au volume de patients qu'il ventile.

Les dernières recommandations de l'ERS/ESC mettent d'ailleurs en avant l'importance de centraliser la prise en charge des patients présentant des maladies rares. Cela implique la nécessité de poursuivre le dialogue permanent entre centre adresseur et centre greffeur. Cette notion est également importante en post transplantation afin de proposer aux patients un centre de proximité où se référer en cas d'événement aigu.

Par ailleurs, la file active des patients transplantés augmente de 15 à 50 patients par an selon les centres, non seulement du fait du nombre croissant de greffes mais également du fait de leur meilleur pronostic.

Figure 28 - Taux de survie selon la période de greffe d'après l'ABM



Au 31 décembre 2022, le nombre de greffés coeur-poumons et pulmonaires étaient respectivement de 145 et 2849 patients alors qu'en 2015 ces chiffres s'élevaient à 183 transplantés coeur-poumons et 1899 transplantés pulmonaires. En conséquence, face à l'augmentation de la charge de travail mais également de la migration des patients au moment de leur transplantation, il est nécessaire de poursuivre la formation des pneumologues à la prise en charge des greffés afin d'en assurer le suivi ultérieur. Actuellement, certains centres non transplantateurs tels que Grenoble, Lille ou encore Paris Cochin assurent ainsi le suivi complet de certains patients. (76)

e) Comparaison entre les patients transplantés en SU et sans SU

Dans notre étude, 38% des patients sont inscrits en SU. Cette proportion est relativement faible par rapport à celle de l'étude de Pradère et al (54%). Nos résultats restent néanmoins concordants puisque nous avons choisis de garder les patients suivis pour une HTP du groupe 3 et que parmi eux, seuls 19% ont été inscrits en SU.

Il est intéressant de noter que la proportion des patients inscrits en SU n'a pas augmenté au fil des années, non seulement en raison de la régulation des demandes de SU par un comité d'expert, mais également sans doute d'une utilisation mesurée de cette allocation par les médecins transplantateurs. En effet, compte-tenu d'un accès à la greffe plus rapide pour les patients mis en SU, si cette proportion venait à augmenter cela pourrait alors engendrer une augmentation du temps d'attente pour les autres patients.

Seuls 9,6% des patients inscrits en SU présentaient un risque de mortalité élevé selon COMPERA 2.0. Nous avons également mis en évidence une proportion importante de patients à domicile au moment de leur inscription initiale (44%), soulignant ainsi l'évolution imprévisible et parfois extrêmement rapide de la maladie, notamment par la survenue d'une défaillance cardiaque droite aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Cette notion est également corroborée par le pourcentage élevé de patients inscrits d'emblée en SU (29%). Par ailleurs, le court délai entre l'inscription sur liste de transplantation et la mise en SU met en avant la nécessité d'un référencement précoce à un centre de transplantation.

Au delà des patients inscrits sur liste et malheureusement décédés dans l'attente d'une greffe, il existe également une proportion de patients suivis pour une HTP et décédés sans avoir été référencés à un centre de transplantation, alors qu'ils étaient potentiellement éligibles à une greffe. L'estimation de cette population reste toutefois complexe à réaliser.

Malgré la mise à jour récente en 2021 par l'ISHLT des critères de référencement à un centre de greffe et d'inscription sur liste de transplantation, le choix du moment optimal pour proposer cette prise en charge relève d'un défi du quotidien.

f) Survie

Le résultat principal mis en évidence dans cette étude est l'absence de différence entre les patients inscrits en SU et ceux inscrits de manière classique sur la survie à un an, respectivement de 75,3% et 76,9%, et ce malgré une sévérité clinique à l'inscription plus importante. Ces taux de survie sont différents de ceux retrouvés dans la littérature, en raison tout d'abord des populations d'étude différentes.

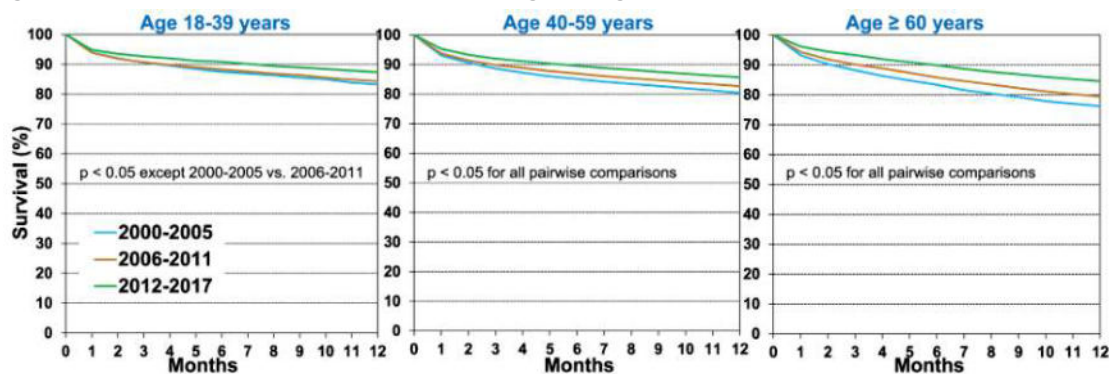
Tableau 23. Principales études françaises portant sur la transplantation pulmonaire et la SU

Auteur, Année, Revue	Période d'étude	Patients inclus (n=)	% SU	Taux de survie
Boussaud et al, Transplantation Journal	2007 - 2008	Multicentrique, Patients <u>inscrits</u> en SU Mucoviscidose = 59.4% PID = 21.9% BPCO 6.3% HTP = 6.3% n=42	17.2%	En SU : 90,5 %, 71 %, 64,5 %, 55 % et 51,5 % à 1, 3, 6, 12 et 24 mois Sans SU : 88,5 %, 83 %, 79 %, 77 % et 71 % à 1, 3, 6, 12 et 24 mois
Roux et al, 2014, Transplant international	2007-2012	Monocentrique, Foch Patient <u>transplantés</u> Mucoviscidose : 54% BPCO : 22% PID : 15,4% Autre : 8% n = 201	18,4%	En SU : 81%, 72,9% à 1 et 2 ans Sans SU : 80%, 75% à 1 et 2 ans
Orsini et al, 2014, Eur J Cardiothorac Surg	2007- 2011	Multicentrique patients <u>inscrits</u> sur liste Mucoviscidose : 65,2% PID : 24,8% Emphysème : 5% n = 101	48,5%	1 an : 67,5% 3 ans : 59%
Savale et al, 2017, Ann Thorac Surg	2000-2013	Monocentrique, HML Patients <u>inscrits</u> HTP du groupe 1 et 4 n = 234	59%	Période 2007-2013 En SU: 67%, 61%, 58%, 50% à 1, 2, 3, et 5 ans Sans SU : 85%, 77%, 72%, 72% à 1, 2, 3, et 5 ans
Roussel et al, 2019, ERJ	2007 - 2015	Multicentrique Patients <u>transplantés</u> pulmonaires Toutes étiologies (BPCO exclus) > 12 ans n = 1544	33%	NA
Vicaire et al, 2022, ISHLT	2006 - 2018	Monocentrique, HML Patients <u>inscrits</u> sur liste HTP du groupe 1 (MVO-HCP et cardiopathie congénitale exclus) n = 102	63%	NA
Pradère et al, 2024, ERJ	2006 à 2018	Multicentrique, Patients <u>inscrits</u> sur liste HTP du groupe 1, 4 et 5 ≥ 16 ans n = 211	54%	3 mois : 85% 1 an : 78%

Dans notre étude, le taux de survie à 3 mois comme à un an n'était pas influencé par l'inscription en SU bien que ces patients soient nettement plus sévères tant sur le plan clinique que paraclinique. Cela peut être en lien avec une meilleure gestion en soins intensifs de ces patients, que ce soit en pré ou post transplantation. L'une des avancées thérapeutiques majeures dans ce domaine est la maîtrise de l'ECMO permettant une diminution des complications post opératoires, de transfusion de produits sanguins et une meilleure survie. (2,48,77,78).

L'âge médian des patients décédés à un an est plus élevé dans notre étude, concordant avec les résultats déjà démontrés. (64)

Figure 29. Taux de survie selon la tranche d'âge des greffés selon l'ISHLT



Le fait d'être sous ventilation mécanique à l'inscription semble être un facteur de risque de mortalité à un an, coïncidant avec les résultats déjà décrits notamment dans le rapport 2021 de l'ISHLT par Chambers et al. (64)

L'utilisation de l'ECMO vigile en bridge to transplant a notamment permis d'améliorer la survie des patients par rapport à ceux sous ECMO associé à une ventilation mécanique. En effet, ce type de procédure permet d'amener à la transplantation des candidats en meilleure condition physique par le biais de la poursuite d'une réhabilitation musculaire et d'un meilleur état nutritionnel. L'ECMO vigile présente également l'avantage d'éviter les complications liées à une intubation oro-trachéale et aux produits anesthésiants et sédatifs par leur utilisation en plus faible quantité. (77,79,80)

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence statistiquement significative du taux de survie selon COMPERA 2.0. Toutefois le taux de survie à un an semble moins bon pour les patients présentant un risque intermédiaire élevé par rapport aux autres groupes. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par *Vicaire et al*, qui avaient retrouvé un pronostic moins bon en post transplantation chez les patients à risque élevé de mortalité à l'inscription par rapport à ceux ayant un risque intermédiaire élevé.

Toutefois, la population d'étude n'était pas la même et concernait les patients suivis pour une HTAP en excluant les MVO-HCP et les cardiopathies congénitales. Comme nous l'avons montré, le taux de survie est variable selon le sous groupe d'HTP. Cette différence de résultats entre notre étude et celle de *Vicaire et al* permet d'ouvrir le débat quant à l'intérêt éventuel de proposer de nouveaux scores pour stratifier le risque de mortalité en 4 catégories, en prenant en compte l'étiologie principale comme le propose REVEAL 2.0.

Il est également important de noter que ces scores ont été conçus dans le cadre de l'évaluation de la mortalité chez les patients HTAP, mais pas pour les autres groupes d'HTP ni pour les patients transplantés.

3) Critiques de l'étude

a) Limites

Tout d'abord, ces données issues du Registre National de l'Hypertension pulmonaire, exhaustives et de grande qualité, nécessitent du personnel dédié ; cependant une étude sur registre doit s'adapter aux données disponibles déjà collectées. Du fait de la nature observationnelle et rétrospective de notre étude, de manière inhérente certaines données nous manquaient, notamment l'état clinique au moment de la greffe ce qui nous aurait permis d'évaluer l'aggravation médicale durant l'attente de transplantation.

Certains paramètres échographiques de gravité de l'HTP n'ont pas pu être recueillis, tels que la présence d'un septum paradoxal, d'un épanchement péricardique ou encore la valeur du TAPSE.

Le recueil de données supplémentaires concernant la survie à plus long terme et les morbidités post-greffe est nécessaire, telles que la survenue d'une dysfonction primaire du greffon, d'un rejet aigu qu'il soit cellulaire ou humoral, ou encore d'un rejet chronique.

Cette base de données pourrait également être complétée par d'autres paramètres, comme l'utilisation éventuelle de reconditionnement *ex-vivo* ou de greffons à critères élargis chez les patients inscrits en SU ou non.

Malheureusement, cette étude est entachée par la perte de 36 patients dont nous n'avons pas trouvé le centre de greffe. Toutefois, cette étude concentrant l'activité de 8 centres de greffe concerne plus de 9 patients sur 10 sur le territoire national. Une analyse statistique multivariée par régression logistique pourrait également permettre de mieux déterminer les facteurs liés à la survie.

b) Points forts

A travers cette étude portant sur les patients transplantés pour une hypertension pulmonaire, nous avons pu utiliser les données à la fois du Registre Français de l'hypertension pulmonaire et de l'Agence de la biomédecine.

Le Registre français débuté en 2003 s'intéresse à l'histoire du patient et de sa maladie en collectant les informations médicales dès le début du suivi avec la date des premiers symptômes, le type d'hypertension pulmonaire ainsi que ses caractéristiques précises; il recueille à chaque visite toutes les variables intéressantes à la compréhension de l'évolution de la maladie.

Fin 2023, ce registre recensait plus de 18 000 patients et plus de 1000 patients incidents sur l'année 2023. A ce jour, 29 centres constituent le Réseau PulmoTension et sont répartis sur le territoire métropolitain et les DOM-TOM.

29 centres Maladies Rares constituent aujourd'hui le Réseau Pulmotension :
répartis sur le territoire métropolitain et les DOM-TOM -Arrêté du 26 décembre 2023-

- **un centre de référence coordonnateur** (APHP, GHU Université Paris-Saclay, **Hôpital Bicêtre**)
- **6 centres de référence constitutif** : **Hôpital Marie Lannelongue** (Fondation Hôpital Saint Joseph), **Hôpital Necker Enfants Malades** (AP-HP-GHU Centre Université Paris-Cité)– CHRU de **Nancy** – CHU de **Lille** – CHRU de **Brest** – Hospices civils de **Lyon**).
- **22 centres de compétence** : CHU d'**Angers** – CHU de **Besançon** – CHU de **Bordeaux** – CHU de **Caen** Normandie, CHU de **Clermont-Ferrand**, CHU de **Dijon Bourgogne** – CHU de **Martinique** – CHU de **Grenoble Alpes** - CHU de **Limoges** – Assistance Publique Hôpitaux de **Marseille** AP-HM – CHU de **Montpellier** – CHU de **Nantes** – CHU de **Nice** – CHU de **Poitiers** – CHU de **Reims** – CHU de **Rennes** – CHU de **Rouen** – CHU de **St Etienne** – CHU de **La Réunion** – Hôpitaux universitaires de **Strasbourg** – CHU de **Toulouse** – CHU de **Tours**.



Liste des 29 centres du Réseau PulmoTension répartis sur le territoire métropolitain et les DOM-TOM (Arrêté du 26 décembre 2023 portant sur la labellisation des centres de référence prenant en charge les maladies rares).

Il s'agit également du seul registre français collectant avec précision les données concernant les traitements spécifiques de l'HTP, les résultats cliniques et hémodynamiques consécutifs.

La qualité et la quantité des données collectées nécessite une excellente logistique et des efforts permanents pour collecter l'ensemble des variables pour chaque patient à chaque visite. Ce registre est donc un outil de grande qualité permettant d'actualiser nos connaissances et de poursuivre des études sur l'HTP.

L'une des forces de ce travail est d'avoir également collecté les données à l'inscription via Cristal grâce à la coopération de chaque centre de greffe sollicité.

Nous avons ainsi pu compléter certaines variables manquantes dans le registre, mais également recueilli certaines données qui n'étaient disponibles que sur Cristal.

Enfin, il s'agit de l'une des études françaises ayant la période d'évaluation la plus longue concernant l'impact de la SU dans la transplantation pour HTP.

4) Perspectives

Cette base de données constitue une source d'information dont l'analyse plus approfondie permettra de réaliser des études ultérieures.

Ces résultats mériteraient d'être complétés par des données concernant le donneur (âge, greffon issus de critères marginaux, nécessité de conditionnement ex vivo, donneur Maastricht III) ainsi que d'autres variables per et post-opératoires immédiates : type d'ECMO (veino-veineuse ou artério-veineuse) et sa durée en post-opératoire, durée de séjour en soins intensifs, survenue ou non d'une DPG.

Il sera également intéressant de réaliser des analyses multivariées afin de mettre en avant certains facteurs de risque de mortalité. L'identification de ces paramètres pourrait ainsi aider à mieux prendre en charge certains patients dans l'attente de greffe afin de diminuer la mortalité.

Dans le cadre d'études futures, il pourra être également intéressant d'évaluer l'impact de la SU sur la survie des patients transplantés pour d'autres pathologies, notamment celles qui ne sont pas éligibles à cette allocation.

Enfin, la vie en post-greffe n'est pas dénuée de complications, et cette notion est importante à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique à proposer aux patients. Compte tenu de l'amélioration et des innovations constantes dans la prise en charge des patients porteurs d'une hypertension pulmonaire, le choix de leur proposer la transplantation doit être au cœur d'une réflexion mûrement réfléchie.

V - Conclusion

La transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire reste le traitement ultime des patients atteints d'hypertension pulmonaire sévère. Dans ce cadre très spécifique, actuellement seuls certains centres en France peuvent proposer une prise en charge optimale.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des patients transplantés pour une hypertension pré-capillaire depuis l'ère de la SU, depuis 2007 jusqu'à 2021.

Les patients transplantés en super-urgence présentent un état clinique à l'inscription plus grave tant sur le plan clinique que paraclinique. Néanmoins, ils présentent un taux de survie à un an similaire à ceux ayant eu un accès conventionnel à la greffe. Ceci est notamment possible grâce aux connaissances acquises quant à la prise en charge de ces patients présentant un état clinique extrêmement sévère, que ce soit en préopératoire notamment aux soins intensifs, en peropératoire par le développement de techniques chirurgicales et le management hémodynamique par les anesthésistes, ou en post opératoire.

Le pronostic en post-transplantation est conditionné par le sous groupe d'HTP et la nécessité ou non de ventilation mécanique. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en termes de survie selon la gravité via le score COMPERA 2.0 mais celui-ci n'a pas été conçu pour évaluer la mortalité post-greffe.

Cette thèse ouvre la porte à de nombreuses pistes de réflexion, notamment sur les critères de référencement à un centre de transplantation et d'inscription sur liste. La mise à jour de cette base de données dans le temps mais également l'ajout de nouvelles variables pourrait donner lieu à des connaissances supplémentaires sur l'hypertension pulmonaire et la transplantation.

VI - Bibliographie

1. Huston JH, Brittain EL, Robbins IM. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure: Lung Transplant Versus Heart-Lung Transplant. *Cardiol Clin*. 1 mai 2020;38(2):269-81.
2. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801906.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 11 oct 2022;43(38):3618-731.
4. Montani D, Jutant EM, Simonneau G, Humbert M. Nouvelles définitions et classification de l'hypertension pulmonaire. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2023;207(1):38-44.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 1 oct 2009;34(4):888-94.
6. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail*. 1 mai 2017;5(5):337-46.
7. Vachiéry JL, Dewachter C. Right Heart Catheterization. In: Myat A, Clarke S, Curzen N, Windecker S, Gurbel PA, éditeurs. *The Interventional Cardiology Training Manual* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 79-89. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-71635-0_6
8. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 1 avr 2016;4(4):306-22.
9. Deborah Jo Levine MD. Pulmonary Arterial Hypertension: Updates in Epidemiology and Evaluation of Patients. 12 mars 2021;27. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/pulmonary-arterial-hypertension-updates-in-epidemiology-and-evaluation-of-patients>
10. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. oct 2017;14(10):603-14.
11. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D, et al. Primary Pulmonary Hypertension: Improved Long-Term Effects and Survival With Continuous Intravenous Epoprostenol Infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1 août 1997;30(2):343-9.
12. Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study: *Annals of Internal Medicine*: Vol 107, No 2. Disponible sur: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-107-2-216?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
13. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 1 août 2019;156(2):323-37.
14. Hoeper MM, Gibbs JSR. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev*. 1 déc 2014;23(134):450-7.
15. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med*. 1 oct 2022;10(10):937-48.
16. Cheron C, McBride SA, Antigny F, Girerd B, Chouchana M, Chaumais MC, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 31 déc 2021;30(162). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/30/162/200330>
17. van Wezenbeek J, Groeneveldt JA, Lluçia-Valldeperas A, van der Bruggen CE, Jansen SMA, Smits AJ, et al. Interplay of sex hormones and long-term right ventricular

- adaptation in a Dutch PAH-cohort. *J Heart Lung Transplant*. 1 avr 2022;41(4):445-57.
18. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1700889.
 19. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 2021;204(7):842-54.
 20. Perros F, Jutant ÉM, Savale L, Dorfmueller P, Humbert M, Montani D. Physiopathologie et traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. *médecine/sciences*. 1 avr 2023;39(4):359-69.
 21. Tu L, Ghigna MR, Phan C, Bordenave J, Hiress ML, Thuillet R, et al. Vers de nouvelles cibles pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire : Importance des communications cellulaires. *Biol Aujourd'hui*. 2016;210(2):65-78.
 22. Emna B, Amina L, Khalil BH, Rahma K, Houssein M, Mohamed H, et al. Rôle de l'échographie cardiaque dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire
Contribution of echocardiography in diagnosis of arterial pulmonary hypertension.
 23. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 1 mars 2019 ;53(3). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/3/1900038>
 24. Canuet M, Chaouat A, Mm H, Sh L. Maladies vasculaires pulmonaires. *Rev Mal Respir*. 2007;
 25. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J [Internet]*. 1 janv 2021;57(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2004455>
 26. Jevnikar M, Solinas S, Brenot P, Lechartier B, Kularatne M, Montani D, et al. Sequential multimodal therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with mixed anatomical lesions: a proof of concept. *Eur Respir J [Internet]*. 1 nov 2023 [cité 4 nov 2023];62(5). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/62/5/2300517>
 27. Yang J, Madani MM, Mahmud E, Kim NH. Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*. 1 août 2023;164(2):490-502.
 28. Certain MC, Robert F, Baron A, Sitbon O, Humbert M, Guignabert C, et al. Syndrome hépatopulmonaire : prévalence, physiopathologie et implications cliniques. *Rev Mal Respir*. févr 2022;39(2):84-9.
 29. Le Pavec J, Launay D, Cottin V, Reynaud-Gaubert M. Indications plus rares de transplantation pulmonaire et circonstances particulières : la sclérodémie systémique. *Rev Mal Respir*. mars 2023;40:e73-9.
 30. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 14 déc 2018;39(47):4175-81.
 31. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. juin 2018;107(6):460-70.
 32. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1700889.
 33. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. août 2019;156(2):323-37.
 34. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. juill 2022;60(1):2102311.

35. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Groote P de, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 25 févr 2024];59(6). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/6/2102419>
36. McGlothlin DP, Granton J, Klepetko W, Beghetti M, Rosenzweig EB, Corris PA, et al. ISHLT consensus statement: Perioperative management of patients with pulmonary hypertension and right heart failure undergoing surgery. *J Heart Lung Transplant*. 1 sept 2022;41(9):1135-94.
37. Ming Y, Wu Z, Wu Z, Chu S. Effects of different anesthesia methods on maternal and neonatal outcomes in pregnant patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. juill 2022;306(1):7-15.
38. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, Collins N, Cordina R, Corrigan C, et al. Acute Vasoreactivity Testing and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: A Call for Increased Testing. *Heart Lung Circ*. 1 févr 2023;32(2):156-65.
39. Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension | *Circulation* [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
40. Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 1 janv 2016;71(1):73-83.
41. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 10 juin 2008;117(23):3010-9.
42. Humbert M, Boucly A, Guignabert C, Savale L, Sitbon O. Physiopathologie et traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2023;207(1):23-31.
43. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension | *NEJM* [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa050010?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
44. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 9 juin 2009;119(22):2894-903.
45. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension | *NEJM* [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1209655>
46. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J*. janv 2023;61(1):2201347.
47. Frantz RP, Benza RL, Channick RN, Chin K, Howard LS, McLaughlin VV, et al. TORREY, a Phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of inhaled seralutinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2021;11(4):20458940211057071.
48. Dell'Amore A, Campisi A, Congiu S, Mazzarra S, Pastore S, Dolci G, et al. Extracorporeal life support during and after bilateral sequential lung transplantation in patients with pulmonary artery hypertension. *Artif Organs*. 2020;44(6):628-37.
49. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care*. déc 2015;19(1):1-10.
50. Le Pavec J, Pison C, Hirschi S, Bunel V, Mordant P, Brugière O, et al. 2022 Update of indications and contraindications for lung transplantation in France. *Respir Med Res*. juin 2023;83:100981.
51. Le Pavec J, Savale L, Prévot G, Montani D, Sitbon O, Fadel E, et al. Transplantation pulmonaire pour hypertension pulmonaire sévère. *Rev Mal Respir*. mars 2023;40:e52-7.
52. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus

- document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1 nov 2021;40(11):1349-79.
53. Savale L, Pavec JL, Mercier O, Mussot S, Jaïs X, Fabre D, et al. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1 août 2017;104(2):404-11.
 54. Brahmhatt JM, Hee Wai T, Goss CH, Lease ED, Merlo CA, Kapnadak SG, et al. The lung allocation score and other available models lack predictive accuracy for post-lung transplant survival. *J Heart Lung Transplant*. 1 août 2022;41(8):1063-74.
 55. Boffini M, Venuta F, Rea F, Colledan M, Santambrogio L, D'Armini AM, et al. Urgent lung transplant programme in Italy: analysis of the first 14 months†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 nov 2014;19(5):795-800.
 56. Holm AM, Immer F, Benden C. Lung allocation for transplant: The European perspective. *Clin Transplant*. 2020;34(7):e13883.
 57. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
 58. Roux A, Beaumont-Azuar L, Hamid AM, De Miranda S, Grenet D, Briend G, et al. High Emergency Lung Transplantation: dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transpl Int*. 2015;28(9):1092-101.
 59. Pradère P, Le Pavec J, Bos S, Pozza A, Nair A, Meachery G, et al. Outcomes of listing for lung and heart–lung transplantation in pulmonary hypertension: comparative experience in France and the UK. *ERJ Open Res*. 22 janv 2024;10(1):00521-2023.
 60. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. *J Heart Lung Transplant*. 1 oct 2012;31(10):1073-86.
 61. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2013;187(5):527-34.
 62. Paraskeva MA, Levin KC, Westall GP, Snell GI. Lung transplantation in Australia, 1986–2018: more than 30 years in the making. *Med J Aust*. 2018;208(10):445-50.
 63. Kolaitis NA. Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST*. 1 oct 2023;164(4):992-1006.
 64. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2021;40(10):1060-72.
 65. Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Dartevelle P, et al. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 nov 2014;46(5):794-9.
 66. Courtwright A, Cantu E. Lung transplantation in elderly patients. *J Thorac Dis [Internet]*. sept 2017 [cité 24 mars 2024];9(9). Disponible sur: <https://jtd.amegroups.org/article/view/15022>
 67. Résultats précoces de la transplantation pulmonaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. *Rev Mal Respir*. 1 déc 2020;37(10):769-75.
 68. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 30 sept 2013;168(2):871-80.
 69. DesJardin JT, Kime N, Kolaitis NA, Kronmal RA, Lammi MR, Mathai SC, et al. Investigating the “sex paradox” in pulmonary arterial hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *J Heart Lung Transplant [Internet]*. 13 févr 2024 [cité 18 mars 2024]; Disponible sur:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249824000445>
70. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. janv 2015;34(1):1-15.
 71. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, et al. Long-term outcome of double-lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 sept 2010;38(3):277-84.
 72. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhamra J, Bermudez C, et al. Long-Term Outcome of Lung and Heart-Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Thorac Surg*. oct 2008;86(4):1116-22.
 73. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32(7):717-29.
 74. Gazengel P, Hascoët S, Amsallem M, Savale L, Montani D, Mercier O, et al. Double-lung transplantation followed by delayed percutaneous repair for atrial septal defect-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 1 janv 2022 [cité 16 août 2022];59(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/1/2102388>
 75. Antończyk R, Staćel T, Urlik M, Latos M, Kręt M, Borowik D, et al. Single Lung Transplant vs Double Lung Transplant: A Single-Center Experience With Particular Consideration for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Transplant Proc*. 1 sept 2020;52(7):2138-42.
 76. Dégot T, Douvry B, Falque L, Bautin N, Frachon I, Mankikian J, et al. Suivi partagé des patients transplantés pulmonaires. *Rev Mal Respir*. avr 2023;40(4):314-23.
 77. Faccioli E, Terzi S, Pangoni A, Lomangino I, Rossi S, Lloret A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications, techniques and results. *World J Transplant*. 18 juill 2021;11(7):290-302.
 78. Rando HJ, Fanning JP, Cho SM, Kim BS, Whitman G, Bush EL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: Practice patterns and patient outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 1 janv 2024;43(1):77-84.
 79. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2012;185(7):763-8.
 80. Lee SH. Awakening in extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Acute Crit Care*. 22 févr 2022;37(1):26-34.

VII - Annexes

Tableau 1 de l'annexe - Répartition des transplantations selon le sous groupe d'HTP

Groupe d'Hypertension pulmonaire	n	%
3 - HTP maladies respiratoires et/ou hypoxie chronique	147	30,50%
1 - HTAP - Idiopathique ou Héritable ou Associée aux médicaments	131	26,80%
5 - Mécanisme multifactoriels ou incertains	56	11,50%
1 - HTAP - PVOD/PCH	53	10,90%
1 - HTAP - Lié aux connectivites	42	8,60%
1 - HTAP - Cardiopathie congénitale	37	7,60%
4 - HTP due à une obstruction artérielle pulmonaire	16	3,50%
1 - HTAP - Lié au VIH ou Hypertension portale	2	0,40%
Total	484	

Tableau 2 de l'annexe - Répartition des transplantations selon les centres adresseurs

Centre adresseur	n	%
Le Kremlin Bicêtre / Hôpital Cochin	158	32,6%
Hôpital Nord - Marseille	103	21,3%
Hôpital Louis Pradel - Lyon	38	7,9%
Hôpital du Haut Leveque - Bordeaux	22	4,5%
Hôpital Brabois - Nancy	19	3,9%
Hôpital Claude Huriez - Hôpital Cardiologique / Hôpital Calmette - Lille	19	3,9%
Hôpital Larrey - Toulouse	16	3,3%
CHU de Rouen	14	2,9%
Hôpital Laennec - Nantes	14	2,9%
Hôpital de Pontchaillou - Rennes	11	2,3%
Hôpital Albert Michallon - Grenoble	10	2,1%
HEGP - Paris	7	1,4%
Hôpital Arnaud de Villeneuve - Montpellier	7	1,4%
Nouvel hôpital civil - Strasbourg	7	1,4%
Hôpital La Timone - Saint Joseph Marseille	6	1,2%
Hôpital Cote de Nacre - Caen	5	1,0%
Centre Hospitalier Sud - Saint Pierre de la Réunion	4	0,8%
CHU de Tours	4	0,8%
CHU de Clermont - Ferrand	3	0,6%
CHU de Dijon - Bourgogne	3	0,6%
CHU de Nice	3	0,6%
Hôpital de la Cavale Blanche - Brest	3	0,6%
Hôpital du Cluzeau - Limoges	3	0,6%
CHU de Saint Etienne	2	0,4%
Hôpital Robert Debré - Reims	2	0,4%
CHU de Besançon	1	0,2%
Total	484	100,00%

Tableau 3 de l'annexe - Répartition des transplantations selon les centres de greffe

Cente de greffe	n	%
HML	261	58,30%
MARSEILLE	93	20,80%
LYON	33	7,40%
BORDEAUX	25	5,60%
STRASBOURG	16	3,60%
NANTES	14	3,10%
TOULOUSE	5	1,10%
BICHAT	1	0,20%
Total	448	100,00%

Tableau 4 de l'annexe - Variables paracliniques des patients transplantés

Variables	Min-Max	Moyenne (\pm)	Médiane [Q1 - Q3]	DM
TM6	25 - 662	343 (\pm 129)	360 [240 - 433]	57
Désaturation	51 - 100	83 (\pm 9)	84 [78 - 90]	73
EFR				
VEMS	10 - 137	63 (\pm 27)	67 [42 - 84]	54
CVF	19 - 135	74 (\pm 26)	75 [52 - 95]	75
DLCO	6 - 116	43 (\pm 23)	38 [23 - 60]	142
CPT	30 - 200	90 (\pm 28)	92 [70 - 106]	95
VR	16 - 500	124 (\pm 84)	102 [69 - 134]	240
ETT				
FEVG	21 - 89	63 (\pm 9)	63 [59 - 69]	137
	OUI (%)	NON	TOTAL	
VD Dilaté	245 (55%)	200 (45%)	445	39
VD Hypokinétique	110 (25%)	332 (75%)	442	42

Tableau 5 de l'annexe - Variables biologiques des patients transplantés

Variables	Min-Max	Moyenne (\pm)	Médiane [Q1 - Q3]	DM
Créatinémie	32 - 207	79 (\pm 23)	75 [62 - 93]	111
Bilirubinémie	1 - 177	13 (\pm 16)	10 [7 - 14]	134
ASAT	4 - 331	25 (\pm 20)	21 [17 - 27]	146
ALAT	6 - 472	27 (\pm 29)	22 [16 - 30]	148
NT PRO BNP	10 - 12000	1543 (\pm 2166)	587 [135 - 2009]	273
BNP	3,3 - 3100	215 (\pm 428)	61 [22 - 217]	317
BG PaO ²	23 - 153	65 (\pm 18)	63 [53 - 76]	91
BG PaCO ²	14 - 158	38 (\pm 17)	33 [30 - 41]	90

Tableau 6 de l'annexe - Antécédents médicaux des patients transplantés

Antécédents	OUI	NON	DM
Tabagisme	263	220	1
Alcool	37	446	1
Hépatopathie	2	470	12
HTA	82	48	354
Fibrillation atriale	4	469	11
Coronaropathie	15	60	409
BPCO	52	432	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	73	411	0
Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives	27	457	0
Diabète	42	431	11
Maladie trombo-embolique veineuse	29	451	4
Artériopathie	2	441	41
Insuffisance rénale	8	439	37

Tableau 7 de l'annexe - Comparaison des traitements selon la SU

	SU OUI (n=171)	SU NON (n=277)	n=	P
Oxygénothérapie				
OUI	122 (71%)	209 (75%)	331	0.34
NON	49 (29%)	68 (25%)	117	
Diurétique				
OUI	113 (66%)	184 (66%)	297	0.94
NON	58 (34%)	93 (34%)	151	
Anticoagulant				
OUI	91 (53%)	128 (46%)	219	0.15
NON	80 (47%)	149 (54%)	229	
Prostacycline				
OUI	84 (49%)	99 (36%)	183	<0.01
NON	87 (51%)	178 (64%)	265	
ARE				
OUI	112 (65%)	156 (56%)	268	0.054
NON	59 (35%)	121 (44%)	180	
IPD5				
OUI	100 (58%)	169 (61%)	269	0.6
NON	71 (42%)	108 (39%)	179	
Traitements spécifiques				
Monothérapie	31 (18%)	57 (21%)	88	0.25
Bithérapie	38 (22%)	68 (25%)	106	
Trithérapie	63 (37%)	77 (28%)	140	
Aucun	39 (23%)	75 (27%)	114	

Tableau 8 de l'annexe - taux de survie à un an selon le centre de transplantation

	n	Décès à 1 an	taux de survie (IC 95%)	p
HML	260	55	78.8% (74.0%; 84.0%)	0.24
MARSEILLE	93	31	66.7% (57.7%; 77.0%)	
LYON	33	6	81.8% (69.7%; 96.1%)	
BORDEAUX	25	8	68.0% (52.0%; 89.0%)	
STRASBOURG	16	3	81.2% (64.2%; 100.0%)	
NANTES	14	2	85.7% (69.2%; 100.0%)	
TOULOUSE	5	1	80.0% (51.6%; 100.0%)	
BICHAT	1	0	100.0% (100.0%; 100.0%)	
Regroupement des centres				
HML	260	55	78.8% (74.0%; 84.0%)	0.038
MARSEILLE	93	31	66.7% (57.7%; 77.0%)	
AUTRE	94	20	78.7% (70.9%; 87.4%)	
Décès à 3 mois				
HML	260	29	88.8% (85.1%; 92.8%)	0.12
MARSEILLE	93	22	76.3% (68.2%; 85.5%)	
LYON	33	5	84.8% (73.5%; 98.0%)	
BORDEAUX	25	5	80.0% (65.8%; 97.3%)	
STRASBOURG	16	1	93.8% (82.6%; 100.0%)	
NANTES	14	1	92.9% (80.3%; 100.0%)	
TOULOUSE	5	1	80.0% (51.6%; 100.0%)	
Regroupement des centres				
HML	260	29	88.8% (85.1%; 92.8%)	0.012
MARSEILLE	93	22	76.3% (68.2%; 85.5%)	
AUTRE	94	13	86.2% (79.5%; 93.4%)	

Titre de thèse : Caractéristiques et survie des patients transplantés pulmonaires ou cardio- pulmonaires pour une hypertension pulmonaire précapillaire : étude observationnelle du registre français de l'hypertension pulmonaire

RÉSUMÉ

Introduction : En dépit d'une amélioration constante de la survie des patients suivis pour une hypertension pulmonaire, celle-ci demeure une maladie grave dont l'option thérapeutique ultime reste la transplantation, notamment par le biais d'une allocation prioritaire en "Super-Urgence" (SU).

Matériel et méthodes : A partir du Registre Français de l'Hypertension pulmonaire et de la base Cristal, nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle et analysé les données de 484 patients transplantés pour une hypertension pulmonaire pré-capillaire, depuis l'ère de la SU soit de 2007 jusqu'en 2021.

Résultats : L'allocation en SU permet un accès à la greffe plus rapide chez les patients présentant un risque de décès imminent. Elle concerne 39% de notre population, dont 29% ont été inscrits d'emblée en SU.

La survie à un an ne semble pas conditionnée par l'inscription en SU malgré des paramètres cliniques et hémodynamiques plus graves à l'inscription, avec un taux de survie à un an de 75,3% chez les patients inscrits en SU versus 76,9% sans SU ($p=0.69$). En analyse univariée, celle-ci semble impactée par l'âge, le sous groupe d'hypertension pulmonaire et la nécessité de ventilation mécanique. Nous n'avons pas pu corrélérer le taux de survie en post-greffe à la sévérité à l'inscription selon COMPERA 2.0.

Conclusion : En France, la prise en charge pluridisciplinaire optimale des patients transplantés pour une hypertension pulmonaire pré-capillaire en SU permet d'obtenir un taux de survie similaire à ceux transplantés sur liste régulière, malgré une sévérité de la maladie plus importante.

MOTS-CLÉS

Transplantation pulmonaire, Hypertension pulmonaire, Super-urgence