



**HAL**  
open science

# La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) : caractéristiques et prise en charge des patients du centre de compétence régional d'HTAP au CHU de Montpellier

Frédéric Guiter

## ► To cite this version:

Frédéric Guiter. La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) : caractéristiques et prise en charge des patients du centre de compétence régional d'HTAP au CHU de Montpellier. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2023. dumas-04821516

**HAL Id: dumas-04821516**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04821516v1>**

Submitted on 5 Dec 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.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES

2023

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD

N° 2023ANTI0952

**La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) :  
caractéristiques et prise en charge des patients du centre  
de compétence régional d'HTAP au CHU de Montpellier**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des  
Antilles-Guyane

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 20 octobre 2023

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

**GUITER FRÉDÉRIC**

Examineurs de la thèse :

Mme RAHERISON-SEMJEN Chantal  
M INAMO Jocelyn  
M AGOSSOU Moustapha  
M BOISSIN Clément  
M BOURDIN Arnaud

Président - Professeur  
Professeur  
Docteur en médecine  
Docteur en médecine  
Directeur de thèse -  
Professeur



**Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY**  
**Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO**  
**Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY**

<b><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>Antoine ADENIS</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
<b>Véronique BACCINI</b>	<b>Hématologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
<b>Laurent BRUREAU</b>	<b>Urologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
<b>Nadège CORDEL</b>	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39

<b><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>CHERET Antoine</b>	<b>Thérapeutique-Médecine de la douleur</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Michel DE BANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Bertrand De TOFFOL</b>	<b>Neurologie</b> CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Moustapha DRAMÉ</b>	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Loïc EPELBOIN</b>	<b>Maladies infectieuses</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Hatem KALLEL</b>	<b>Médecine intensive-réanimation</b> CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50

<b><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiologie et imagerie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Harold MERLE</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Olivier PARANT</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Stéphanie PUGET</b>	<b>Neurochirurgie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Chantal RAHERISON-SEMJEN</b>	<b>Pneumologie, Addictologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Dabor RESIERE</b>	<b>Thérapeutique-médecine de la douleur</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Maturin TABUE TEGUO</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66
<b>Magaly ZAPPA</b>	<b>Radiologie et imagerie médicale</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

### Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

<b>Stéphane AMADEO</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL</b>	<b>Épidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Papa Ngalgou GUEYE</b>	<b>Médecine d'Urgence</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Hossein MEHDAOUI</b>	<b>Médecine intensive-réanimation</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Stéphane PLAWEKI</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Patrick PORTECOP</b>	<b>Médecine d'urgence</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Marc PUJO</b>	<b>Médecine d'Urgence</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

### Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>Cindy BERAL</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de Guadeloupe Tél. : 05 90 89 10 10
<b>Romain BLAIZOT</b>	<b>Dermatologie-Vénéréologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10

**Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00
<b>Amélie ROLLE</b>	<b>Anesthésie Réanimation</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
<b>Emmanuelle SYLVESTRE</b>	<b>Biostatistique, Informatique médicale et Technologie</b> CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03

**Maître de Conférences**

<b>Yoann GARNIER</b>	<b>Biologie Moléculaire et Cellulaire</b> INSERM
----------------------	---

**Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers**

<b>Maïder FIRPION-COPPRY</b>	<b>Hygiène hospitalière</b> CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
------------------------------	--

**Professeur des Universités de Médecine Générale**

<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
------------------------------	---

**Professeur Associé de Médecine Générale**

<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37
--------------------------------	---

**Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale**

**Philippe CARRERE**

**Médecine générale**  
Cabinet libéral

**Maître de Conférence Associé de Médecine Générale**

**KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé**

**Médecine générale**  
Cabinet libéral

**Franck MASSE**

**Médecine générale**  
Cabinet libéral

**Professeur émérite**

**Eustase JANKY**

**Gynécologie-Obstétrique**

**LISTE DES CHEFS DE CLINIQUE 2022-2023**

**ABOUT Frédégonde**

**Maladies infectieuses**  
CH l'ouest Guyanais  
Tél. : 07

**BAALA Mélina**

**Médecine Générale**  
Tel : 06 95

**BARRIGAH-BENISSAN Koko**

**Maladies infectieuses**  
CH de Cayenne  
Tel : 06

**CASSE Léo**

**ORL**  
CHU de Guadeloupe  
Tel : 06

**COCO-VILOIN Illitch**

**Médecine interne**  
CHU de Martinique  
Tel : 06

**DAGONIA Dorice**

**Gériatrie**  
CHU de Guadeloupe  
Tel : 06

**LISTE DES CHEFS DE CLINIQUE 2022-2023**

<b>EECKOUT Marie</b>	<b>Médecine Générale</b> Tel : 06
<b>FREMERY Alexis</b>	<b>Accueil et Traitement de Urgences</b> CH de Cayenne Tel : 06 90
<b>GARZELLI Lorenzo</b>	<b>Radiologie et Imagerie Médicale</b> CH de Cayenne Tel : 06
<b>HERTAULT Hugo</b>	<b>Chirurgie générale et viscérale</b> CHU de Martinique Tel :06 96
<b>Jean-Pierre KARAM</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Guadeloupe Tél. : 06 58
<b>KAULANJAN Kevin</b>	<b>Urologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 06
<b>LAHUNA Constance</b>	<b>Maladies infectieuses</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>LAMBERT Yann</b>	<b>Santé publique</b> CH de Cayenne Tel : 06
<b>LARA Kève-Yann</b>	<b>Médecine Générale</b> Maison médicale Tel : 06 90
<b>LETCHIMY Laurys</b>	<b>Gériatrie</b> CHU de Martinique Tel : 06 96
<b>LETHONGSAVARN Vincent</b>	<b>Anatomie et Pathologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 06
<b>MONTAGNAC Clémentine</b>	<b>Neurologie</b> CH de Cayenne Tel : 06
<b>NEGRELLO Florian</b>	<b>Médecine d'urgence</b> CHU de Martinique Tel :06 90

**LISTE DES CHEFS DE CLINIQUE 2022-2023**

<b>NIAUX Moïse</b>	<b>Médecine Générale</b> Tel : 06 94
<b>POSTEL-VINAY Pierre</b>	<b>Réanimation</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>REJAUDRY-LACAVALERIE Mickaël</b>	<b>Cardio/Labo Ea 7526</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>ROMAMA Julie</b>	<b>Gériatrie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 06 90
<b>ROTSSEN Dryss</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>SUZON Benoît</b>	<b>Médecine interne</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>STEMPFER Gautier</b>	<b>Urologie</b> CHU de Guadeloupe Tel : 06 90
<b>THEVENET Eugénie</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique Tel : 06
<b>WEBER Stéphanie</b>	<b>Parasitologie-mycologie</b> CH de Cayenne Tel : 06

# Remerciements

A ma Présidente de jury,

**Madame la Professeure Chantal RAHERISON-SEMJEN**

*Professeur des Universités*

*Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud*

*Université des Antilles*

*Praticien Hospitalier*

*Cheffe de service de pneumologie*

*Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe*

*INSERM UMR 1219 EpiCene team, Bordeaux*

*CRISALIS / F-CRIN INSERM Network (Clinical Research Initiative in Severe Asthma : a Lever for Innovation & Science)*

*Coordination interrégionale du DES de Pneumologie*

*Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect. Je suis très reconnaissant de pouvoir apprendre à vos côtés, merci pour l'organisation des nombreux cours avec de supers intervenants. La pneumologie en Guadeloupe et les Guadeloupéens ont la chance de pouvoir compter sur votre présence et votre détermination pour faire évoluer les prises en charge sur notre belle île.*

A mon directeur de Thèse,

**Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN**

*Professeur des Universités,  
Faculté de Médecine de Montpellier  
Université de Montpellier*

*Praticien Hospitalier,  
Chef de service de Pneumologie générale et coordinateur régional du DES de  
Pneumologie  
CHRU de Montpellier*

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, de m'avoir fait confiance pour mener cette étude et d'être resté disponible pour m'aider tout au long de l'écriture de ma thèse. Un grand merci également de m'avoir accueilli à Montpellier pendant ces 2 années, pour la formation, pour l'ambiance bienveillante que vous instaurez. Merci de bousculer les théories et de toujours revenir à une pratique centrée sur l'Humain. C'est une chance que d'avoir pu apprendre à vos côtés et d'avoir fait partie de votre famille pneumologique.*

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

**A Monsieur le Professeur Jocelyn INAMO,**

*Professeur des Universités*

*Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud*

*Université des Antilles*

*Praticien Hospitalier*

*Chef de service de Cardiologie*

*Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique*

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour les 6 mois passés dans votre service et l'enseignement des bases de la cardiologie. Le travail de synthèse et de présentation du Protocole National de Diagnostic et de Soins de l'HTAP que vous m'aviez suggéré à l'époque a été l'un des déclencheurs de mon intérêt pour ces pathologies qui ont joué un rôle certain dans le choix de mon sujet de thèse.*

**A Monsieur le Docteur Clément BOISSIN,**

*Praticien Hospitalier au CHRU de Montpellier,*

*Le "tonton" de la famille pneumologique Montpelliéraine. Merci déjà pour ces 2 années passées dans l'équipe ou vous m'avez accueilli comme l'un des vôtres. Merci pour ta bonne humeur contagieuse, ton humour, ta gentillesse et ta bienveillance qui m'ont aidé à ne pas flancher quand je traversais les moments les plus difficiles. Ton attitude et ta communication avec les patients resteront pour moi un exemple à suivre. Merci de m'avoir initié et laissé réaliser les cathétérismes cardiaques droits malgré la perte de temps. Merci pour ton aide et ta mémoire hors-norme qui m'ont aidé à constituer ce recueil.*

**A Monsieur le Docteur AGOSSOU Moustapha,**

*Praticien Hospitalier au CHU de la Martinique*

*Merci de m'avoir fait découvrir la pneumologie dans les meilleures conditions, pour ta gentillesse et ta patience lorsqu'il fallait m'initier à mes premières ponctions pleurales et fibroscopie.*

# Sigles

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ARE</b>	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline
<b>BNP</b>	<i>Brain natriuretic peptide</i>
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CPT</b>	Capacité Pulmonaire Totale
<b>CVF</b>	Capacité Vitale Forcée
<b>DCLO</b>	<i>Diffusing Lung capacity for Carbon Monoxyde</i>
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DLCO/VA</b>	DLCO rapporté au Volume Alvéolaire
<b>EFR</b>	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
<b>EIF2AK4</b>	<i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 4</i>
<b>ETT</b>	Echographie transthoracique
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>FA</b>	Fibrillation auriculaire
<b>HCP</b>	Hémangiomatose capillaire pulmonaire
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>HTAP</b>	Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTP</b>	Hypertension pulmonaire
<b>HTP-TEC</b>	Hypertension Pulmonaire ThromboEmbolique Chronique
<b>IC</b>	Index cardiaque
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>iPDE-5</b>	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
<b>IQR</b>	Intervalle interquartile

<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>MVOP</b>	Maladie veino-occlusive pulmonaire
<b>NT-proBNP</b>	<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OAP</b>	Oedème Aigu Pulmonaire
<b>OD</b>	Oreillette droite
<b>OMS</b>	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PA</b>	Paquets-Années (Nombre de paquet par jour x Nombre d'années de consommation)
<b>PaCO2</b>	Pression partielle en dioxyde de carbone du sang artériel
<b>PaO2</b>	Pression partielle en oxygène du sang artériel
<b>PAPm</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PAPO</b>	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
<b>PID</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>POD</b>	Pression de l'oreillette droite
<b>RVP</b>	Résistances vasculaires pulmonaires
<b>TAPSE</b>	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TM6</b>	Test de marche de 6 minutes
<b>VEMS</b>	Volume Maximal Expiré en une Seconde
<b>WU</b>	<i>Unité Wood</i>

# Sommaire

Liste des Professeurs de l'Université .....	3
Remerciements .....	11
Sigles .....	14
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	
1. Définitions et classification .....	18
2. Anatomopathologie .....	18
3. Génétique.....	19
4. Facteurs de risque.....	19
4.1 Chimiothérapie .....	19
4.2 Solvants organiques .....	20
4.3 Les connectivites .....	20
4.4 Autres facteurs de risques .....	20
5. Diagnostic .....	20
6. Épidémiologie/Pronostic.....	21
7. Traitement.....	21
8. Objectifs de l'étude.....	22
<b><u>MATERIEL ET METHODE</u></b>	
1. Design de l'étude et sélection des patients.....	23
2. Recueil des variables d'intérêt.....	24
3. Analyse .....	25
3.1 Comparaison des données avant/après traitement.....	25
3.2 Survie et critères pronostics.....	25
3.3 Méthodologie statistique .....	26
4. Approbation d'un comité d'éthique.....	26
<b><u>RESULTATS</u></b>	
1. Sélection des patients et Flowchart .....	28
2. Description des patients à l'inclusion .....	29
3. Prise en charge et réponse aux thérapeutiques de l'HTAP.....	32
3.1. Description de la prise en charge.....	32
3.2. Œdème pulmonaire sous traitement .....	32
3.3. Evolution sous traitement.....	32
4. Analyse de survie et impact des principaux facteurs pronostiques .....	35
<b><u>DISCUSSION</u></b>	

1. Discussion des résultats.....	38
1.1. Discussion sur l'efficacité des traitements.....	38
1.2. Discussion sur la survie et les facteurs pronostiques .....	39
2. Discussion sur la méthode .....	39
2.1 Diagnostic différentiel avec l'HTP groupe 2 .....	39
2.2 Les critères non-invasifs .....	40
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	41
Références.....	44
Annexes.....	48

# Introduction

La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) ou Hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP) est une forme rare d'hypertension pulmonaire (HTP) au pronostic particulièrement sombre. Ses traits caractéristiques sont une atteinte veineuse préférentielle, une moins bonne réponse aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec la survenue fréquente d'œdème pulmonaire et un pronostic péjoratif à court terme en l'absence de transplantation pulmonaire. Tout comme les autres formes d'HTAP, la MVOP entraîne une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires, conduisant à une insuffisance cardiaque droite et au décès du patient.

## 1. Définitions et classification

L'HTP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 20 mmHg (1). L'OMS a classé l'HTP en cinq grands groupes cliniques en fonction des étiologies sous-jacentes, des similitudes physiopathologiques et de l'approche thérapeutique.

- L'HTP du groupe 2 est causée par une maladie du cœur gauche.
- L'HTP du groupe 3 est liée à une maladie pulmonaire et/ou à une hypoxie.
- L'HTP du groupe 4 est due à une obstruction thromboembolique chronique (HTP-TEC).
- L'HTP du groupe 5 a des mécanismes peu clairs et/ou multifactoriels.
- L'HTP du groupe 1 aussi appelée HTAP, dont la MVOP fait partie, est définie depuis les dernières recommandations européennes (2), par une hypertension pré-capillaire (PAPm supérieure à 20 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 2 unités de Woods (WU)) et par l'absence d'autre cause d'HTP pré-capillaire telle qu'une maladie pulmonaire ou une HTP-TEC.

Il peut exister au sein de chaque groupe des formes d'HTP combinées, définie par l'association d'une composante post-capillaire avec une PAPO supérieure à 15 mmHg et d'une composante pré-capillaire révélée par des RVP supérieures à 2WU. C'est la cause prédominante présumée qui permettra de classer l'HTP.

La MVOP/HCP est elle-même subdivisée en sous-groupes en fonction de ses étiologies et facteurs de risques : les formes idiopathiques, héréditaires, induites par des médicaments ou des toxiques et associées à une connectivité.

Les tableaux de classifications sont fournis en annexe 1 et 2.

## 2. Anatomopathologie

La première description anatomopathologique détaillée de la maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) a été attribuée au médecin allemand J. Hora il y a plus de 80 ans. (3) Cependant, ce n'est qu'en 1966 que le terme de MVOP a été inventé par Heath et al. (4) du fait des ressemblances avec la maladie veino-occlusive hépatique.

La description anatomopathologique de la MVOP/HCP comprend principalement un remodelage fibreux de l'intima des veines et veinules pulmonaires obstruant la lumière, une hypertrophie de la média des veines septales et préseptales pouvant devenir musclicarisée, associée fréquemment à une prolifération capillaire.

Dans une série anatomopathologique de 35 patients diagnostiqués avec soit MVOP (n=30) ou HCP (n=5), LANTUEJOU et al (5) ont démontré que 73% des patients atteints de MVOP présentaient des lésions angioprolifératives de type HCP. Des lésions veineuses occlusives ont également été trouvées chez la majorité des patients diagnostiqués avec HCP. Ces résultats suggèrent que, dans la plupart des cas, l'HCP représente un processus angioprolifératif secondaire causé par une obstruction post-capillaire. Un remodelage des petites artères précapillaires est également présent mais contrairement à l'HTAP idiopathique, les lésions plexiformes ne sont jamais retrouvées dans la MVOP (6,7).

### 3. Génétique

En 2014, deux groupes de recherche indépendants ont simultanément découvert des mutations dans le gène EIF2AK4 en séquençant l'exome de familles dont plusieurs membres portaient un diagnostic de MVOP (8) ou d'HCP (9).

Il est important de noter qu'une seule génération par famille est généralement atteinte et qu'une consanguinité est fréquemment observée au sein de ces familles (10), traits caractéristiques d'une transmission autosomique récessive. Des mutations bialléliques du gène EIF2AK4 ont ainsi été identifiées dans 100% des formes familiales de MVOP et dans environ 10 % des cas sporadiques suivis dans le réseau Français d'HTP (8,11,12). Cela signifie que même un cas isolé au sein d'une famille peut représenter le premier cas d'une forme héréditaire de la maladie. Par conséquent, il est essentiel de proposer systématiquement un conseil génétique aux patients atteints de MVOP/HCP et à leurs proches en cas d'identification de ces mutations (11). Lorsqu'elles sont présentes sous forme biallélique, ces mutations ont une pénétrance totale de 100% et permettent de poser un diagnostic de ces affections sans avoir besoin de recourir à une biopsie pulmonaire, qui n'est pas recommandée dans l'HTP. (12,13).

Sur le plan phénotypique, les MVOP/HCP génétiques se présentent de la même manière que les patients sans mutation (12). Cependant, ils se manifestent à un âge plus jeune (âge médian de 26 ans contre 60 ans pour les non-mutés).

La mise en évidence de ces mutations à la fois dans des cas familiaux de MVOP et d'HCP est venue confirmer la suspicion clinique et histologique déjà forte (5) que ces 2 diagnostics sont 2 expressions d'une même maladie. Pour simplifier l'écrit, nous désignerons par la suite par MVOP les 2 pathologies.

### 4. Facteurs de risque

#### 4.1 Chimiothérapie

Plusieurs cas de MVOP survenus au cours de chimiothérapie ont été décrits ces dernières années (14–16), en particulier dans le cadre de greffe de moelle osseuse et de cancers anal. Cela a permis de mettre en évidence le lien prédominant des agents alkylants dans la survenue de MVOP (17) avec en chef de file le cyclophosphamide et la mitomycine.

Sur la base de ces observations, des modèles animaux ont pu être développés. Par exemple, l'administration intrapéritonéale de mitomycine chez le rat conduit à l'apparition d'une HTAP et l'analyse histologique retrouve des lésions compatibles avec une MVOP (14).

Une série récente de 17 cas incidents de MVOP induits par la mitomycine rapporte des caractéristiques cliniques et hémodynamiques similaires, une apparition plus brutale de la maladie et un pronostic encore plus sévère, probablement aggravé par le pronostic oncologique (16).

## 4.2 Solvants organiques

L'exposition chimique aux solvants organiques, en particulier au trichloréthylène, est également impliquée dans le développement de la MVOP [\(18\)](#)

Une étude cas-témoins de 2015 a évalué les expositions professionnelles à l'aide d'un questionnaire chez des patients atteints de MVOP (cas, n=33) et d'HTAP (témoins, n=65) et a révélé que l'exposition aux solvants organiques était significativement associée à la MVOP (OR 12,8, IC 95% 2,7 à 60,8). Le trichloroéthylène était le principal agent impliqué, retrouvé dans 42% des cas de MVOP contre seulement 3% des HTAP (OR 8,2 et IC 95 % de 1,4 à 49,4).

## 4.3 Les connectivites

Les connectivites, en particulier la sclérodémie systémique, sont des causes bien connues d'HTAP et d'HTP associées aux pneumopathies interstitielles [\(19,20\)](#)

DORFMÜLLER et al [\(20\)](#) ont montré que 75% des patients atteints d'HTAP associée à une connectivite présentent des lésions d'obstruction veineuse pulmonaires significatives. Cette découverte peut expliquer en partie l'observation clinique d'une mauvaise réponse aux thérapeutiques habituelles de l'HTAP chez ces patients.

Sur le plan radiologique, environ deux tiers des patients sclérodermiques atteints d'HTP présentaient au moins 2 signes caractéristiques de MVOP au scanner [\(21\)](#)

De même, dans une série récente de patients sclérodermiques transplantés pulmonaires pour une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), 15 des 18 patients (83%) avaient un diagnostic histologique de MVOP [\(7\)](#).

## 4.4 Autres facteurs de risques

Le tabagisme est plus fréquent chez les patients atteints de MVOP comparativement aux patients atteints d'HTAP idiopathique [\(18,22\)](#).

D'autres facteurs de risque potentiels ont été signalés de manière anecdotique dans des rapports de cas comme la radiothérapie et l'infection par le VIH [\(23–25\)](#) sans qu'aucune association franche ne puisse être établie à l'heure actuelle. Les cas rapportés après greffe de cellules souches hématopoïétiques semblent tous liés à l'utilisation d'agents alkylants [\(26\)](#).

## 5. Diagnostic

L'histologie reste le gold-standard pour poser un diagnostic de certitude de MVOP/HCP mais les biopsies pulmonaires étant extrêmement risquées chez ces patients fragiles, elles ne sont pas recommandées. [\(2,13\)](#)

Des critères non invasifs ont dû être développés pour différencier les patients MVOP des patients HTAP associant la tomodensitométrie thoracique (TDM), les gaz du sang artériels et les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

Les signes cliniques sont communs avec ceux de l'HTAP, principalement une dyspnée d'effort dans la phase initiale de la maladie puis des signes d'insuffisance cardiaque droite.

Le dépistage se réalise le plus souvent par une échographie cardiaque révélant des PAPs estimées élevées et des signes indirects de retentissement sur les cavités cardiaques droites. Elle permet également d'éliminer une dysfonction cardiaque gauche, pourvoyeuse elle aussi d'œdème pulmonaire.

L'HTP doit être ensuite confirmée par cathétérisme cardiaque droit qui identifiera également le caractère pré-capillaire de l'HTP. La encore, aucun critère hémodynamique n'est spécifique au diagnostic de MVOP (22). Le caractère pré-capillaire des mesures s'explique par le fait que la mesure de PAPO s'effectue dans une artère de gros calibre, estimant donc la pression dans les veines de calibre équivalent, situées en aval de l'obstacle veineux.

La réalisation d'un TDM thoracique est systématique dans le bilan d'HTP. Resten et al ont comparé en 2004 (27), les scanners thoraciques de patients HTAP avec ceux de patients MVOP. Cela a permis de mettre en évidence 3 signes radiologiques spécifiques de MVOP/HCP : les opacités en verre dépoli centro-lobulaires, les lignes septales et les adénopathies médiastinales. D'autres séries prouvées histologiquement ont confirmé la présence d'au moins 2 de ces critères chez 75% des patients MVOP/HCP (22). Ces mêmes critères ont été associés à la survenue d'œdème pulmonaire après initiation des traitements spécifiques de l'HTAP (21).

Les EFR retrouvent généralement une hypoxie particulièrement marquée ( $PaO_2 < 65$  mmHg en air ambiant), et une DLCO significativement plus basse (le plus souvent  $< 50\%$ ) que dans l'HTAP. Comme dans cette dernière, les débits et volumes pulmonaires sont généralement conservés.

Une scintigraphie pulmonaire ou un angioscanner thoracique sont systématiquement réalisés pour éliminer une étiologie thrombo-embolique.

La survenue d'un œdème pulmonaire en l'absence de dysfonction cardiaque gauche est également un argument important en faveur du diagnostic.

Bien que la fibroscopie bronchique ne soit pas réalisée en routine dans le bilan d'HTP, la présence de signes d'hémorragie intra-alvéolaire sur le lavage broncho-alvéolaire peut aider à différencier une MVOP d'une HTAP idiopathique (28).

## 6. Épidémiologie/Pronostic

La prévalence de la MVOP est difficile à estimer en raison du diagnostic généralement incertain en l'absence de confirmation histologique. Le diagnostic est souvent tardif, considéré initialement comme une HTAP idiopathique. On estime sur la base de séries anatomopathologiques d'HTAP qu'environ 5 à 10% des HTAP idiopathiques pourraient être des MVOP/HCP (13,29). La prévalence serait d'environ 1 à 2 cas par million d'habitants. Contrairement à l'HTAP idiopathique, les cas de MVOP idiopathiques se produiraient davantage chez les hommes.

Les études portant sur la MVOP rapportent toutes un pronostic plus péjoratif que pour l'HTAP idiopathique (12,22,30)

Dans une étude portant sur 11 patients atteints de MVOP, HOLCOMB et al.(30) ont rapporté un taux de survie de 28% à un an du diagnostic. Une série de cas prouvés histologiquement plus récente, a démontré que le délai moyen entre le diagnostic et le décès ou la transplantation pulmonaire était de 11,8 mois (22). D'autres séries encore plus récentes et basées sur des patients diagnostiqués à partir de critères non-invasifs rapportent un taux de survie bien meilleur allant de 75 à 93% à 1 an (12,31).

## 7. Traitement

Les 25 dernières années ont été le témoin d'une expansion considérable des options thérapeutiques pour les patients atteints d'HTAP. Les traitements spécifiques de l'HTAP, tels que la prostacycline et ses dérivés, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE),

inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (iPDE-5), et les inhibiteurs calciques, ont amélioré la qualité de vie et le pronostic des patients atteints d'HTAP (32–34)

En revanche, les preuves dans la MVOP sont limitées à quelques séries de cas et les résultats plutôt hétérogènes font état d'une efficacité inférieure des traitements ciblés de l'HTAP et d'une tolérance limitée. La faible prévalence de la maladie n'a permis de réaliser aucun essai contrôlé randomisé à ce jour.

La survenue d'un œdème pulmonaire pouvant mettre en jeu le pronostic vital après l'introduction des traitements spécifiques est un trait caractéristique de cette maladie, qui peut s'expliquer par la vasodilatation artérielle pulmonaire induite avec pas ou peu d'effet sur l'obstacle veineux post-capillaire. Il survient chez 20 à 50% des patients, toute classe thérapeutique confondue (12,21,22,30) avec une prévalence qui semble particulièrement élevée sous prostacyclines intraveineuses (35,36) ou inhibiteurs calciques (30).

Les inhibiteurs calciques sont réservés aux patients atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire ou médicamenteuse, qui ont montré une réponse positive au test de vasoréactivité aiguë lors d'un cathétérisme cardiaque droit (ce qui représente environ 10% des cas d'HTAP idiopathique et de MVOP). Une réponse positive à ce test prédit une réponse favorable à long terme aux inhibiteurs calciques dans ces formes spécifiques d'HTAP et est associée à un pronostic favorable (37). Cependant, la réponse au test ne permet pas de prédire une réponse aux inhibiteurs calciques dans d'autres formes d'HTAP comme la MVOP (38), ou les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués malgré la positivité du test, en raison du risque important d'œdème pulmonaire (jusqu'à 75% des cas (30)).

Sur le plan de l'efficacité, seules quelques séries de cas ont rapporté une amélioration fonctionnelle et/ou hémodynamique modérée ou des stabilisations sous traitement par prostacyclines IV (36,39). D'autres médicaments oraux tels que le sildénafil (40–42), le bosentan (43,44) et l'iloprost (45) ont également été signalés dans quelques rapports de cas pour entraîner une amélioration clinique ou une stabilisation de la maladie.

Les combinaisons thérapeutiques sont très fréquemment utilisées dans l'HTAP puisque recommandées en première intention (2). Il convient de rester prudent dans la MVOP puisque les associations de vasodilatateurs peuvent augmenter le risque d'OAP (46). De ce fait, il est primordial de rechercher des arguments pouvant faire évoquer une MVOP avant toute introduction de traitement spécifiques de l'HTAP. En cas de suspicion, une monothérapie initiale, une titration lente du traitement vasodilatateur sous couvert d'une pression diurétique adaptée et une réévaluation précoce sont préconisées (2).

## 8. Objectifs de l'étude

Nous avons pu voir que l'efficacité des traitements de l'HTAP dans la MVOP reste très débattue et qu'en l'absence de recommandations spécifiques, la prise en charge repose principalement sur l'expérience des centres experts.

Peu de données récentes sur l'efficacité des traitements spécifiques chez les malades MVOP en "vraie vie" diagnostiqués sur des critères non invasifs sont disponibles.

Afin de guider leur prise en charge thérapeutique, il apparaît donc intéressant de préciser les caractéristiques, notamment la morbi-mortalité, et d'identifier les facteurs de risque de décès spécifiques à cette population.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques initiales (cliniques, fonctionnelles, hémodynamiques et scanographiques) de notre cohorte de patients MVOP et d'évaluer l'évolution de ces caractéristiques après une première ligne thérapeutique.

Dans un second temps, nous avons voulu tester l'impact des principaux critères pronostiques validés dans l'HTAP sur la survie dans notre population de MVOP.

# Matériel et méthodes

## 1. Design de l'étude et sélection des patients

Pour réaliser cette étude transversale, rétrospective et monocentrique, nous avons analysé les dossiers des patients inscrits dans le registre français d'HTP du centre de compétence régional du CHU de Montpellier, entre janvier 2009 et janvier 2022, consignés et exploitables au travers du logiciel en ligne PAH TOOL.

Nous avons extrait les données des patients diagnostiqués avec une HTP de groupe 1 (HTAP) sur la base de la classification en vigueur au moment du recueil (1,47). Tous les dossiers d'HTAP (groupe 1) ont été vérifiés et complétés grâce aux dossiers patients informatisés contenus sur le logiciel DxCare du CHU de Montpellier. Nous avons ensuite sélectionné des patients atteints de MVOP/HCP soit parce qu'ils avaient été diagnostiqués comme tel par le clinicien et classé dans le groupe 1.5 de la classification (HTAP avec caractéristiques d'implication veineuse/capillaire MVOP/HCP) au sein du registre, soit parce qu'ils remplissaient tous les critères suivants :

(1) PH précapillaire déterminée de manière hémodynamique selon les critères en vigueur au moments de l'inclusion des patients, soit les critères des recommandations européennes de 2015 (47) ( $PAPm \geq 25$  mmHg,  $PAPo \leq 15$  mmHg et  $RVP > 3$  WU) ;

(2) au moins deux des résultats de tomodensitométrie (TDM) à haute résolution suivants : (i) épaissement des septas interlobulaires, (ii) opacités centrolobulaires en verre dépoli et (iii) élargissement des ganglions lymphatiques médiastinaux ;

(3) DLCO < 60 %.

Nous avons ensuite appliqué les critères d'exclusions suivants à l'ensemble des patients sélectionnés.

### **CRITÈRES D'EXCLUSIONS :**

- Critères du groupe 3 d'HTP : Les patients avec des arguments pour une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) significative (présence sur le scanner d'une PID jugée modérée à sévère par le radiologue local et/ou  $CVF < 60\%$ ) ou une BPCO sévère ( $Tiffeneau < 0,7$  et  $VEMS < 50\%$ )
- Critères du groupe 4 d'HTP : une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion ou un angioscanner thoracique retrouvant des arguments pour une HTP post-embolique (groupe 4) ou l'absence de scintigraphie pulmonaire/angioscanner thoracique réalisé dans le dossier
- Critères du groupe 2 d'HTP : 1) Les patients avec une HTP postcapillaire isolée ont été exclus. A noter que les patients avec une HTP combinée ( $PAPO > 15$  mmHg et  $RVP > 3$  WU) n'ont pas été exclus s'ils avaient été jugés par l'équipe de pneumologie locale lors de la prise en charge comme ayant une atteinte pré-capillaire prédominante. 2) Les patients avec un test de remplissage positif sur le cathétérisme cardiaque ont été classés en groupe 2, donc exclus. 3) Les patients avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche significative ( $FEVG < 45\%$ ). 4) les patients avec une valvulopathie mitrale ou aortique sévère

Les patients devaient avoir bénéficié d'un bilan complet d'HTP comprenant les sérologies VIH, VHB, VHC, d'une échographie hépatique en cas d'éléments à l'interrogatoire ou sur la biologie faisant suspecter une hépatopathie et d'un bilan auto-immun complet.

Les patients considérés comme MVOP secondaire à une sclérodémie systémique (ScS) ont été diagnostiqués sur la base des critères de classification de la ScS de l'*American College of Rheumatology* de 2013 (48).

Les MVOP secondaires à l'exposition à des solvants organiques tels que le trichloréthylène ont été diagnostiquées par le clinicien sur la base d'un curriculum labore compatible, avec une exposition supérieure à 10 ans, en l'absence d'autre étiologie retrouvée.

Les MVOP induites par l'exposition à des agents alkylants comme la mitomycine ont été diagnostiquées par le clinicien sur la base d'une exposition compatible en l'absence d'autre étiologie retrouvée.

## 2. Recueil des variables d'intérêt

**Sur le plan clinique**, nous avons évalué le sexe, l'âge au diagnostic, le statut vivant, décédé ou perdu de vue, la date de la dernière visite, la date des premiers symptômes rapportés, la date du diagnostic (définie comme le jour de la réalisation du premier cathétérisme cardiaque droit confirmant l'HTP), l'indice de masse corporelle (IMC), l'étiologie suspectée de la MVOP, l'évaluation de la dyspnée selon le stade NYHA, le débit d'oxygène, la présence de syncopes, de phénomènes de Raynaud et de signes d'insuffisance cardiaque droite au diagnostic.

Toutes les comorbidités d'intérêt ont été recueillies : le statut tabagique et sa quantification en paquet-années, un antécédent d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de maladie coronarienne (au moins un épisode de syndrome coronarien et/ou un geste de revascularisation), de Fibrillation Auriculaire (FA), d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) et de Bronchopathie Chronique Obstructive (BPCO).

**Au niveau paraclinique**, les explorations fonctionnelles respiratoires permettaient de noter la distance au test de marche de 6 minutes (TM6), la saturation en oxygène minimum pendant le test, le Volume expiré maximal en une seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), la capacité pulmonaire totale (CPT), la DLCO et la DLCO rapportée au volume alvéolaire (DLCO/VA).

Nous avons également relevé le taux de NT-proBNP ou à défaut de BNP à l'état stable (en excluant les valeurs relevées en période de décompensation cardiaque), la PaO<sub>2</sub> et la PCO<sub>2</sub> sur une gazométrie réalisée en air ambiant. Les taux de BNP et de NT-pro-BNP ont été séparés en trois groupes selon le modèle pronostique multiparamétrique présenté dans les recommandations (2) : risque faible (BNP < 50 ng/l ou NT-pro-BNP < 300 ng/l), risque intermédiaire (BNP 50-300 ng/l ou NT-pro-BNP 300-1400 ng/l), et risque élevé (BNP > 300 ng/l ou NT-pro-BNP > 1400 ng/l). Les résultats des bilans auto-immuns et des sérologies VIH, VHB, VHC ont été recueillis.

**Le bilan hémodynamique** réalisé lors d'un cathétérisme cardiaque droit en salle de coronarographie par un pneumologue ou un cardiologue expérimenté a permis de recueillir la PAPm, la PAPO, la POD, le débit cardiaque (DC) évalué par la méthode de thermodilution, l'index cardiaque (IC), la saturation veineuse en oxygène du sang dans l'artère pulmonaire (SvO<sub>2</sub>) et les RVP (calculées selon la formule  $[PAPm - PAPO]/DC$ ). Les fréquences et les résultats des tests de vasoréactivité au NO (TVRA) et des tests de remplissage ont également été relevés. Un test de vasoréactivité au NO positif était défini par une baisse de la PAPm  $\geq 10$  mmHg permettant d'atteindre une PAPm < 40 mmHg sans diminution du débit cardiaque. Un test de remplissage positif était défini comme une élévation de la PAPO > 18 mmHg après administration d'environ 500 ml de sérum salé isotonique sur 5-10 minutes.(49)

Lors du bilan initial ou dans les mois suivants, une échographie cardiaque a été réalisée et a permis de collecter, la surface de l'oreillette droite, l'estimation des PAPs sur le flux d'insuffisance tricuspide, le TAPSE en guise de marqueur de la fonction systolique du

ventricule droit et la présence d'un épanchement péricardique classé minime ou modéré/sévère (>1cm).

**Les critères scanographiques** d'intérêt relevés étaient ceux décrits dans les critères d'inclusions ainsi que la présence d'un épanchement pleural ou d'un emphysème pulmonaire significatif. Les données du scanner thoracique ont été recueillies sur la base du compte-rendu de l'examen réalisé par le radiologue, ou par l'équipe de pneumologie en charge du patient. Tous les scanners thoraciques ont été reVISIONNÉS et chaque caractéristique compatible avec le diagnostic de MVOP non décrite initialement dans un compte-rendu a été validée par un clinicien indépendant.

Les traitements des patients ont été recueillis : oxygénothérapie, anticoagulants, inhibiteurs calciques et thérapeutiques spécifiques de l'HTAP. La date et le lieu d'introduction, la posologie, la titration et la dégradation sous traitement ont été également recueillis jusqu'à la réévaluation.

Le délai diagnostique était le délai entre les premiers symptômes rapportés par le patient et le diagnostic. Le délai de réévaluation était le délai entre l'introduction d'un premier traitement vasodilatateur artériel pulmonaire (traitement spécifique de l'HTAP et/ou inhibiteur calcique) et la réalisation d'un deuxième cathétérisme cardiaque.

Le diagnostic d'œdème aigu pulmonaire (OAP) était retenu en cas d'aggravation de la dyspnée et/ou de l'hypoxémie associée à une imagerie compatible. Le délai de survenue était compté à partir de la dernière modification de dose avant l'évènement. Nous avons relevé le traitement incriminé et son dosage le jour du diagnostic, la nécessité d'une hospitalisation conventionnelle ou en USI/Réanimation et celle d'arrêter ou non le traitement vasodilatateur pulmonaire.

Toutes les données cliniques, fonctionnelles, biologiques et scanographiques au diagnostic étaient exclues si elles avaient été réalisées plus de 3 mois avant ou après la réalisation du premier cathétérisme cardiaque droit et obligatoirement avant toute introduction de traitement vasodilatateur artériel pulmonaire.

Toutes les données cliniques, fonctionnelles, biologiques, scanographiques et hémodynamiques de réévaluation étaient exclues si elles avaient été réalisées plus de 12 mois après l'introduction du traitement vasodilatateur pulmonaire pour ne pas risquer d'évaluer davantage une évolution de la maladie que l'effet du traitement. Elles étaient également exclues si la réévaluation avait été réalisée en l'absence de traitement vasodilatateur pulmonaire.

### 3. Analyse

#### 3.1 Comparaison des données avant/après traitement

Nous avons dans un premier temps voulu évaluer l'effet d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en comparant les données des principales caractéristiques cliniques (NYHA, débit d'O<sub>2</sub>), paracliniques (distance parcourue au TM6, NT-proBNP/BNP, PaO<sub>2</sub> en air ambiant, DLCO), hémodynamiques (PAPm, RVP, IC, PAPO, POD) et la présence des 3 critères scanographiques spécifiques de la MVOP à l'évaluation initiale et à la réévaluation.

#### 3.2 Survie et critères pronostics

Le temps de survie a été calculé à partir de la date du diagnostic définie par le premier cathétérisme cardiaque droit jusqu'au décès ou au dernier contact clinique enregistré.

Nous avons ensuite voulu tester l'impact des principaux critères pronostiques reconnus dans l'HTAP mais encore jamais évalués spécifiquement dans la MVOP. Nous avons dans un

premier temps évalué l'effet de chaque variable parmi les plus utilisées dans la littérature (NYHA, BNP/NT-proBNP, TM6, POD, IC) sur la survie. Nous avons utilisé la valeur de ses variables à la première réévaluation, car plusieurs études ont montré qu'elles étaient plus discriminantes qu'à l'évaluation initiale pour évaluer le pronostic (50,51). Nous avons également cherché à évaluer si la réponse hémodynamique sur les RVP, critère de jugement principal de la plupart des essais thérapeutiques actuels dans l'HTAP, avait une influence sur la survie.

Nous avons ensuite testé 2 modèles reconnus dans l'HTAP combinant plusieurs critères pronostiques connus pour être discriminants :

- 1) Les critères simplifiés en 4 strates introduits avec les dernières recommandations ERS/ESC 2022 ([tableau annexe 3](#)) contenant un score basé sur les 3 variables que sont le NYHA, le TM6 et les BNP/NT-proBNP avec un score pouvant aller de 1 à 4 pour chaque variable en fonction de seuils prédéfinis.
- 2) Nous avons également testé les critères d'évaluation simplifiée de Boucly et al .(52) afin d'estimer leur applicabilité aux patients MVOP. Ces critères de bon pronostic sont les suivants :
  - La dyspnée de classe fonctionnelle NYHA I à II,
  - La distance au test de marche supérieure à 440m,
  - La pression auriculaire droite (POD) < 8 mmHg,
  - L'index cardiaque (IC)  $\geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>.

Ces paramètres faciles d'application, permettent en fonction de leur présence et association, de prédire le risque de mortalité sans transplantation à 1 an chez les patients HTAP idiopathiques, héréditaires, induite par les médicaments ou associées aux connectivites mais n'ont pas été testé jusqu'ici sur les patients MVOP.

Pour les 2 modèles, nous avons composé 3 groupes de comparaison du fait de notre faible effectif (plutôt que 4 dans les publications initiales).

### 3.3 Méthodologie statistique

Les variables quantitatives avec une distribution normale sont décrites selon la moyenne  $\pm$  écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile si la distribution n'est pas normale. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs (n), et pourcentages (%).

Nous avons utilisé des tests de Student appariés pour comparer les données quantitatives continues avant et après traitement et le test de Wilcoxon pour les données catégorielles (NYHA, BNP/NT-proBNP et critères scanographiques).

La survie globale a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses de survie ont été effectuées à l'aide de la méthode de Kaplan – Meier avec le test du log-rank. L'analyse statistique a été réalisée avec des hypothèses bilatérales, et une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 4.1.1.

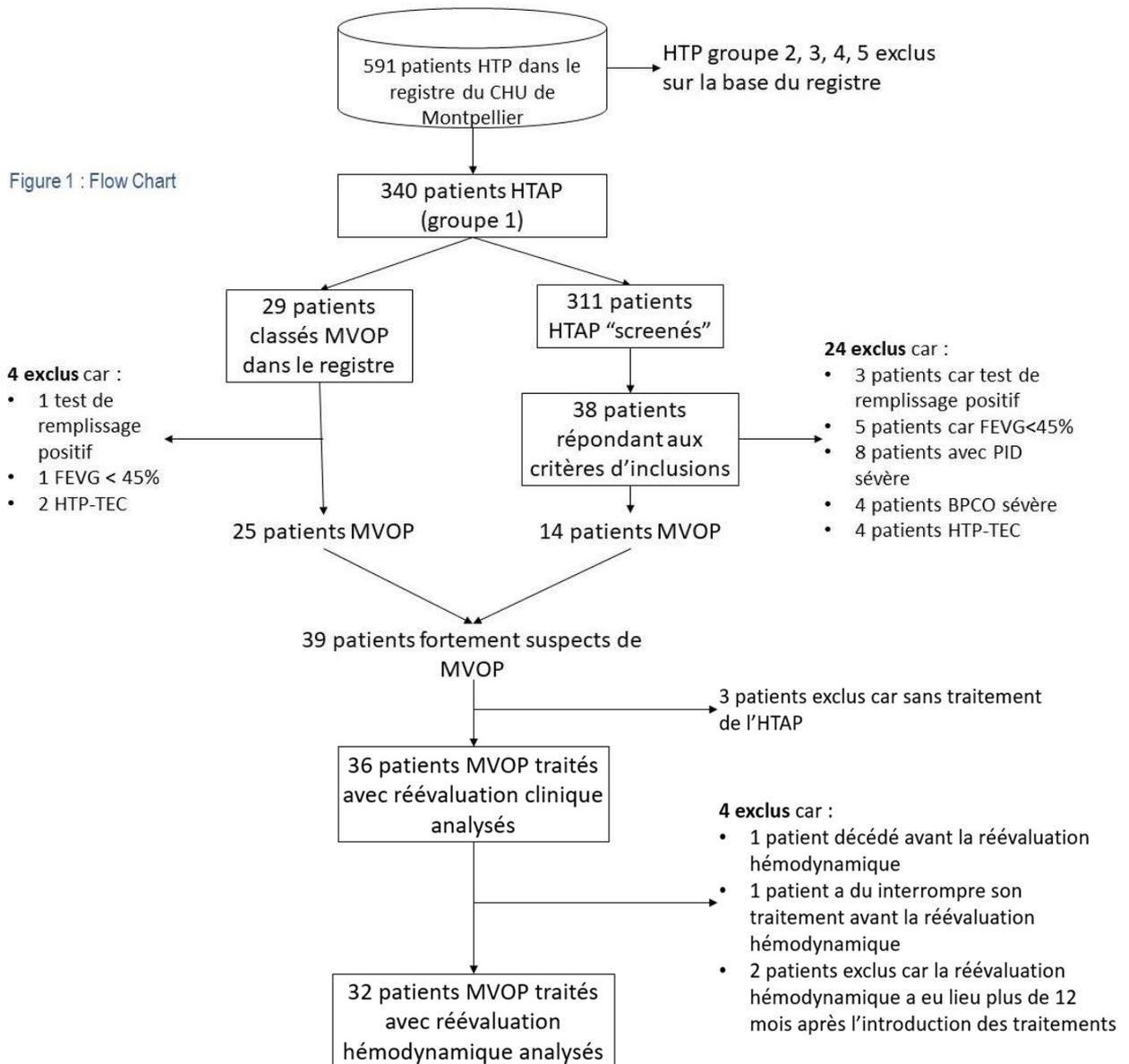
## 4. Approbation d'un comité d'éthique

Cette étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes de la Déclaration d'Helsinki. L'ensemble des données extraites ont été anonymisées. Conformément à la loi française, l'approbation formelle d'un comité d'éthique n'est pas requise pour ce type d'étude rétrospective issue d'un registre. Ce registre a été établi en accord avec

les lois de bioéthiques françaises (Commission Nationale de l'informatique et des libertés N° 842063).

# Résultats

## 1. Sélection des patients et Flow Chart



Sur les 591 patients HTP contenus dans le registre en janvier 2022, 340 étaient classés HTAP et parmi eux, 29 patients étaient classés MVOP.

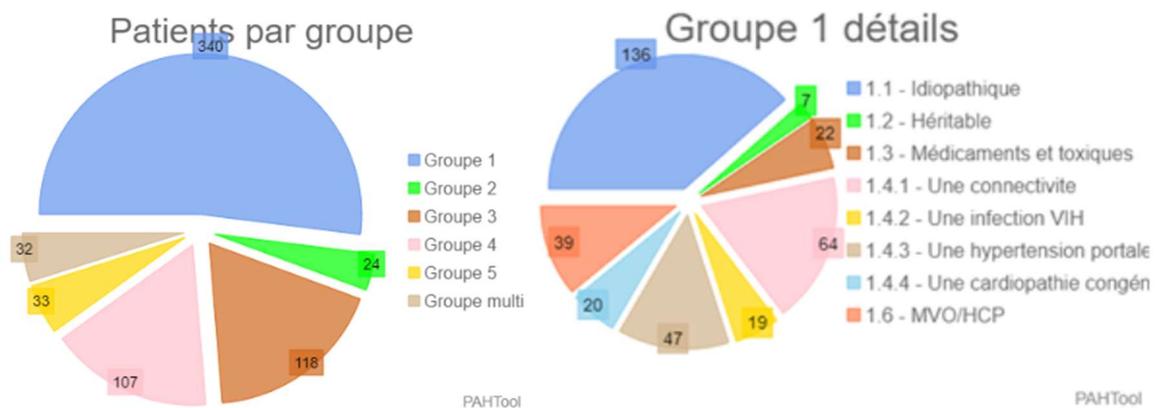
Sur les 311 patients HTAP restants, nous avons appliqué les critères d'inclusion décrits dans la méthode et avons retenu 38 patients. Nous avons ensuite appliqué les critères d'exclusions à l'ensemble de ces 38 patients sélectionnés et des 29 patients déjà classés MVOP. Cela nous a permis d'inclure au total, 39 patients fortement suspects de MVOP.

Parmi ces 39 patients, 36 patients ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP avant la première réévaluation et ont pu bénéficier d'une réévaluation clinique. Les 2 patientes ayant développé une MVOP après exposition à la mitomycine ont été traitées à part, notamment car elles n'avaient pas reçu de traitement spécifique de l'HTAP, nous y reviendrons plus loin (voir

[fin de section 3.3](#)). Un autre patient n'a pas reçu de traitement car le rapport bénéfice/risque du traitement a été jugé défavorable par le clinicien.

Nous avons dû exclure 4 patients supplémentaires de la comparaison hémodynamique. 1 patient est décédé avant d'avoir pu être réévalué. 1 autre a dû arrêter son traitement avant le cathétérisme cardiaque. Enfin 2 autres patients n'ont été réévalués hémodynamiquement qu'à 19 et 22 mois de l'introduction du traitement du fait d'une prise en charge sociale défaillante associée à une réponse clinique jugée satisfaisante. Ils ont donc été exclus de la comparaison hémodynamique pour ne pas risquer d'évaluer une évolution de la maladie plus que l'effet du traitement. Les données de leurs évaluations cliniques ont pu être conservées pour l'analyse.

Cela nous a permis de conserver au total 36 patients pour réévaluation clinique et fonctionnelle sous traitement et 32 pour réévaluation hémodynamique.



**Figure 2 - Répartition des patients HTP (à gauche) et HTAP (à droite) du centre de compétence régional de Montpellier issu du logiciel PAH TOOL diagnostiqués depuis 2005 (extrait en janvier 2022)**

## 2. Description des patients à l'inclusion

Nous avons inclus au total 39 patients HTP suspectés d'avoir une atteinte veineuse et/ou capillaire prédominante sur la base de critères non-invasifs, diagnostiqués entre janvier 2009 et janvier 2022 au CHRU de Montpellier. Aucun de ces patients n'a pu bénéficier d'une confirmation histologique. Les données de cette section sont résumées dans le [tableau 1](#).

Les patients présentaient un âge médian de 70 ans (64,0 , 74,5) , avec une majorité d'hommes soit 24 (62%) pour 15 (38%) femmes. Le délai moyen entre les premiers symptômes rapportés et le diagnostic était de 21,2 +/- 19 mois.

Sur le plan des facteurs de risques, 9 patients (23%) avaient un diagnostic de connectivite associée, 2 (5%) avaient une exposition à la mitomycine, 6 (15%) avaient une exposition professionnelle jugée significative aux solvants organiques et 22 patients (57%) étaient considérés comme idiopathiques. 13 patients (33%) ont bénéficié d'un conseil et d'un dépistage génétique mais aucune mutation des gènes EIF2AK4 ou BMPR2 n'a été identifiée. Tous les patients avaient une sérologie VIH négative. 32 patients (82%) avaient un antécédent de tabagisme significatif (>10 paquets-années), tous sevrés au moment du diagnostic, quantifiés en moyenne à 39,6 PA.

Pour les comorbidités, 29 patients (74%) étaient hypertendus, 15 (38%) avaient un diabète de type 2, 22 (56%) avaient une maladie coronarienne, 10 (26%) une arythmie cardiaque (FA ou flutter), 14 (36%) une insuffisance rénale chronique significative (DFG < 60ml/min/m<sup>2</sup>), 9 patients (23%) étaient obèses (IMC>30) et 15 (42%) avaient un diagnostic de BPCO.

Parmi les 6 patients exposés aux solvants organiques, 4 étaient des travailleurs des métaux (chaudronnier/chauffagiste), 1 peintre en bâtiment, 1 travailleur en papeterie.

Parmi les 9 connectivites, 8 patients avaient un diagnostic de Sclérodémie systémique et un patient avait un Syndrome de Sjogren, confirmé par la biopsie des glandes salivaires et une sérologie anti-SSA positive.

Les bilans auto-immuns retrouvaient des anticorps anti-centromères pour 5 patients sclérodermiques. Un autre avait des anticorps anti-fibrillarine positifs, un des anti-Sci70 et un autre avait des anticorps anti-nucléaires positifs sans spécificité. 3 patients classés idiopathiques avaient des bilans auto-immuns positifs sans autre signe qui aurait pu permettre de confirmer un diagnostic de connectivite.

Au niveau clinique, tous les patients présentaient au premier plan une dyspnée, 11 patients (28%) au stade 2 NYHA, 18 patients (46%) au stade 3 et 10 au stade 4 (26%). 5 (13%) patients avaient présenté au moins une syncope dans l'année précédant le diagnostic, 28 (72%) présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite au diagnostic et 16 (41%) avaient déjà une prescription d'oxygénothérapie de longue durée. On notait également des syndrome de Raynaud chez 9 patients (21%) dont 8 sclérodermiques.

Sur le plan des explorations fonctionnelles respiratoires, les volumes et débits pulmonaires étaient normaux ([tableau 1](#)), la DLCO était généralement effondrée à 31% (24-39) et le rapport DLCO/VA également à 34,5% (27-49). La gazométrie en air ambiant rapportait une hypoxémie sévère avec une PaO<sub>2</sub> médiane à 56 (49-62) mmHg. Le test de marche de 6 minutes avant traitement était disponible pour 27 (69%) patients. La distance médiane parcourue était de 215m (85-265) avec désaturation maximale à 79% (70-85).

Pour pouvoir traiter ensemble les patients qui avaient été évalués par BNP et par NT-proBNP, nous les avons classés en 3 catégories selon les critères retenus dans les recommandations ERS/ESC 2022 ([2](#)). Ainsi sur 35 patients dont les données étaient disponibles à l'inclusion, 4 (11%) étaient à risque faible, 11(31%) à risque intermédiaire et 20 (57%) à risque élevé.

A l'échographie cardiaque, 25 des 31 patients disponibles (80%) avaient une dilatation de l'oreillette droite (Surface de l'oreillette droite > 18cm<sup>2</sup>) et 16/36 (44%) avaient un TAPSE/PAPs<0,32 signe d'une dysfonction ventriculaire droite (ou TAPSE<16mm également pour 16 patients). La PAPs médiane estimée sur le flux d'IT était de 69,5 mmHg (60-81). Un épanchement péricardique était retrouvé chez 12 (35%) des patients.

L'analyse des scanners thoraciques a retrouvé un épaississement des septas interlobulaires, des nodules en verre dépoli centro-lobulaires et des adénopathies médiastinales respectivement chez 25 (66%), 20 (53%) et 27 (71%) des patients. 26 patients (68%) avaient au moins 2 des 3 critères initialement. Un épanchement pleural était retrouvé chez 14 patients (37%) et 21 (55%) avaient un emphysème pulmonaire significatif.

Bien que la fibroscopie ne soit pas indiquée en routine, 6 patients avaient bénéficié d'un lavage broncho-alvéolaire, indiqué pour une suspicion de pneumopathie interstitielle, dont l'analyse histologique retrouvait des lésions d'hémosidérose chez 5 d'entre eux.

Tous les patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque, où l'on notait en médiane une PAPm à 44 mmHg (40-52), une PAPO à 8 mmHg (5-11) et des RVP à 8,9 UW (6,4-11,2). La POD était mesurée à 7 mmHg (4-10), le débit cardiaque à 3,9 L/min (3,4-5,4) et l'IC à 2,3 L/min/m<sup>2</sup> (1,9-2,8). 3 patients avaient une HTP combinée au diagnostic (PAPO>15mmHg et RVP>3WU) et tous les autres une HTP pré-capillaire.

Le test de vasodilatation au monoxyde d'azote avait été réalisé chez 27 patients (67%) et s'était avéré positif dans 11 cas (42%). Le test de remplissage vasculaire a été réalisé chez 6 patients (15%), tous négatifs puisque sa positivité entraînait l'exclusion.

A noter, 6 patients ont bénéficié d'une évaluation pré-transplantation dans un centre de greffe pulmonaire. 5 ont été récusés en raison de l'âge et des comorbidités et 1 est décédé avant l'inscription sur liste.

Tableau 1 - Description des caractéristiques des patients au diagnostic selon les sous-groupes

Caractéristiques	Total N = 39 <sup>1</sup>	Connectivite N = 9 <sup>1</sup>	Idiopathique N = 22 <sup>1</sup>	Mitomycine N = 2 <sup>1</sup>	Trichloréthylène, N = 6 <sup>1</sup>
Age au diagnostic	70.0 (64.0, 74.5)	68.0 (66.0, 70.0)	71.0 (64.2, 76.8)	55.0 (55.0, 55.0)	69.0 (66.0, 73.5)
Femme	15 (38%)	5 (56%)	8 (36%)	2 (100%)	0 (0%)
Homme	24 (62%)	4 (44%)	14 (64%)	0 (0%)	6 (100%)
IMC	26.1 (23.1, 29.6)	25.8 (24.0, 28.9)	27.2 (21.9, 31.0)	21.7 (20.9, 22.6)	27.2 (26.1, 27.6)
Délai diagnostic (mois)	13.3 (7.9, 28.9)	28.2 (7.2, 33.1)	12.3 (6.3, 24.4)	3.1 (2.5, 3.8)	15.0 (12.5, 23.0)
Tabagisme(>10PA)	32 (82%)	6 (67%)	19 (86%)	1 (50%)	6 (100%)
Tabac (Paquets.année)	30 (30, 50)	30 (30, 30)	40 (30, 52)	30 (30, 30)	30 (20, 60)
<b>Comorbidités, n (%)</b>					
HTA	29 (74%)	7 (78%)	17 (77%)	1 (50%)	4 (67%)
Diabète	15 (38%)	2 (22%)	10 (45%)	1 (50%)	2 (33%)
Maladie Coronarienne	22 (56%)	3 (33%)	14 (64%)	1 (50%)	4 (67%)
FA	10 (26%)	3 (33%)	6 (27%)	0 (0%)	1 (16%)
IRC	14 (36%)	1 (11%)	10 (45%)	1 (50%)	2 (33%)
BPCO	15 (42%)	2 (29%)	9 (43%)	1 (50%)	3 (50%)
<b>Stade NYHA</b>					
2	11 (28%)	3 (33%)	5 (23%)	0 (0%)	3 (50%)
3	18 (46%)	4 (44%)	12 (55%)	0 (0%)	2 (33%)
4	10 (26%)	2 (22%)	5 (23%)	2 (100%)	1 (17%)
TM6 (m)	215 (85, 265)	280 (244, 332)	154 (0, 238)	243 (181, 304)	225 (183, 292)
TM6>SpO2 Fin	79.0 (70.2, 84.8)	84.0 (80.0, 88.0)	81.0 (66.2, 84.8)	78.0 (73.5, 82.5)	72.0 (71.0, 75.0)
Manquant	12	4	6	0	2
<b>NT-proBNP/BNP</b>					
Risque faible	4 (11%)	1 (14%)	1 (5.0%)	0 (0%)	2 (33%)
Risque intermédiaire	11 (31%)	3 (43%)	6 (30%)	1 (50%)	1 (17%)
Risque élevé	20 (57%)	3 (43%)	13 (65%)	1 (50%)	3 (50%)
Manquant	4	2	2	0	0
GDS> PaO2 (mmHg)	56.0 (49.1, 62.4)	60.0 (57.0, 61.0)	54.0 (49.0, 62.0)	57.0 (50.3, 63.6)	56.7 (49.7, 62.9)
GDS> PaCO2 (mmHg)	32.0 (29.0, 35.5)	32.0 (30.5, 35.0)	30.3 (28.7, 33.6)	34.5 (32.6, 36.4)	35.4 (34.6, 37.4)
Manquant	2	0	1	0	1
EFR> CVF (%)	96.0 (81.5, 108.5)	89.0 (73.0, 107.0)	98.5 (84.8, 107.0)	99.0 (90.5, 107.5)	93.0 (81.0, 108.0)
EFR> VEMS (%)	88.0 (78.0, 103.0)	82.0 (75.0, 96.0)	94.0 (79.2, 104.8)	81.0 (80.0, 82.0)	84.0 (80.0, 89.2)
EFR> CPT (%)	95.0 (81.5, 109.5)	86.0 (74.0, 98.0)	98.5 (81.2, 108.8)	104.5 (96.8, 112.2)	101.0 (91.2, 114.5)
EFR> DLCO (%)	31.0 (24.5, 39.5)	35.0 (26.0, 42.0)	29.5 (24.2, 36.0)	32.0 (31.5, 32.5)	34.5 (25.2, 42.2)
EFR> DLCO/VA (%)	34.5 (26.8, 49.5)	34.0 (31.5, 56.0)	33.5 (26.0, 49.0)	34.0 (29.5, 38.5)	39.0 (31.0, 46.2)
Manquant	1	1	0	0	0
<b>Critères scanographiques</b>					
Nodules fous centro-lobulaires	20 (53%)	4 (50%)	10 (45%)	2 (100%)	4 (67%)
Adénopathies médiastinales	27 (71%)	7 (88%)	13 (59%)	2 (100%)	5 (83%)
Epaississement des lignes septales	25 (66%)	4 (50%)	14 (64%)	2 (100%)	5 (83%)
Manquant	1	1	0	0	0
<b>Critères TDM total</b>					
0	3 (7.9%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
1	9 (24%)	3 (38%)	6 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
2	15 (39%)	3 (38%)	8 (36%)	0 (0%)	4 (67%)
3	11 (29%)	2 (25%)	5 (23%)	2 (100%)	2 (33%)
TDM> Ep. pleural	14 (37%)	4 (50%)	7 (32%)	2 (100%)	1 (17%)
TDM> Emphysème	21 (55%)	3 (38%)	12 (55%)	1 (50%)	5 (83%)
ETT> TAPSE (mm)	18.0 (14.0, 22.0)	18.0 (14.0, 21.0)	18.0 (14.0, 20.0)	21.5 (20.2, 22.8)	17.0 (15.0, 22.0)
ETT> PAPs (mmHg)	69.5 (59.5, 81.2)	64.0 (55.0, 70.0)	68.0 (58.0, 85.2)	75.0 (70.0, 80.0)	75.0 (75.0, 80.0)
TAPSE / PAPs	0.24 (0.17, 0.33)	0.28 (0.18, 0.35)	0.23 (0.18, 0.29)	0.28 (0.27, 0.29)	0.23 (0.18, 0.32)
Manquant	3	0	2	0	1
ETT> Surface OD (cm2)	23.0 (19.5, 26.0)	21.0 (18.0, 25.5)	24.0 (20.5, 26.0)	10.0 (10.0, 10.0)	25.5 (21.2, 29.8)
Manquant	8	2	3	1	2
<b>ETT&gt; Ep.péricardique</b>					
Manquant	3	0	1	0	2
0	24 (66%)	6 (67%)	14 (67%)	0 (0%)	4 (100%)
Minime	10 (28%)	2 (22%)	7 (33%)	1 (50%)	0 (0%)
Modéré (>10mm)	2 (5.1%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
CathéD> PAPm (mmHg)	44.0 (39.5, 52.0)	45.0 (31.0, 50.0)	43.5 (40.0, 52.5)	30.0 (30.0, 30.0)	45.5 (42.8, 52.0)
CathéD> POD.(mmHg)	7.0 (4.0, 10.0)	5.0 (3.0, 9.0)	7.0 (5.2, 9.8)	3.0 (3.0, 3.0)	9.5 (6.0, 11.5)
CathéD> PAPO.(mmHg)	8.0 (5.0, 11.0)	9.0 (7.0, 11.0)	7.0 (4.2, 9.5)	5.0 (5.0, 5.0)	10.5 (9.2, 16.2)
CathéD> Qc (l/min)	3.9 (3.4, 5.4)	4.5 (3.8, 6.0)	3.7 (3.3, 5.1)	3.9 (3.8, 4.0)	4.2 (3.3, 5.5)
CathéD> IC (l/min/m2)	2.3 (1.9, 2.8)	2.4 (2.3, 3.1)	2.2 (1.9, 2.5)	2.3 (2.2, 2.3)	2.3 (1.7, 2.7)
CathéD> RVP (WU)	8.9 (6.4, 11.2)	8.0 (4.7, 9.3)	10.1 (6.6, 12.5)	7.5 (7.1, 8.0)	7.6 (6.9, 10.4)
CathéD> SvO2 (%)	64.0 (57.0, 66.5)	65.0 (63.0, 66.8)	61.0 (56.0, 67.8)	64.0 (64.0, 64.0)	61.0 (61.0, 63.5)
Manquant	16	5	7	1	3

<b>CathéD&gt; VESi (ml/m2)</b>	34.0 (26.8, 37.8)	36.3 (30.4, 43.0)	27.8 (25.7, 33.3)	34.0 (34.0, 34.0)	36.0 (35.5, 36.5)
Manquant	18	1	12	1	4
<b>CathéD&gt; test au NO</b>	11 (42%)	1 (20%)	8 (47%)	0 (0%)	2 (67%)
Manquant	13	4	5	1	3

<sup>1</sup>Mediane (IQR); n (%);  
CathéD : Cathétérisme cardiaque droit ; Qc : débit cardiaque ; PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique calculée en échographie doppler sur le flux d'insuffisance tricuspide ; SvO2 : Saturation veineuse en oxygène dans l'artère pulmonaire ; VESi : Volume d'éjection systolique indexé ;

### 3. Prise en charge et réponse aux thérapeutiques de l'HTAP

#### 3.1. Description de la prise en charge

Le délai médian de réévaluation hémodynamique était de 4.2 mois (2.8 - 5.8). Une première réévaluation clinique avait lieu à 1,3 mois (1,0 - 3,2).

Concernant les traitements reçus ([tableau 2](#)), 18 patients (46%) recevaient une anticoagulation curative, 26 (64%) une oxygénothérapie de long cours et 33 (92%) avaient un traitement diurétique à la réévaluation. Une courte hospitalisation de quelques jours pour encadrer l'introduction des traitements a été proposée à 17 patients (47%).

28 patients (77,8%) étaient traités en monothérapie à la réévaluation. Un patient était traité par inhibiteur calcique, 13 par antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), 6 par ARE à demi-dose, 8 par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) pleine dose. Les 8 autres patients (22,2%) étaient traités en bithérapie, 5 par ARE+iPDE-5 pleine dose, 2 par iPDE-5+ARE demi-dose et 1 par ARE+iPDE-5 demi-dose.

#### 3.2. Œdème pulmonaire sous traitement

Sur les 36 patients ayant reçu un traitement vasodilatateur pulmonaire, 21 patients (58%) ont présenté un œdème pulmonaire, dont 15 (42%) avant la première réévaluation par cathétérisme. Le délai médian de survenue de ces OAP était de 30 jours (6-40).

15 de ces OAP (71%) ont dû être hospitalisés dont 3 en réanimation ou soins intensifs, les 6 autres ont été vus soit en hôpital de jour soit en consultation. 18 (85%) ont nécessité l'arrêt définitif de la thérapie incriminée, 3 ont pu conserver le traitement à dose réduite avec une intensification du traitement diurétique. 7 (33%) de ces OAP sont survenus sous inhibiteurs calciques, 4 (19%) sous ARE en monothérapie, 1 (5%) sous iPDE-5 en monothérapie, 5 (24%) en bithérapie ARE/iPDE5, 2 (10%) en trithérapie combinant Selexipag/ARE/iPDE-5, 1 (5%) sous Epoprostenol/ARE/iPDE-5 et 1 (5%) sous Nifédipine/ARE/iPDE-5. Notons qu'aucun OAP n'a provoqué le décès. Aucun OAP n'est survenu sous monothérapie à demi-dose. Aucun OAP n'a été observé pendant une introduction de traitement réalisée en hospitalisation. Tous les patients traités par inhibiteurs calciques ont dû stopper leur traitement pour OAP induit, au plus tard dans les quelques mois suivants l'introduction.

#### 3.3. Evolution sous traitement

Les résultats de cette section sont résumés dans le [tableau 2](#). Toutes les variables sont exprimées en moyenne.

Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration significative de la classe fonctionnelle de dyspnée (n=36, p=0,3). 11 patients ont amélioré leur classe fonctionnelle, 9 se sont aggravés et 16 sont restés stables ([figure 3](#)). Parmi les 22 patients (61%) avec des données de TM6 comparables, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative (+45m en moyenne, p=0,2) ([figure 3](#)).

Les NT-proBNP ont diminué en moyenne de façon non significative (n=30, -288ng/L, p=0,3). Sur 32 patients pour qui les BNP ou NT-proBNP étaient disponibles, 10 patients (31%) ont

diminué vers une classe de risque inférieure, et 7 (22%) ont évolué vers une classe de risque supérieure. (figure 3)

Tableau 2. Comparaisons des principales variables d'intérêt avant/après traitement

Traitements à la réévaluation <sup>1</sup>			
ARE	13 (36,1%)		
ARE demi	6 (16,7%)		
iPDE-5	8 (22,2%)		
Nifédipine	1 (2,8%)		
ARE+iPDE-5	8 (22,2%)		
Variables comparées	Au diagnostic <sup>1</sup>	Post-thérapeutique <sup>1</sup>	p.value <sup>3</sup>
<b>Classe NYHA</b>			0.3
2	10.00 (27.78%)	11.00 (30.56%)	
3	18.00 (50.00%)	21.00 (58.33%)	
4	8.00 (22.22%)	4.00 (11.11%)	
<b>BNP/NTproBNP (N=30)</b>			0.2
Risque bas	4 (12.5%)	6 (18.7%)	
Risque intermédiaire	10 (31.2%)	12 (37.5%)	
Risque haut	18 (56.3%)	14 (43.8%)	
<b>Critères TDM (N=33)</b>			<0.001
0	3 (9.1%)	0 (0.0%)	
1	9 (27.3%)	1 (3.0%)	
2	14 (42.4%)	12 (36.4%)	
3	7 (21.2%)	20 (60.6%)	
Épaississement lignes septales	20 (60.6%)	28 (84.9%)	0.006
Adénopathies médiastinales	23 (69.7%)	29 (87.9%)	0.091
Nodules fous centro-lobulaires	15 (45.5%)	26 (78.8%)	0.005
Variables comparées	Au diagnostic <sup>2</sup>	Post-thérapeutique <sup>2</sup>	p.value <sup>4</sup>
PaO2 (mmHg) (N=29)	57.08 (9.07)	52.21 (10.48)	0.005
DLCO (%) (N=33)	32.24 (11.28)	30.06 (11.14)	0.020
DLCO/VA (%) (N=31)	38.42 (14.60)	36.29 (13.32)	0.053
TM6 (m) (N=22)	174.7 (131.6)	220.0 (142.6)	0.2
NT-proBNP (ng/L) (N=30)	2,081 (2,229)	1,793(2,287)	0.3
<b>Hémodynamique (N=32)</b>			
IC (l/min/m2)	2.35 (0.68)	2.54 (0.45)	0.10
POD (mmHg)	8.03 (4.04)	8.03 (4.26)	>0.9
PAPm (mmHg)	46.00 (9.42)	42.94 (9.52)	0.033
PAPO (mmHg)	9.06 (4.68)	9.88 (3.84)	0.3
RVP (WU)	9.31 (3.41)	7.42 (3.24)	0.003

<sup>1</sup>n (%); <sup>2</sup>moyenne (déviation standard); <sup>3</sup>Test de Wilcoxon (signed rank); <sup>4</sup>Test de Student appariés

L'hypoxie s'est accentuée de manière significative après traitement, la PaO2 en air ambiant a diminué en moyenne de 4,87 mmHg (n=29, p=0,005). 19 patients (66%) avaient une PaO2 en air ambiant plus basse à la réévaluation. 13 patients (37%) ont nécessité l'introduction ou la majoration d'une oxygénothérapie au long cours. De même, la DLCO a diminué de 2,18% (n=33, p=0,02), témoin d'une détérioration de la fonction d'échangeur gazeux pulmonaire (figure 4).

On observe une présence significativement plus élevée des critères scanographiques de MVOP une fois un traitement vasodilatateur pulmonaire administré. (figure 3)

Sur les données du cathétérisme cardiaque droit, seuls les RVP et la PAPm ont connu une baisse significative après traitement, respectivement de 1,89 WU (n=32, p=0,003) et de 3,06 mmHg (n=32, p=0,033). L'index cardiaque après traitement n'a pas montré de différence significative (+ 0,19 ml/min/m2, n=32, p=0,10). Au total, 25 (78%) des 32 patients traités ont amélioré leur RVP d'au moins 10% sans diminuer leur IC.

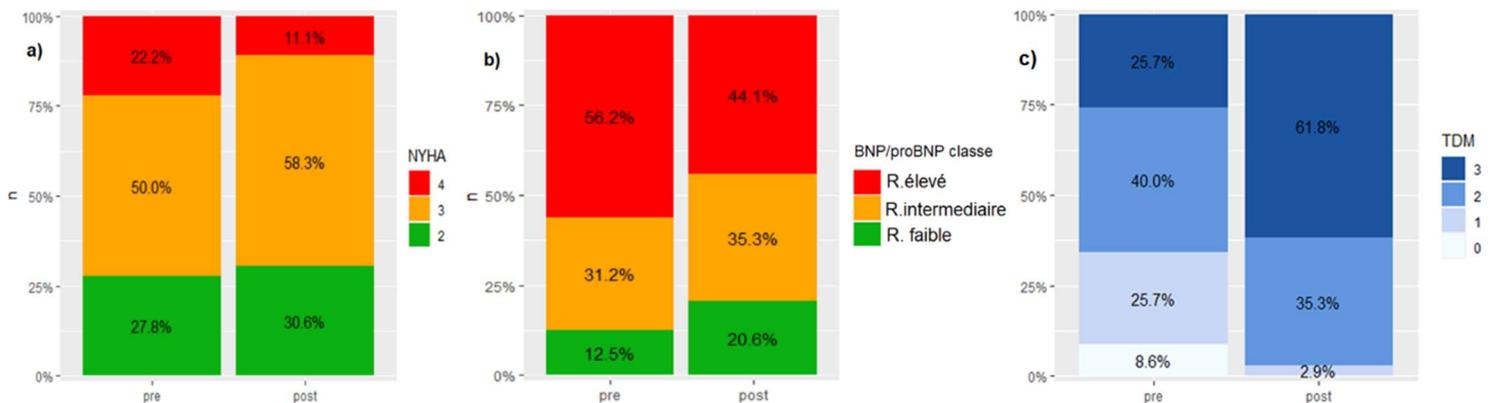
Seulement 2 patients ont obtenu les critères de réponse thérapeutique satisfaisante définies par les recommandations européennes (NYHA  $\leq$  2 ; TM6 $>$ 440m et IC $>$ 2,5 L/min)

Cas particulier des patientes exposées à la mitomycine : ces 2 patientes avaient 55 ans au diagnostic, un cancer du rectum localement avancé pour Mme X et un cancer du col de l'utérus métastatique en récurrence après une 3<sup>ème</sup> ligne pour Mme Z. Elles ont reçu une association de mitomycine/5-FU en 4 cures et 6 cures respectivement. Mme X a subi une radiothérapie concomitante. Les symptômes sont apparus assez brutalement pour les 2 patientes, moins d'un mois après la dernière cure, poussant à la réalisation d'un angioscanner thoracique à la recherche d'embolie pulmonaire. Les 2 scanners initiaux retrouvaient tous les signes spécifiques de MVOP. Elles étaient toutes 2 dyspnéiques au moindre effort, hypoxiques avec une PaO<sub>2</sub>  $<$ 65mmHg et une DLCO effondrée autour de 30%

Les 2 patientes ont reçu une cure de corticothérapie orale 1mg/kg pendant un mois suivie d'une décroissance progressive. Une amélioration de la classe fonctionnelle de dyspnée et du test de marche a été observée pour les 2 patientes.

Seule Mme X a pu être réévaluée par cathétérisme cardiaque, 2 mois et demi après l'évaluation initiale (échec par voie brachiale pour Mme Z dans un contexte de thrombopénie). On notait une dégradation hémodynamique, les RVP et la PAPm ont progressé respectivement de +19% et + 35% avec une majoration du débit cardiaque dans le même temps. Mme X a débuté du bosentan après sa réévaluation puis a été adressée au centre de référence national à Paris pour discuter un projet de greffe pulmonaire notamment. Le suivi local s'est arrêté là mais nous savons qu'elle est décédée 3 mois après la mise en route du bosentan alors que sa maladie oncologique était contrôlée à son départ de Montpellier.

Au total, Mme X a survécu 6,5 mois après son diagnostic. Mme Z est décédée 3,5 mois après son diagnostic d'HTAP, des suites de son cancer.



**Figure 3. Comparaisons des variables catégorielles avant/après traitement. a) catégories NYHA ; b) catégories de risque BNP/NT-proBNP ; c) Présence au scanner des 3 critères non-invasifs évocateurs de MVOP**

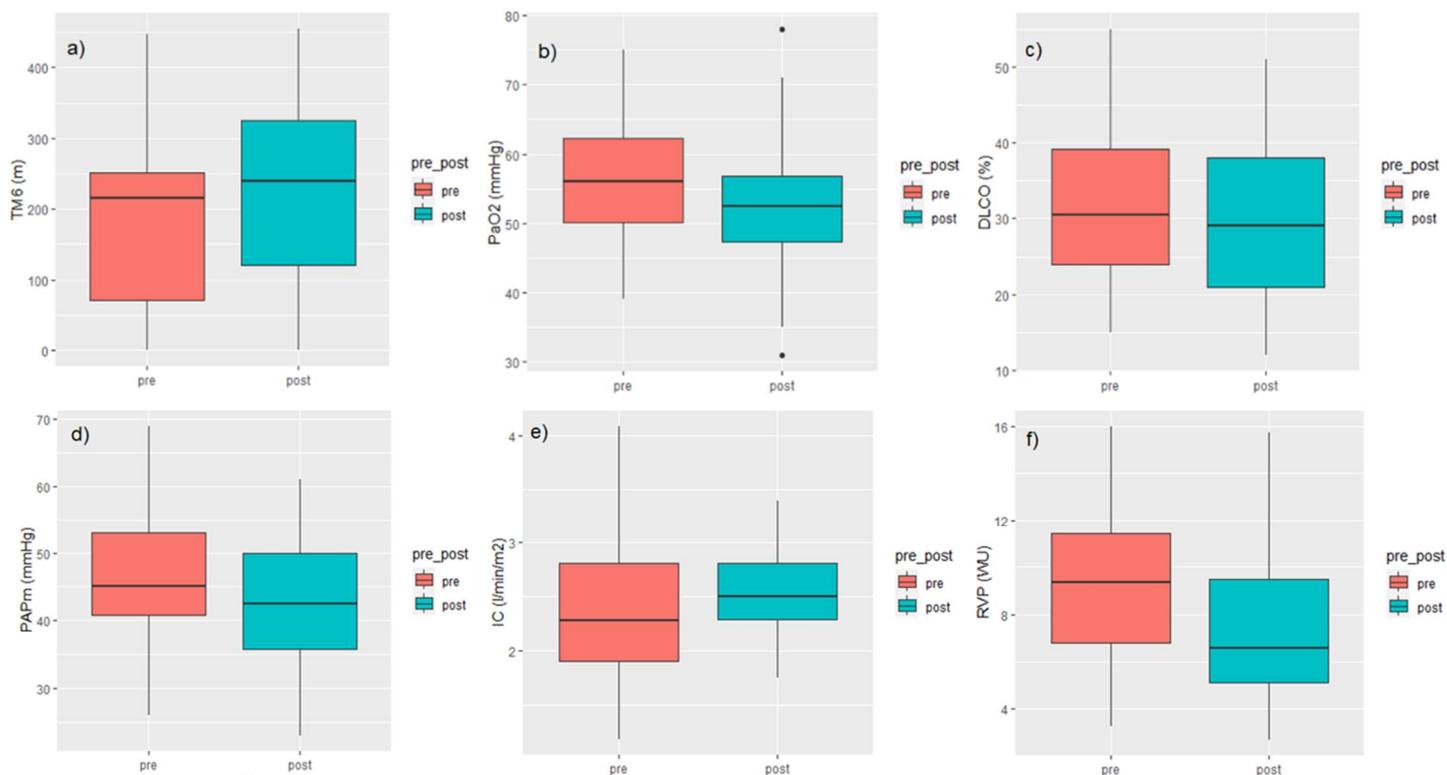


Figure 4. Comparaisons des principales variables d'intérêts avant/après traitement. a) TM6 (m) ; b) PaO2 (mmHg) ; c) DLCO (%) d) PAPm (mmHg) ; e) Index Cardiaque (l/min/m2) ; f) RVP (WU)

#### 4. Analyse de survie et impact des principaux facteurs pronostiques

En juin 2023, date de fin du recueil des données, on comptabilisait 8 perdus de vue (21%), 27 patients décédés (69%) et 4 patients vivants suivis (10%).

La figure 5 montre la courbe de survie globale pour les 39 patients, avec une survie médiane de 32,4 mois et un taux de survie à 1, 2 et 3 ans à 92% (84% -100%), 65% (51 - 82%) et 40% (26% - 62%) respectivement.

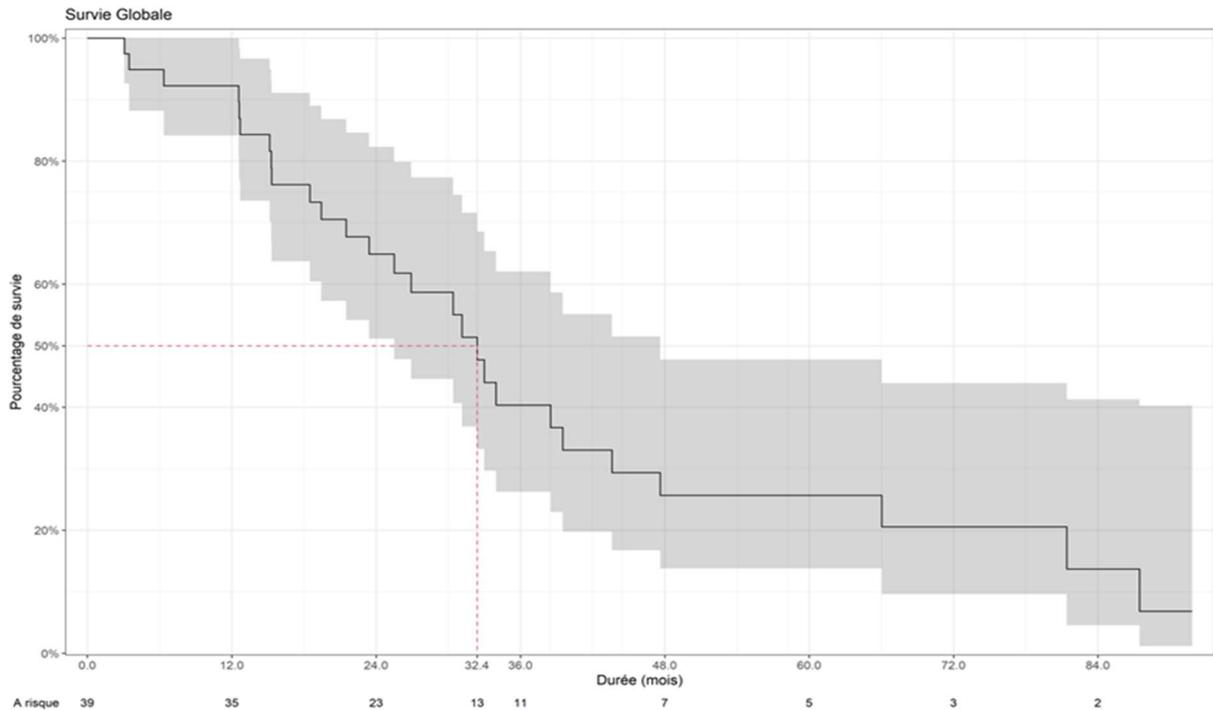


Figure 5. Courbe de survie globale des 39 patients MVOP

Nous avons ensuite voulu tester l'impact sur la survie de différentes variables utilisées dans les modèles pronostics développés pour l'HTAP (NYHA, TM6, BNP/NT-proBNP, IC, POD et RVP).

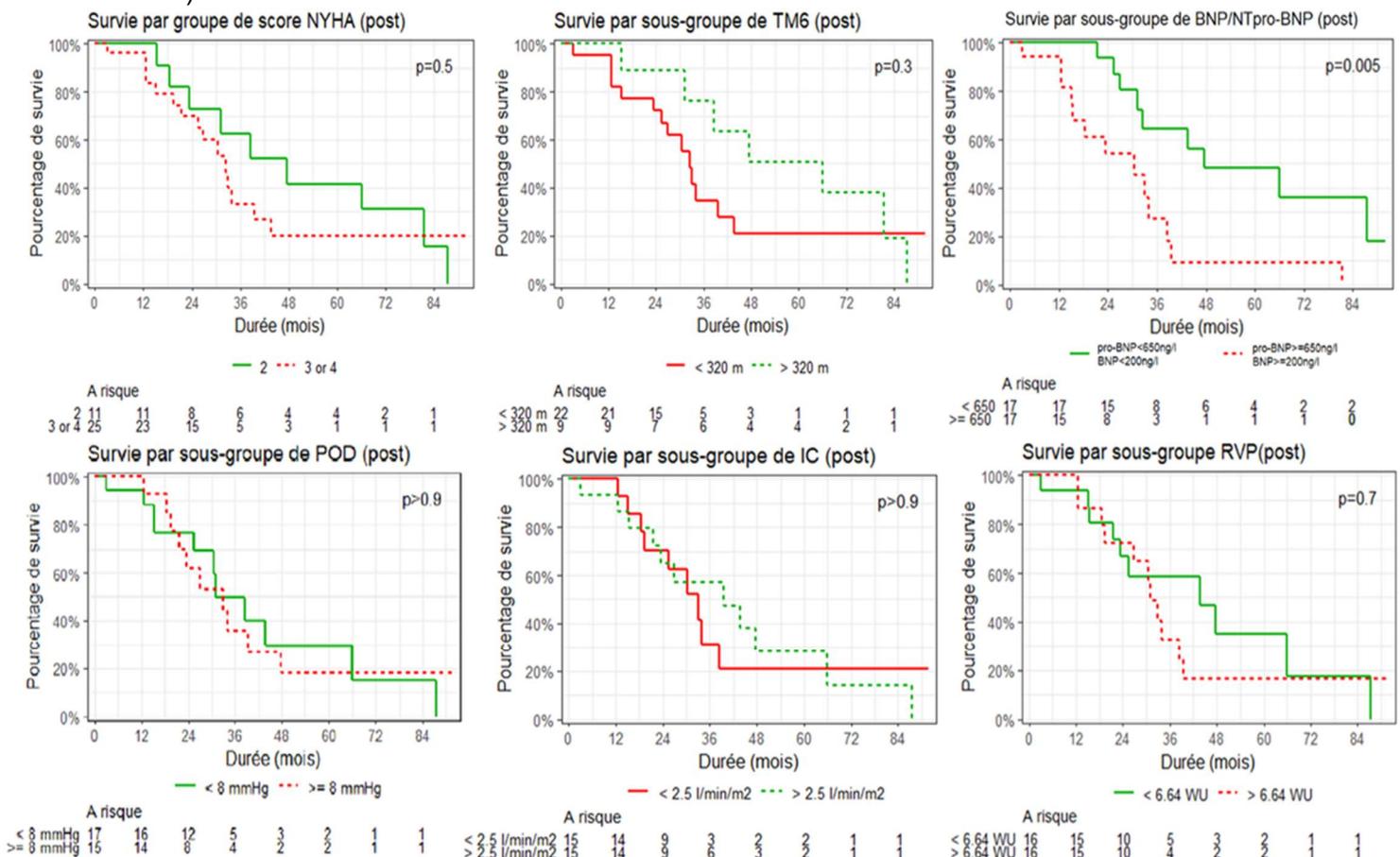
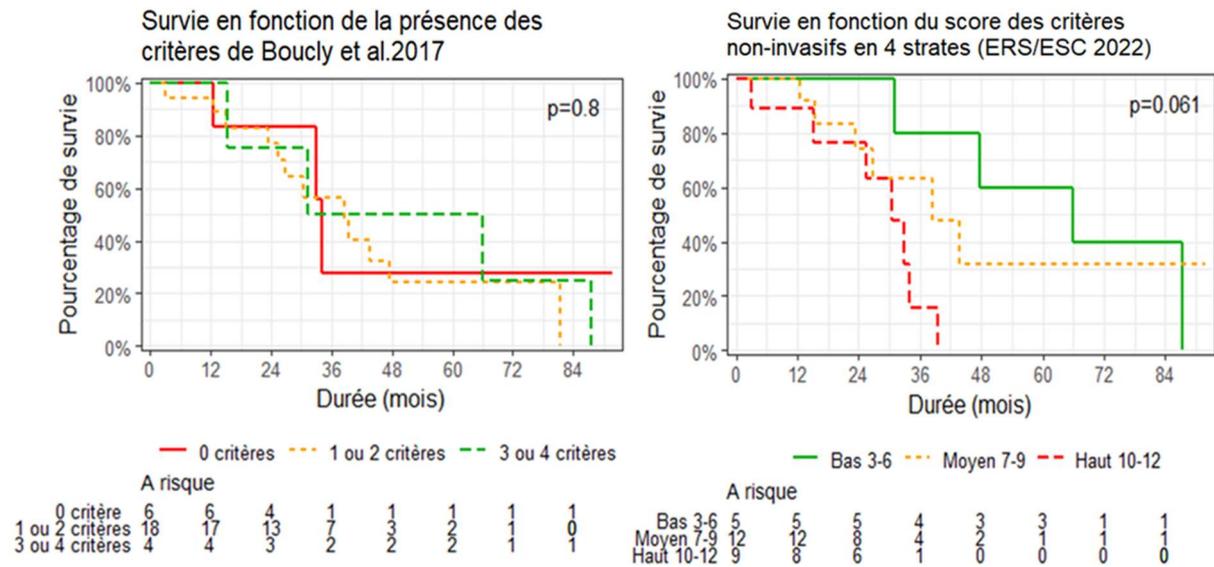


Figure 6. Impact sur la survie des principaux critères pronostics reconnus dans l'HTAP (\*Nous avons choisi d'utiliser les seuils validés par les modèles pronostics de l'HTAP, celui de bon pronostic pour la classe NYHA, l'IC et la POD. Pour les BNP/NT-

proBNP et le TM6, nous avons utilisé les seuils du modèle en 4 strates séparant le groupe à risque intermédiaire bas du risque intermédiaire haut car trop peu de patients peuplaient le groupe à faible risque. Pour les RVP, nos modèles ne l'utilisent pas comme critère pronostic mais de nombreux essais contrôlés randomisés thérapeutiques l'utilisent comme critère de jugement principal. Elles sont aussi utilisées dans le score pronostic américain REVEAL 2.0. Nous avons choisi arbitrairement d'utiliser la médiane des RVP post-thérapeutiques.)

Seuls les BNP/NT-proBNP ont démontré un impact statistiquement significatif ( $p=0,005$ , test du log rank) sur la survie. (figure 6)

Le modèle à 4 critères de "Boucly et al. 2017" n'a pas permis de différencier des groupes de pronostic différent. Le modèle de score sur 3 variables en 4 strates présenté dans les dernières recommandations (cf annexe 3) a montré des résultats plus prometteurs proche de la significativité ( $p=0,061$ ) (figure 7)



**Figure 7. Modèles de survie de l'HTAP basés sur des critères composites.** A gauche, 4 critères de bons pronostics évalués, NYHA<ou=2, TM6>440m, POD<8mmHg, IC>2,5l/min/m2. A droite, modèle avec score basés sur NYHA, BNP/NT-proBNP et TM6 (cf annexe 3).

Enfin, nous avons testé dans une analyse post-hoc l'effet des OAP sur le pronostic et nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie entre les 2 groupes. (Annexe 4)

# Discussion

## 1. Discussion des résultats

### 1.1. Discussion sur l'efficacité des traitements

Notre étude rapporte que sur une population de sujets MVOP âgés, diagnostiqués sur des critères non-invasifs, sans étiologie génétique identifiée, l'administration d'une thérapie orale de l'HTAP peut améliorer la classe fonctionnelle de dyspnée pour environ un tiers des patients (31% des cas) et les paramètres hémodynamiques pour la majorité d'entre eux (78% des cas). Ces améliorations sont obtenues au prix d'une majoration de l'hypoxie chez 2 patients sur 3 et de la survenue d'un OAP dès la 1<sup>ère</sup> ligne pour 42% des patients traités.

Seules quelques études ont rapporté des données sur l'efficacité des traitements vasodilatateurs pulmonaires dans la MVOP. Dans un des premiers rapports de MVOP de Holcomb et al. (30), des améliorations cliniques ont été observées chez 3 (27 %) des 11 patients. Dans une autre étude, Montani et al. (12) ont rapporté que seulement 3 (5%) des 64 patients traités présentaient tous les critères de réponses cliniques satisfaisantes. Dans une récente étude japonaise (31), 33% des patients traités par thérapie orale ont amélioré leur classe fonctionnelle et aucun des 15 patients n'a obtenu les critères de réponse clinique satisfaisante. Ces descriptions sont compatibles avec nos constats. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'amélioration significative de la distance parcourue au test de marche contrairement à d'autres études (12) mais cela est probablement dû à notre effectif limité et au nombre important de données manquantes pour cette variable.

À ce jour, peu d'études ont évalué la réponse de l'hémodynamique pulmonaire aux vasodilatateurs pulmonaires oraux dans la MVOP. Montani et al. ont rapporté que la PAPm restait inchangée alors que les RVP diminuaient de 10 à 8 WU après le traitement de 64 patients (12). Dans la série de 15 patients japonais traités par un traitement oral, ils retrouvaient une amélioration significative des PAPm de 24% et des RVP de 44% en moyenne (31). Nos résultats concordent avec ceux de la littérature et sont en faveur d'une amélioration de l'hémodynamique dans la majorité des cas.

Cette étude est la première à mettre en évidence une dégradation de la DLCO et de la PaO<sub>2</sub> sous traitement sur une population MVOP. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces dégradations. D'une part, l'effet vasodilatateur des traitements étant principalement artériel, il peut y avoir une majoration de la pression hydrostatique dans les capillaires pulmonaires (36), et un engorgement à minima de l'espace interstitiel de la barrière alvéolo-capillaire conduisant à une dégradation des échanges gazeux, comme on peut l'observer dans l'OAP. D'autre part, l'effet vasodilatateur peut provoquer une levée du tonus vasculaire hypoxique et entraîner une redistribution du flux sanguin pulmonaire vers des zones non ou mal ventilées provoquant un effet shunt. Cet effet est particulièrement observé chez les patients HTAP avec comorbidités (BPCO, emphysème, PID etc...) et semble associé à un moins bon pronostic (60). Enfin, cette dégradation peut également être due à une évolution de la maladie qui est connue pour être particulièrement rapide. Ces résultats devront être confirmés par des cohortes de plus grande ampleur.

L'œdème pulmonaire est l'effet secondaire le plus redouté avec le traitement dans la MVOP. Dans les rapports précédents, l'incidence de l'œdème pulmonaire variait considérablement, allant de <10 % (39) à 20%-60 % (12,22,30,31). Ces variations peuvent probablement s'expliquer par la différence des schémas thérapeutiques utilisés, la définition de l'OAP employée, et le temps de recueil de l'événement (évaluation dans les premiers mois suivant l'introduction du premier traitement, ou sur la totalité de la prise en charge). Dans notre étude, un œdème pulmonaire est survenu chez 42 % des patients dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

Cela est à mettre en perspective avec le fait que près de la moitié de ces OAP sont survenus sous inhibiteurs calciques, un traitement particulièrement pourvoyeur d'OAP (30), d'ailleurs contre-indiqué dans cette maladie. La survenue d'OAP sous traitement est très souvent l'élément déclencheur qui permet d'évoquer le diagnostic. Notre cohorte comporte une surreprésentation de patients répondeurs au test de vasoréactivité (42% contre 10-15% dans la littérature (22,37)). La dégradation respiratoire sous inhibiteur calciques a pu être un argument diagnostic déterminant dans de nombreux cas, pouvant conduire à un biais de sélection. L'analyse post-hoc comparant la survie des patients ayant développés un OAP sous traitement aux autres patients MVOP ne montre pas d'impact significatif sur la survie, ce qui paraît rassurant. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la fréquence à laquelle l'œdème pulmonaire se développe dans diverses populations traitées avec différents vasodilatateurs.

## 1.2. Discussion sur la survie et les facteurs pronostiques

Le pronostic de la MVOP est connu pour être particulièrement sombre. Les premières séries de cas prouvés histologiquement rapportaient un taux de survie à un an très bas de 28% (30) et une survie moyenne d'environ 12 mois (22). Ces séries plus anciennes portaient sur des cas probablement plus sévères avec plus de traitements intraveineux notamment. Dans des séries plus récentes, comportant principalement des patients sélectionnés sur des critères non invasifs et traités par thérapie orale, on retrouvait des taux de survie à 1an et 3ans comparables aux nôtres, de 75% et 34% (12) et de 93% et 65% (31).

Les modèles pronostiques développés dans l'HTAP excluent généralement les patients avec des caractéristiques d'atteinte veineuse et/ou capillaire (50,53). A notre connaissance aucune étude jusqu'ici n'a essayé de déterminer l'impact des facteurs pronostiques utilisés dans l'HTAP sur le cas particulier de la MVOP.

Sous réserve de notre effectif limité, il semble que les principaux critères non invasifs utilisés notamment dans le nouveau score en 4 strates introduit dans les récentes recommandations, soient utilisables pour évaluer le pronostic des patients MVOP. Par contre, aucun des principaux critères hémodynamiques n'a semblé impacter le pronostic.

Dans l'ensemble, davantage d'informations sont nécessaires pour déterminer si le pronostic de la MVOP s'est effectivement amélioré ces dernières années et, si oui, quels facteurs ont été impliqués.

## 2. Discussion sur la méthode

### 2.1 Diagnostic différentiel avec l'HTP groupe 2

Nous avons décidé de ne pas exclure les patients avec une HTP combinée classés MVOP par l'équipe de pneumologie au moment de la prise en charge. 3 de nos patients avaient des PAPO>15mmHg à l'inclusion soit 18, 19 et 23mmHg et des RVP à 8,3; 7,5 et 9,3WU respectivement. Seul un de ces patients maintenait une PAPO élevée à 16mmHg à la réévaluation. Aucun cas d'OAP n'a été rapporté pour ces patients au cours du suivi. A noter que tous les 3 avaient un gradient pulmonaire diastolique (GPD = PAPd-PAPo) très supérieur à 7mmHg (respectivement à 19, 12 et 22mmHg) témoignant d'une part pré-capillaire importante justifiant ce choix.

Nous sommes conscients que ce choix est critiquable car les critères scanographiques de MVOP peuvent être facilement confondus avec des signes d'insuffisance cardiaque. Les échographies cardiaques au repos réalisées chez nos patients permettaient d'exclure les patients avec une fonction systolique altérée ou une valvulopathie sévère. Nous savons cependant que l'exclusion d'une dysfonction diastolique par l'échographie cardiaque seule est plus délicate (54), notamment parce qu'elle peut être influencée par la volémie du patient.

Même la PAPO n'est pas un critère absolu puisqu'elle peut être <15mmHg chez des patients avec une HTP du groupe 2 (55,56) et des cas de MVOP prouvés histologiquement ont été décrits avec des PAPO élevées. (30,57).

On peut regretter que peu de tests de remplissage aient été réalisés dans notre cohorte (6 sur 39 malades soit environ 15%). L'utilisation complémentaire d'un test cardio-respiratoire d'effort et d'une IRM cardiaque peut permettre d'affiner le diagnostic mais elle reste encore rarement réalisée en pratique (49). Cela pourrait représenter un axe d'amélioration pour mieux différencier les patients MVOP des patients avec une HTP du groupe 2.

Les recommandations de traitement de l'HTP combinée (ou d'HTAP avec des comorbidités cardio-respiratoires) sont globalement similaires à celle des patients MVOP, c'est à dire une introduction prudente des thérapeutiques en monothérapie de préférence, une titration plus lente sous couvert d'une pression diurétique adaptée. Le doute diagnostique n'a donc que peu d'incidence sur la prise en charge spécifique de l'HTP en elle-même. Par contre, méconnaître une cardiopathie diastolique peut être préjudiciable pour le patient car des nouveaux traitements spécifiques de l'ICFEP peuvent améliorer le pronostic.

La validation récente des inhibiteurs de SLGT2 (gliflozines) comme traitement de l'ICFEP laisse entrevoir des perspectives intéressantes dans la prise en charge des HTP combinées. L'étude CAMEO-DAPA est un essai contrôlé randomisé qui a évalué l'impact de la dapagliflozine sur l'hémodynamique de patients atteints d'ICFEP. Celle-ci a montré une réduction significative de la PAPO au repos et à l'effort, ainsi qu'une réduction de la PAPm et de la POD à l'effort (58).

Une étude autopsique portant sur la vascularisation pulmonaire de patients souffrant d'insuffisance cardiaque a révélé que la sévérité de l'HTP post-capillaire était étroitement liée à l'épaississement intimal des vaisseaux veineux pulmonaires (59). Il est intéressant de souligner que ces résultats présentaient une similitude marquée avec les observations faites chez les patients souffrant de MVOP, bien que l'HTP post-capillaire se manifeste avec une moindre sévérité dans ce contexte.

## 2.2 Les critères non-invasifs

Nous n'avons pas imposé l'application des critères non invasifs habituellement utilisés dans la littérature aux patients qui avait déjà été classé comme MVOP au sein du registre. Nous avons jugé l'avis du clinicien au moins aussi important que la présence de ces critères à l'inclusion. Cette méthodologie pourrait être à l'origine d'un biais de sélection.

A l'inclusion, 31,9% des patients n'avaient pas "au moins 2 des 3 critères scanographiques" évocateurs de MVOP. Cette donnée est à mettre en perspective avec le fait qu'une fois traités, un seul de ces patients avait moins de 2 critères. Il faut rappeler également que dans les séries de MVOP prouvées histologiquement, environ 1 patient sur 4 avait moins de 2 critères (22). Notre étude est la première à notre connaissance à avoir comparé ces critères avant et après traitement. L'apparition de ces caractéristiques sous traitement est probablement au moins aussi déterminante en termes de diagnostic que leur présence avant traitement.

D'autres arguments, non pris en compte par ces critères d'inclusions ont pu influencer le diagnostic comme les facteurs de risque associés (exposition aux solvants organiques ou aux agents alkylants, sclérodémie associée) et la survenue d'OAP après initiation du traitement.

La totalité des patients inclus par les 2 méthodes dans notre étude avait une DLCO<60%. Même ce critère n'est pas systématiquement retrouvé dans les séries de cas prouvés histologiquement (5 des 11 patients MVOP de Holcomb et Al avaient une DLCO>60% (30)).

Tout ceci met en lumière les difficultés diagnostiques importantes rapportées dans la MVOP avec les critères non-invasifs actuels. La mise en évidence de facteurs de risque spécifiques (tels que l'exposition aux solvants organiques et à certaines chimiothérapies) et de pathologies associées telles que la sclérodémie a permis d'affiner la suspicion diagnostique de la MVOP.

La récente découverte d'une cause génétique spécifique a révolutionné la compréhension de la maladie avec possiblement des pistes d'innovations thérapeutiques. Une évolution de ces critères et la découverte de nouveaux marqueurs spécifiques restent à espérer pour améliorer le diagnostic.

## Conclusion

L'analyse rétrospective des 39 patients MVOP diagnostiqués au CHU de Montpellier traités par une 1<sup>ère</sup> ligne de traitements oraux de l'HTAP a mis en évidence une amélioration clinique dans un tiers des cas, une amélioration hémodynamique dans 78% des cas au prix de la survenue d'un OAP dans 42% des cas. La médiane de survie était de 32,4 mois et les taux de survie à 1 et 3 ans étaient respectivement de 92 % et 34 %, soit un pronostic global meilleur que dans les premières descriptions mais comparables aux rapports les plus récents réalisés eux aussi sur des cas non prouvés histologiquement. Les facteurs pronostiques principaux de l'HTAP que sont la classe fonctionnelle NYHA, le test de marche de 6 minute et les BNP/NT-proBNP semblent être utiles pour évaluer le pronostic de cette population particulière.

# Liste des tables

Table 1. *Description des caractéristiques des patients au diagnostic selon les sous-groupes*

Table 2. *Comparaisons des principales variables d'intérêt avant/après traitement*

# Liste des figures

Figure 1. Flow-Chart

Figure 2. Répartition des patients HTP (à gauche) et HTAP (à droite) du centre de compétence régional de Montpellier issu du logiciel PAH TOOL diagnostiqués depuis 2005 (extrait en janvier 2022)

Figure 3. Comparaisons des variables catégorielles avant/après traitement. a) catégories NYHA ; b) catégories de risque BNP/NT-proBNP ; c) Présence au scanner des 3 critères non-invasifs évocateurs de MVOP

Figure 4. Comparaisons des principales variables d'intérêts avant/après traitement. a) TM6 (m) ; b) PaO2 (mmHg) ; c) DLCO (%) d) PAPm (mmHg) ; e) Index Cardiaque (l/min/m2) ; f) RVP (WU)

Figure 5. Courbe de survie globale des 39 patients MVOP

Figure 6. Impact sur la survie des principaux critères pronostiques reconnus dans l'HTAP

Figure 7. Modèles de survie de l'HTAP basés sur des critères composites

# Références

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 1 janv 2019 [cité 25 juill 2023];53(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913>
2. 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 Respir J*. janv 2023;61(1):2200879.
3. HORA J. Zur histologie der klinischen "primären pulmonalsklerose" [On the histology of clinical primary pulmonary sclerosis]. *Frankfurt Z Pathol* 1934; 47: 100–108. 1934. 1934;
4. Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation*. août 1966;34(2):242-8.
5. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary Venocclusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Clinicopathologic Study of 35 Cases. *Am J Surg Pathol*. juill 2006;30(7):850-7.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. juin 2004;43(12):S25-32.
7. Gupta S, Gupta A, Rehman S, Ocak I, Domsic RT, Schneider F, et al. Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation. *ERJ Open Res*. févr 2019;5(1):00168-2018.
8. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. janv 2014;46(1):65-9.
9. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, et al. EIF2AK4 Mutations in Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *Chest*. févr 2014;145(2):231-6.
10. Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernández L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder *EIF2AK4* mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies: *EIF2AK4* mutation causing pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet*. déc 2015;88(6):579-83.
11. Girerd B, Montani D, Jaïs X, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. févr 2016;47(2):541-52.
12. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 1 févr 2017;5(2):125-34.
13. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. mai 2016;47(5):1518-34.
14. Perros F, Günther S, Ranchoux B, Godinas L, Antigny F, Chaumais MC, et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Venocclusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation*. sept 2015;132(9):834-47.
15. Kunadu A, Stalls JS, Labuschagne H, Thayyil A, Falls R, Maddipati V. Mitomycin induced pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med Case Rep*. 1 juin 2021;34:101437.
16. Certain MC, Chaumais MC, Jaïs X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Pulmonary Venocclusive Disease Induced by Mitomycin C. *Chest*. mars 2021;159(3):1197-207.
17. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-Induced Pulmonary Hypertension. *Am J Pathol*. févr 2015;185(2):356-71.
18. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. déc 2015;46(6):1721-31.

19. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* nov 2006;33(11):2347-50.
20. Dorfmüller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* juin 2007;38(6):893-902.
21. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmüller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* sept 2012;64(9):2995-3005.
22. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary Venocclusive Disease: Clinical, Functional, Radiologic, and Hemodynamic Characteristics and Outcome of 24 Cases Confirmed by Histology. *Medicine (Baltimore).* juill 2008;87(4):220-33.
23. Kramer MR, Estenne M, Berkman N, Antoine M, de Francquen P, Lipski A, et al. Radiation-induced pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* oct 1993;104(4):1282-4.
24. Hourseau M, Capron F, Nunes H, Godmer P, Martin A, Kambouchner M. [Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with HIV infection. A case report with autopsy findings]. *Ann Pathol.* déc 2002;22(6):472-5.
25. Escamilla R, Hermant C, Berjaud J, Mazerolles C, Daussy X. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J.* 1 nov 1995;8(11):1982-4.
26. Kreft A, Alverson C, Wagner-Drouet EM, Ries I, Sommer C, Dr.re.nat MS. Venocclusive disease of the lung after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: An autopsy study. *Pathol - Res Pract.* 1 mars 2022;231:153799.
27. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary Hypertension : CT of the Chest in Pulmonary Venocclusive Disease. *Am J Roentgenol.* juill 2004;183(1):65-70.
28. Rabiller A. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 1 janv 2006;27(1):108-13.
29. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation.* nov 1989;80(5):1198-206.
30. Holcomb Jr. BW, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary Venocclusive Disease. *Chest.* déc 2000;118(6):1671-9.
31. Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, et al. Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators in pulmonary veno-occlusive disease. *Pulm Circ.* 2022;12(4):e12168.
32. Humbert M, Lau EMT, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 9 déc 2014;130(24):2189-208.
33. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest.* août 2016;150(2):353-66.
34. Perros F, Jutant ÉM, Savale L, Dorfmüller P, Humbert M, Montani D. Physiopathologie et traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. *médecine/sciences.* avr 2023;39(4):359-69.
35. Humbert M, Tre SM, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary Edema Complicating Continuous Intravenous Prostacyclin in Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1998;157(5):1681-5.
36. Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, Kusano KF, et al. Safety and Efficacy of Epoprostenol Therapy in Pulmonary Venocclusive Disease and Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *Circ J.* 2012;76(7):1729-36.
37. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term

- response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 14 juin 2005;111(23):3105-11.
38. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. août 2010;31(15):1898-907.
  39. Montani D, Jaïs X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1 déc 2009;34(6):1348-56.
  40. Kuroda T, Hirota H, Masaki M, Sugiyama S, Oshima Y, Terai K, et al. Sildenafil as Adjunct Therapy to High-Dose Epoprostenol in a Patient with Pulmonary Veno-Occlusive Disease. *Heart Lung Circ*. avr 2006;15(2):139-42.
  41. Barreto AC, Franchi SM, Castro CRP, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res*. févr 2005;38:185-95.
  42. Creagh-Brown BC, Nicholson AG, Showkathali R, Gibbs JSR, Howard LSGE. Pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent pulmonary oedema and the use of nitric oxide to predict response to sildenafil. *Thorax*. 1 oct 2008;63(10):933-4.
  43. Ye X qun, Yan C song, Zhang X yi, Cai Y, Guo F, Kuang J long. Lengthy diagnostic challenge in a rare case of pulmonary veno-occlusive disease: case report and review of the literature. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2011;50(12):1323-7.
  44. Palazzini M, Manes A. Pulmonary veno-occlusive disease misdiagnosed as idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 1 sept 2009;18(113):177-80.
  45. Hoeper MM, Eschenbruch C, Zink-Wohlfart C, Schulz A, Markworth S, Pohl K, et al. Effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med*. 1 janv 1999;93(1):62-4.
  46. Montani D, Jaïs X, Dorfmueller P, Simonneau G, Sitbon O, Humbert M. Goal-oriented therapy in pulmonary veno-occlusive disease: a word of caution. *Eur Respir J*. nov 2009;34(5):1204-6.
  47. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. oct 2015;46(4):903-75.
  48. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. nov 2013;65(11):2737-47.
  49. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801897.
  50. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prévot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 1 août 2017;50(2). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700889>
  51. 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 4 sept 2023];59(6). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/6/2102419>
  52. Boucly A, Girerd B, Bourlier D, Nemeaghi S, Caliez J, Savale L, et al. La maladie veino-occlusive pulmonaire. *Rev Mal Respir*. févr 2018;35(2):160-70.
  53. 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*. 1 juill 2022 ; 60(1).
  54. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to

- diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 oct 2019;40(40):3297-317.
55. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1 oct 2013;42(4):1083-91.
  56. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain E, Zhao DX, Piana RN, et al. High Prevalence of Occult Pulmonary Venous Hypertension Revealed by Fluid Challenge in Pulmonary Hypertension. *Circ Heart Fail*. 1 janv 2014;7(1):116-22.
  57. Harris P, Heath D. Pulmonary veno-occlusive disease. In: *Human pulmonary circulation*. 3rd ed. New York, NY: Churchill, 1986; 74 –76. *Thorax*. oct 1987;42(10):832.
  58. Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and Metabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAMEO-DAPA Trial. *Circulation*. 5 sept 2023;148(10):834-44.
  59. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 24 avr 2018;137(17):1796-810.
  60. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J*, 1 nov 2021

# Annexes

## Annexe 1. Classification des hypertensions pulmonaires (HTAP PNDS 2019).

### Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 1.1 Idiopathique
  - 1.2 Héritable
    - 1.2.1 Mutation *BMPR2*
    - 1.2.2 Autres mutations
  - 1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques
  - 1.4 Associée à une
    - 1.4.1 Connectivite
    - 1.4.2 Infection par le VIH
    - 1.4.3 Hypertension portale
    - 1.4.4 Cardiopathie congénitale
    - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1°. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)
- 1°.1 Idiopathique
  - 1°.2 Héritable
    - 1°.2.1 Mutations *EIF2AK4*
    - 1°.2.2 Autres mutations
  - 1°.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
  - 1°.4 Associée à une
    - 1°.4.1 Connectivite
    - 1°.4.2 Infection par le VIH
- 1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
- 2. HTP des cardiopathies gauches**
- 2.1 Dysfonction ventriculaire gauche systolique
  - 2.2 Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
  - 2.3 Valvulopathies
  - 2.4 Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
  - 2.5 Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises
- 3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique**
- 3.1. Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
  - 3.2. Pneumopathies interstitielles
  - 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
  - 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
  - 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
  - 3.6. Exposition chronique à l'altitude
  - 3.7. Anomalies du développement pulmonaire
- 4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires**
- 4.1 HTP thromboembolique chronique
  - 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
    - 4.2.1 Angiosarcome
    - 4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
    - 4.2.3 Artérites
    - 4.2.4 Sténoses congénitales des artères pulmonaires
    - 4.2.5 Parasites (hydatidose)
- 5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains**
- 5.1. Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
  - 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioloïmyomatose, neurofibromatose
  - 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
  - 5.4. Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire

## Annexe 2 : Définition Hémodynamique de l'HTP

Définition	Caractéristiques
<b>HTP précapillaire</b>	PAPm >20 mmHg PAPO ≤15 mmHg RVP ≥2 WU
<b>HTP post-capillaire isolée</b>	PAPm >20 mmHg PAPO >15 mmHg RVP <2 WU
<b>HTP combinée ou mixte</b>	PAPm >20 mmHg PAPO >15 mmHg RVP ≥2 WU

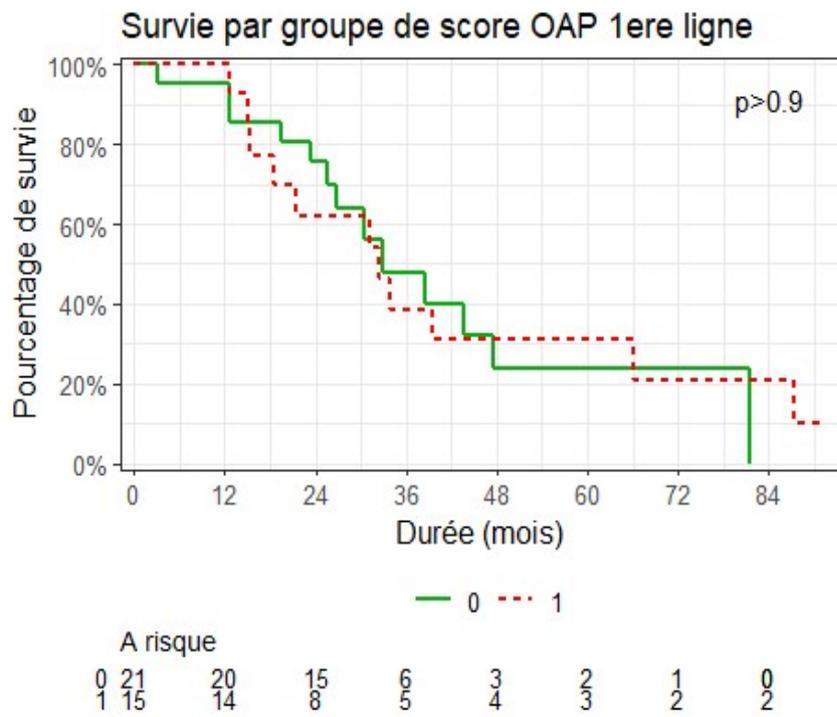
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion; RVP : Résistance Vasculaire Pulmonaire; WU: Wood units

## Annexe 3 : Score pronostic simplifié en 4 strates (issu des recommandations ERS /ESC 2022)

TABLE 18 Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool				
Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II <sup>a</sup>	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer. <sup>a</sup>WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Annexe 4 :



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITÉ DES ANTILLES  
FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

**AUTEUR : Nom :** GUITER      **Prénom :** Frédéric

**Date de Soutenance :** 20/10/2023

**Titre de la Thèse :** La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) : caractéristiques et prise en charge des patients du centre de compétence régional d'HTAP au CHU de Montpellier

**Thèse - Médecine - Antilles 2023**

**Cadre de classement :** Médecine, Pneumologie, Maladie vasculaire

**DES + FST ou option :** Pneumologie

**Mots-clés :** Maladie veino-occlusive pulmonaire ; Hémangiomatose capillaire pulmonaire ; Hypertension Pulmonaire ; HTAP ; Insuffisance cardiaque ; Diagnostic ; Traitement ; Pronostic ;

#### **Résumé :**

**Contexte :** La maladie veino-occlusive est une forme rare d'HTAP caractérisée par un diagnostic difficile, un pronostic particulièrement sombre et une réponse aux thérapeutiques de l'HTAP habituellement moins bonne, bien que les résultats de la littérature soient inconstants sur le sujet.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHU de Montpellier sur la base d'un registre d'HTAP régional et sélectionné les patients répondant aux critères diagnostiques non-invasifs de MVOP. L'analyse principale visait à comparer les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, hémodynamiques et scanographiques des patients au diagnostic et après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Dans un second temps, nous avons cherché à savoir si les principaux facteurs pronostiques validés dans l'HTAP avaient un impact sur la survie de nos patients MVOP.

#### **Résultats :**

Entre janvier 2009 et janvier 2022, nous avons recueilli au total 39 patients suspects de MVOP sur la base de critères non-invasifs. Sur les 36 patients traités, 1/3 a amélioré sa classe fonctionnelle de dyspnée. Environ 80% des patients ont amélioré leur bilan hémodynamique. Le traitement s'est compliqué d'un OAP dès la 1<sup>ère</sup> ligne pour 42% d'entre eux. Sous réserve de notre effectif restreint, il semble que la classe NYHA, la distance au test de marche et le taux de BNP/NT-proBNP soient utilisables pour évaluer le pronostic de nos patients. Les marqueurs hémodynamiques paraissent eux moins performants.

**Conclusion :** Dans notre cohorte de patients MVOP, malgré une réponse thérapeutique moins bonne marquée par la survenue fréquente d'OAP, un traitement prudent sous surveillance rapprochée semble être une option intéressante pour ces patients âgés et comorbides pour qui une transplantation pulmonaire n'est la plupart du temps pas envisageable.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Chantal RAHERISON

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Jocelyn INAMO  
Monsieur le Docteur Moustapha AGOSSOU  
Monsieur le Docteur Clément BOISSIN

**Directeur :** Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN