



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

**Évaluation du rapport TAPSE/PAPs comme marqueur pronostique
dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2023 à 14h00
au Pôle Recherche
par **Maxime BAYART**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE

Monsieur le Docteur Xavier JAIS

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Marie FERTIN

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leur auteur.

LIENS D'INTERETS

Le candidat à la thèse et le directeur de thèse ne déclarent aucun lien d'intérêt avec le travail présenté.

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	12
1 INTRODUCTION	7
1.1 Définition et épidémiologie :	7
1.2 Physiopathologie.....	9
1.3 Traitement	11
1.4 Couplage ventriculo-artériel droit.....	19
1.5 Objectif	24
2 MATERIEL ET METHODES	25
2.1 Population étudiée	25
2.2 Critères d'inclusion	25
2.3 Critères d'exclusion	25
2.4 Recueil de données.....	26
2.5 Critère de jugement.....	29
2.6 Analyse statistique.....	29
3 RESULTATS	30
3.1 Description de la population à l'inclusion	30
3.1.1 Population incluse	30
3.1.2 Caractéristiques de base de la population	32
3.1.3 Interactions du rapport TAPSE/PAPs avec les données hémodynamiques à l'inclusion	35
3.2 Description du traitement de la population	37
3.2.1 Traitement de 1 ^{ère} intention	37
3.2.2 Traitement final.....	38
3.3 Association des caractéristiques de base de la population avec la 1^{ère} ligne de traitement.....	38
3.3.1 Données cliniques et biologiques.....	39
3.3.2 Données hémodynamiques.....	40
3.3.3 Rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion.....	42
3.4 Variation du rapport TAPSE/PAPs sous traitement.....	43
3.4.1 Description du rapport TAPSE/PAPs au cours de la prise en charge.	43
3.4.2 Effet du traitement initial sur la 1 ^{ère} réévaluation du rapport TAPSE/PAPs	44
3.4.3 Effet du traitement total sur le rapport TAPSE/PAPs final	45
3.5 Analyse de survie	46
3.5.1 Données générales de survie / selon traitement	46
3.5.2 Association du rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion avec la survie.....	47
3.5.3 Association du rapport TAPSE/PAPs après 1 ^{ère} ligne de traitement avec la survie.....	48
3.5.4 Association du rapport TAPSE/PAPs final avec la survie.....	49
4 Discussion.....	51
REFERENCES.....	71

LISTE DES ABBREVIATIONS

AOD : Anticoagulants oraux directs

AVK : Antivitamines K

BNP : Brain natriuretic peptid

BPA : Balloon pulmonary angioplasty (en français angioplastie pulmonaire au ballon)

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

EP : Embolie pulmonaire

ERS : European respiratory society

ESC : European society of cardiology

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

HTP-TEC : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

INSEE : Institut national de la statistique et études économiques

IT : Insuffisance tricuspide

MmHg : millimètre de mercure

NO : Monoxyde d'azote

PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PAPs/d/m : Pression artérielle pulmonaire systolique/diastolique/moyenne

POD : Pression oreillette (atriale) droite

RVP : Résistances vasculaires pulmonaires

SVO2 : Saturation veineuse (centrale) en oxygène

TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion

TEA : Thromboendartériectomie pulmonaire

UW : Unité wood

VA : Ventriculo-artériel

1 INTRODUCTION

1.1 Définition et épidémiologie :

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une entité regroupant un ensemble de pathologies diverses cardiopulmonaires dont le principal symptôme est la dyspnée.

C'est une affection fréquente avec une prévalence estimée à 1% de la population générale et elle augmente avec l'âge notamment à partir de 65ans. Les cardiopathies gauches en sont la cause principale, suivies des maladies pulmonaires chroniques.
(1)

L'HTP est suspectée devant un cortège de signes fonctionnels, de symptômes et d'examens paracliniques notamment échocardiographiques. (2–4)

Sa définition est hémodynamique avec une nouvelle définition intégrant les recommandations ESC/ERS 2022. Le diagnostic repose sur la mesure invasive par cathétérisme droit de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au repos supérieur à 20mmHg.

Physiologiquement la PAPm normale au repos mesurée chez le sujet sain est à 14.0 ± 3.3 mmHg, les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) normales sont à : $0,9 \pm 0,4$ unité wood (UW). (5)

Depuis 2019 le seuil de PAPm définissant l'HTP a diminué. Conséquence de multiples études dont plusieurs métaanalyses de survie des patients présentant PAPm > 20mmHg ou RVP > 2UW avec une surmortalité dès ces seuils atteints. (6–10)

On distingue l'HTP post-capillaire définie par une PAPm > 20mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) > 15mmHg avec des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) inférieures ou égales à 2 unités wood (UW).

Les HTP pré-capillaires sont définies par une PAPm > 20mmHg et une PAPO ≤ 15mmHg et RVP > 2UW.

Enfin les HTP combinées pré et post-capillaires définies par une PAPm > 20mmHg PAPO > 15mmHg et des RVP > 2UW. (11,12)

La maladie pulmonaire thromboembolique chronique est une conséquence rare d'un épisode d'embolie pulmonaire. Elle est définie par la persistance d'un mismatch avec défaut perfusionnel mis en évidence sur une scintigraphie ventilation/perfusion associé à des signes spécifiques de caillot fibrino-cruorique organisé objectivé sur un angioscanner pulmonaire, IRM ou angiographie spécifique malgré trois mois d'anticoagulation curative. (13).

Elle peut être associée ou non à une hypertension pulmonaire au repos appelée hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) classée dans le groupe 4 de la classification internationale de l'HTP. (12)

À noter que ce groupe comprend également d'autres causes d'obstruction artérielle pulmonaire telles que certains sarcomes, certaines tumeurs malignes (rénale, utérin, testiculaire), des tumeurs bénignes (léiomyome utérin), certaines vascularites, les anomalies congénitales de l'artère pulmonaire (sténose ou interruption proximale), un parasite (échinococcose hydatique), un embole de corps étranger. (11,14)

Nous n'aborderons ici que les patients atteints d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

L'HTP-TEC est une maladie rare touchant les sujets âgés avec un âge moyen entre 58 et 73ans avec une répartition plutôt homogène avec un taux de femme estimé entre 37-70%. L'incidence mondiale selon les registres et études est estimée à 3,1-6,0 cas/millions d'adultes par an avec une prévalence estimée à 15,7-38,4 cas/millions d'adultes. (11,15,16).

En France l'incidence est estimée à 6/millions d'adultes/an soit environ 300 nouveaux patients par an (17) avec une probabilité de survenue d'HTP-TEC après un premier épisode d'embolie pulmonaire estimée à 3% (18). Ce premier épisode peut passer inaperçu avec environ 25% des patients atteint d'HTP-TEC sans aucun antécédent d'embolie pulmonaire (19)

1.2 Physiopathologie

Les mécanismes de l'hypertension pulmonaire dans l'HTP-TEC sont multifactoriels. C'est la conséquence d'une obstruction par la persistance d'un caillot organisé dans les artères pulmonaires dites proximales (tronc, artères principales, lobaires, segmentaires) mais aussi une maladie des petits vaisseaux appelé microvasculopathie aboutissant à terme à une dysfonction ventriculaire droite et insuffisance cardiaque droite. (17)

La survenue d'une HTP-TEC après un ou plusieurs épisodes d'embolie pulmonaire (EP) malgré un minimum de 3 mois d'anticoagulation est rare (18) et peut survenir tardivement jusqu'à plusieurs mois ou année après un phénomène aigu malgré une

anticoagulation curative continue et en l'absence de nouveau symptôme ou nouvel événement aigu. (20–22)

Macroscopiquement la composition d'un thrombus aigu est largement différente de celle d'un thrombus chronique. Le thrombus aigu est rouge constitué de globules rouges, d'un clou plaquettaire fibrineux facilement détachable de la paroi vasculaire. Le thrombus chronique quant à lui est jaune constitué de collagène, élastine, de cellules inflammatoires avec néovaisseaux et adhérant aux parois vasculaires. (17)

Les mécanismes pathologiques entraînant la transformation de ce thrombus frais en matière chronique sont encore aujourd'hui inconnus. (17)

Néanmoins plusieurs facteurs risques de développement d'une HTP-TEC après un premier épisode d'embolie pulmonaire ont été mis en évidence.

Il s'agit principalement de la charge thrombotique importante avec défaut de lyse du fait de la masse thrombotique, le défaut d'anticoagulation, la récurrence d'épisode d'EP.

Également la présence d'un cancer, d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la thrombocytémie essentielle, la présence de matériel intravasculaire permanent (sonde, cathéter centraux longue durée), la splénectomie, le syndrome des anti-phospholipides, la présence d'anticorps anti-lupique, les groupes sanguins autre que le groupe O et les thérapies hormonales substitutives de la thyroïde. (23,24)

L'atteinte des vaisseaux de petit calibre dite microvasculopathie découle de divers mécanismes.

- La redistribution du flux sanguin artériel dans les artères pulmonaires non occluses entraîne une augmentation de la pression intravasculaire ainsi que des

forces de cisaillement conduisant à une dysfonction endothéliale avec remodelage et épaissement intimal, fibrose excentrique et prolifération fibromusculaire. (25,26)

- La présence d'anastomoses entre la circulation systémique et pulmonaire possiblement ouvertes par l'augmentation de pression dans les artères pulmonaires en aval de celles occluses soumis alors au haut niveau de pression de la circulation systémique. (27).
- Plus rarement une thrombose distale diffuse quand l'obstruction est plus distale avec échec de développement d'anastomose.

Des mécanismes moléculaires sont également impliqués dans cette microvasculopathie notamment de la voie du monoxyde d'azote (NO), de la guanylate cyclase et guanosine monophosphate cyclique (GMP cyclique ou GMPc) produit par l'endothélium vasculaire entraînant une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la croissance des cellules musculaires lisses. Ces mécanismes sont altérés par le remodelage vasculaire dans l'HTP-TEC avec mise en évidence de niveau de NO bas. Cette microvasculopathie explique pourquoi, en l'absence de nouvel évènement embolique on peut avoir une aggravation de la maladie. Elle doit être suspectée lorsque l'on observe une discordance entre des niveaux de résistances vasculaires pulmonaires élevés et une obstruction proximale peu importante. (17)

1.3 Traitement

1.3.1.1 Principes de bases

Le traitement repose sur une anticoagulation au long cours. Le choix du traitement oral est débattu et ne fait pas l'objet de recommandation. On constate un manque important de données ce qui conduit généralement à l'utilisation par défaut des antivitamines K (AVK) avec toutes les limites bien connues de surveillance et d'interactions

médicamenteuses. A ce jour une seule première étude de cohorte prospective multicentrique publiée en 2022 EXPERT a comparé l'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux directs (AOD) aux AVK. On notait une fréquence d'événement hémorragique comparable entre les deux groupes avec un taux d'évènement thrombotique faiblement augmenté avec les AOD mais limité par le faible effectif et suivi. (28)

Les AVK restent les seules molécules utilisées dans le syndrome des antiphospholipides qui est à rechercher dans l'HTP-TEC. Pour le moment par consensus d'expert, seul les AVK sont utilisés après une thromboendarterectomie.

Les traitements symptomatiques tel que les diurétiques et l'oxygénothérapie longue durée peuvent également être utilisés.

Au-delà de l'anticoagulation qui a surtout pour but d'empêcher la survenue de nouvelles thromboses, trois modalités thérapeutiques sont actuellement disponibles : la chirurgie par réalisation d'une thromboendarterectomie pulmonaire (TEA), l'angioplastie pulmonaire au ballon (BPA) et les thérapies médicamenteuses ciblées.

Le choix de la technique de référence est conditionné en premier lieu par la localisation de l'atteinte comme indiqué dans la *Figure 1*. Classiquement les atteintes proximales (de 3 à 1cm de diamètre), lobaires et segmentaires sont considérées comme accessibles à la technique chirurgicale de TEA (29,30). Certaines atteintes plus distales situées dans les artères sous segmentaires peuvent également être opérées en centre expert (jusqu'à 2mm de diamètre). Plus l'atteinte est distale plus l'accessibilité par technique chirurgicale est limitée mais dépend essentiellement de l'expérience du chirurgien.

L'angioplastie pulmonaire cible des lésions distales en segmentaire et sous segmentaire (de 5 à 2mm de diamètre). Le traitement médicamenteux vise quant à lui l'atteinte microcirculatoire des artérioles de 0,1 à 0,5mm de diamètre.

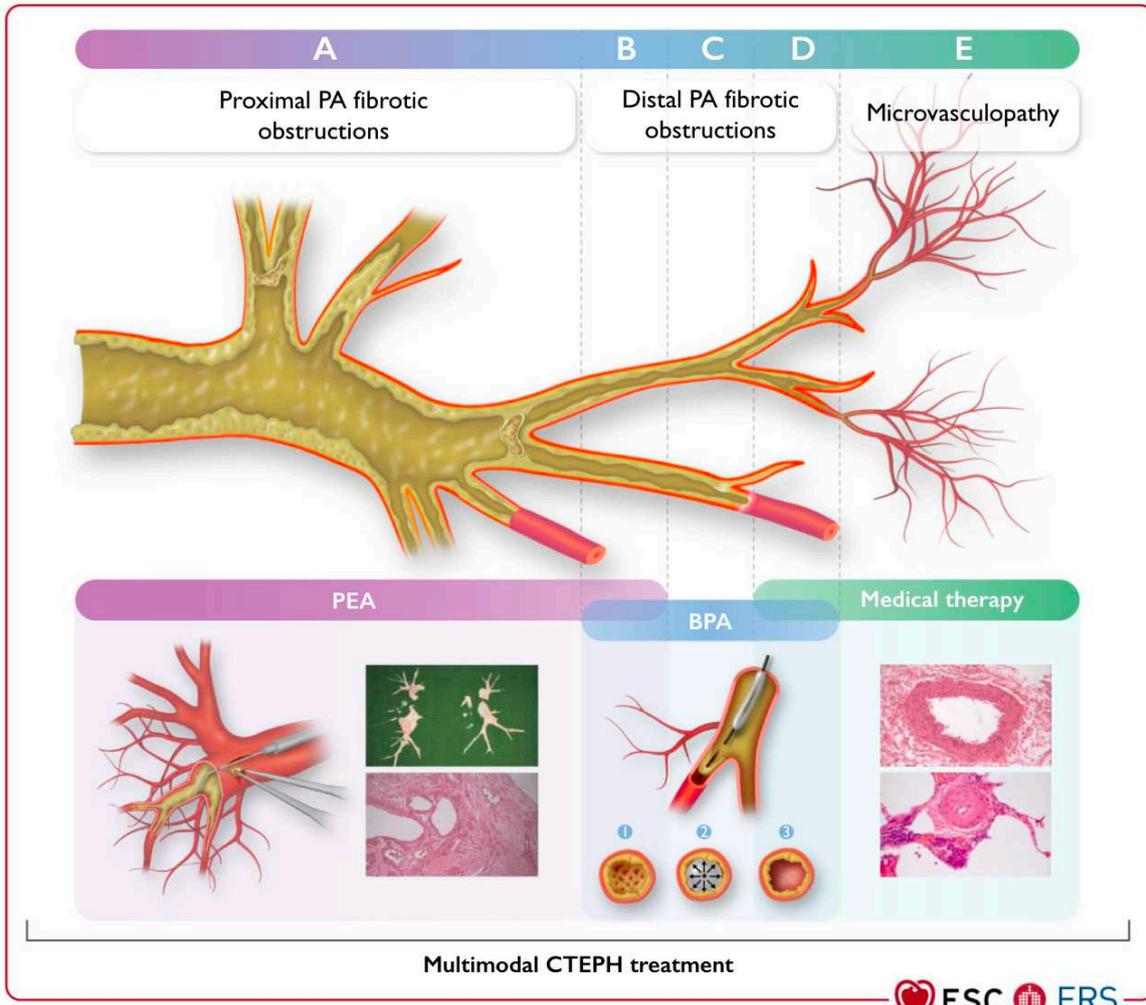


Figure 1 : Choix du traitement en fonction de la localisation de l'atteinte. Figure issue de l'ESC (11) PEA pulmonary thromendarterectomy, BPA balloon pulmonary angioplasty

Selon le registre international CTEPH 64,3% des patients sont accessibles à une chirurgie par TEA, 19,1% accessibles à une angioplastie pulmonaire, 2% sont accessibles aux deux techniques et 14,7% non accessibles à une prise en charge invasive relevant d'un traitement médical seul. (31)

1.3.1.2 Technique chirurgicale : la thromboendarterectomie

Actuellement la technique chirurgicale de thromboendarterectomie pulmonaire est recommandée en première intention pour tout patient avec lésions emboliques accessibles jugé opérable. (11)

Les principaux facteurs déterminant l'opérabilité sont multiples : la sévérité des symptômes, la sévérité de l'hypertension pulmonaire et de la dysfonction ventriculaire droite, l'étendu et le niveau de l'obstruction. La sévérité de l'hypertension pulmonaire seule (par exemple RVP > 1500 dynes·sec·cm⁻⁵) n'est pas une contre-indication en tant que telle pourvu qu'elle soit corrélée à la présence d'un nombre important de lésions d'obstructions, ainsi une inadéquation entre une élévation importante des résistances vasculaires pulmonaires et un nombre limité de lésions d'obstructions accessibles suggère la présence d'une microvasculopathie et donc d'un plus faible bénéfice à la chirurgie. Sont aussi à considérer les comorbidités du patient, la difficulté technique prévisible lié à un thorax multi opéré ou jugé hostile, la présence d'une autre cause d'hypertension pulmonaire notamment d'une atteinte du parenchyme pulmonaire (30,32). L'âge est à prendre en considération mais n'est pas une contre-indication à lui seul avec des études suggérant un bénéfice chez des patients de plus de 70 ou 80ans. (33,34)

Cette technique consiste à lever l'obstruction par voie chirurgicale en ouvrant directement les artères pulmonaires pour effectuer une endarterectomie complète bilatérale des artères pulmonaires jusqu'au niveau segmentaire et sous segmentaire pour lever l'obstruction. Celle-ci est réalisée par thoracotomie sous hypothermie profonde en arrêt cardiocirculatoire sous circulation extracorporelle.

La TEA permet une amélioration immédiate des symptômes, de la fonction ventriculaire droite, des capacités d'exercice et une normalisation des paramètres hémodynamiques. (29,35,36)

La mortalité hospitalière liée à la procédure est faible < 5% quand elle est réalisée dans un centre expert (> 50 procédures par an, mortalité faible et capacité d'effectuer une endartériectomie segmentaire) (29,35,37) celle-ci diminue même à 2,2% en centre expert grâce une courbe d'apprentissage importante et une amélioration des techniques de support hémodynamique per procédure. (38)

La survie dépend ainsi du choix du traitement et de l'opérabilité.

La survie à un an chez les patients ayant bénéficié d'une TEA est de 93% comparée à 88% chez les non opérés (choix du patient, non accessible ou non opérable), 91% vs 79% à 2ans, 89% vs 70% à 3ans, (39) celle des patients éligibles à la chirurgie mais ayant refusé est de 53% à 5ans contre 83% pour ceux opérés. (40)

1.3.1.3 Technique endovasculaire : l'angioplastie pulmonaire au ballon

L'angioplastie pulmonaire au ballon (BPA) est une technique nouvelle testée pour la première fois en 1988 (41) principalement développée au Japon dans les années 2010-2020 elle est indiquée en classe I des recommandations européennes pour les patients inopérables par TEA ou avec persistance d'une HTP post TEA (11). La technique consiste à effectuer plusieurs séances d'angioplastie par voie veineuse centrale en utilisant un ballon que l'on gonflera au travers des lésions d'obstructions dans le but de lever l'obstruction et de restaurer un débit sanguin. La mortalité per

procédure est faible et en diminution avec l'amélioration de la technique, l'acquisition d'expérience et la meilleure sélection des patients évaluée récemment à 1,3%.

Les principales complications sont la lésion vasculaire avec survenue d'hémoptysie (11,1%), l'œdème de reperfusion (6%) et le recours à la ventilation mécanique (0,4%).
(42)

L'expérience française avec l'étude RACE mené par les équipes de Jais X et al. retrouve une mortalité à 0% sur 400 angioplasties effectuées sur 52 patients différents.
(43)

Les résultats sont également prometteurs avec une diminution de la symptomatologie, une amélioration des paramètres hémodynamiques, et de la fonction ventriculaire droite. (44–47)

En France chez les patients inopérables accessibles à l'angioplastie pulmonaire les études récentes montrent une survie à 1an de 97,5% et 95,1% à 3ans (45). Survie comparable avec la plus large étude multicentrique évaluant la méthode qui est de 94,5% à 3ans. (48)

1.3.1.4 Traitement médical

Cette approche thérapeutique cible spécifiquement la microvasculopathie et est recommandée en classe I chez les patients inopérables et ceux avec persistance d'une HTP post TEA.

Plusieurs études non randomisées ont démontré un bénéfice des thérapies ciblées dans cette indication (époprosténol, bosentan, sildenafil, treprostinil) (49–54)

Cinq essais randomisés ont été publiés BENEFIT (bosentan), Sildenafil study, CHEST-1 (riociguat), MERIT-1 (macitentan, étude pilote) CTREPH (treprostinil). Le MACITENTAN quant à lui est en cours d'étude (55) (NCT04271475).

A ce jour deux molécules ont l'AMM dans les formes inopérables d'HTP-TEC et dans l'hypertension pulmonaire persistante après une TEA :

- Le RIOCIGUAT ce traitement a prouvé une amélioration clinique et hémodynamique. (43,56–59)
- Le TREPROSTINIL s.c avec une amélioration clinique et hémodynamique. (60)

1.3.1.5 L'approche multimodale

Le traitement dit multimodal ou combiné fait intervenir plusieurs techniques interventionnelles ou médicamenteuse souvent complémentaires.

Celle-ci est à envisager dans différentes situations : chez les patients opérés avec persistance d'une hypertension pulmonaire post chirurgicale. Cette situation est fréquente avec environ 25% des patients chez qui l'on retrouve la persistance ou la récurrence d'une hypertension pulmonaire après une thromboendarterectomie. (61)

Chez les patients asymptomatiques aucune thérapie complémentaire n'est à proposer. En revanche chez les patients symptomatiques on pourra envisager des thérapies complémentaires notamment combinées avec utilisation de l'angioplastie pulmonaire et/ou des traitements médicamenteux.

En pré-interventionnel chez des patients avec haut niveau de résistances vasculaires pulmonaires, le traitement médicamenteux est utilisé fréquemment dans les centres HTP-TEC européens en préopératoire d'une TEA sans qu'il n'y ait de bénéfice démontré (62,63) sauf peut-être en cas de débit cardiaque abaissé. (64) Il peut être

utilisé aussi avant angioplastie pulmonaire ainsi dans l'extension de l'étude RACE les patients ayant été prétraité par Riociguat ont présenté moins d'effets indésirables graves liés à l'angioplastie pulmonaire que les patients n'ayant pas été prétraité. (43)

L'étude randomisée en cours IMPACT CTEPH évalue la monothérapie par Riociguat vs une bithérapie par Riociguat et Macitentan avant angioplastie pulmonaire chez les patients inopérables. (NCT04780932)

La stratégie thérapeutique est résumée dans la *Figure 2* issu des recommandations ESC 2022.

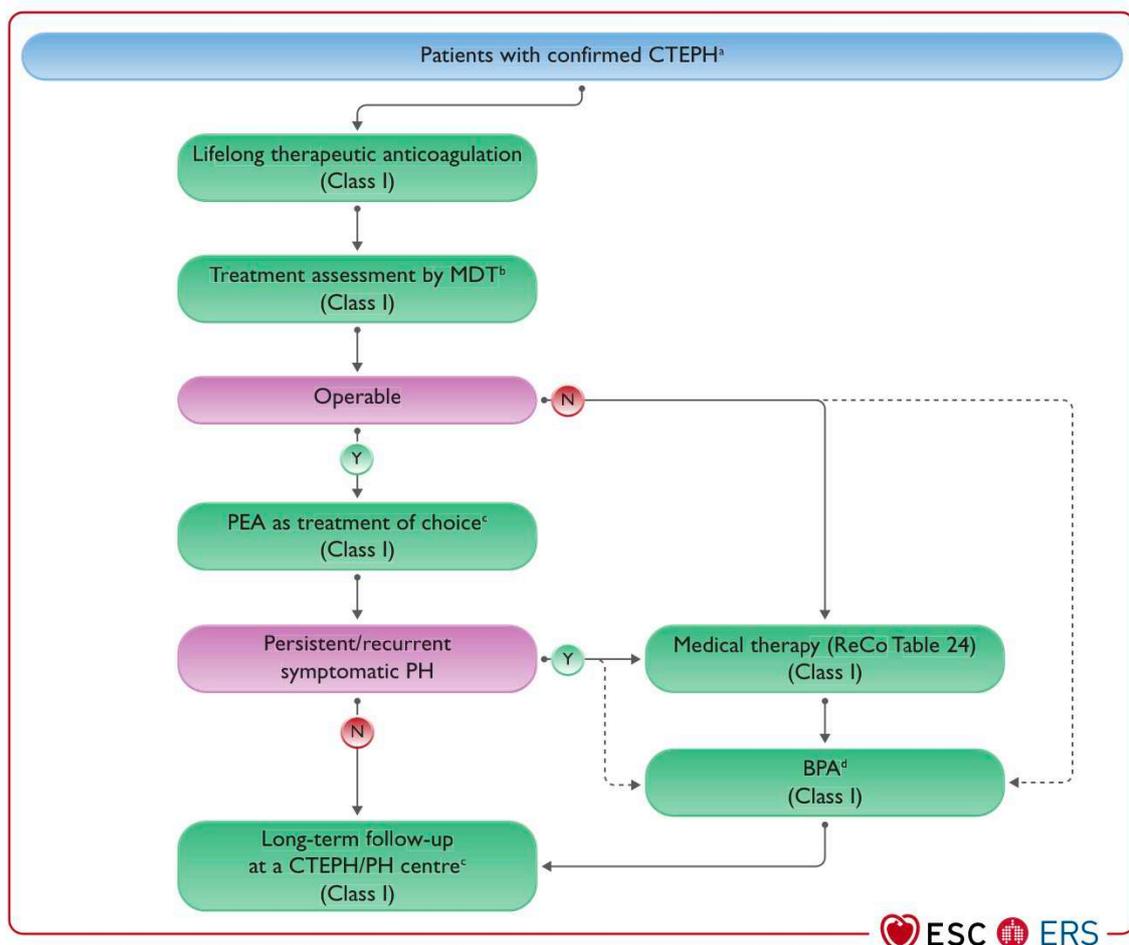


Figure 2: Arbre décisionnel traitement de l'HTP-TEC. (11) PH pulmonary hypertension, CTEPH chronic thromboembolic pulmonary hypertension, MDT multidisciplinary team, PEA pulmonary thrombendarterectomy, BPA balloon pulmonary angioplasty

1.4 Couplage ventriculo-artériel droit

La circulation pulmonaire normale est un système à basse pression, basse résistance et haute compliance capable de s'adapter à une augmentation importante de flux sanguin avec une faible augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne. En condition physiologique le ventricule droit est couplé à la circulation pulmonaire basse pression haute compliance permettant un bon équilibre entre contractilité et post charge. Un couplage optimal survient quand le débit cardiaque maximal est délivré à la circulation pulmonaire pour un minimum d'énergie consommé. (65)

La plupart des patients qui décèdent d'hypertension pulmonaire ne meurent pas d'une augmentation de pression dans les artères pulmonaires mais d'une insuffisance cardiaque due à une défaillance ventriculaire droite.(66) La défaillance droite est donc un facteur pronostique majeur dans l'évolution des hypertensions pulmonaires sévères. (67,68)

Dans l'hypertension pulmonaire la circulation pulmonaire devient haute pression, résistance élevée et compliance basse entraînant une augmentation de la post charge ventriculaire droite.

Pour faire face le ventricule droit met en place plusieurs mécanismes d'adaptation avec une augmentation de la contractilité passant par une hypertrophie concentrique via l'hypertrophie des cardiomyocytes entraînant une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire droite mais permettant une diminution des contraintes de paroi et de faire face à l'augmentation de la post charge.

A ce stade le couplage ventriculo-artériel droit, le débit cardiaque et les capacités d'exercices sont maintenues.

Ce mécanisme d'hypertrophie est limité et devient délétère avec multiples phénomènes inflammatoires et de fibrose. (69–71) L'augmentation chronique des pressions pulmonaires entraîne une dysfonction diastolique puis un défaut de contractilité avec augmentation du volume du ventricule droit par dilatation pour maintenir le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. Le couplage ventriculo-artériel est alors altéré. (66,72)

Par la suite l'augmentation des contraintes pariétales entraîne une augmentation de la demande en oxygène en parallèle d'une diminution du débit cardiaque droit, de la perfusion coronaire proportionnellement à la masse ventriculaire droite et des niveaux de pressions. Enfin la défaillance ventriculaire droite apparaît avec diminution du volume d'éjection systolique et de la fraction d'éjection menant à une diminution de la précharge ventriculaire gauche avec hypotension systémique, instabilité hémodynamique et enfin le décès. (66,73) La physiopathologie est résumée dans la *Figure 3*.

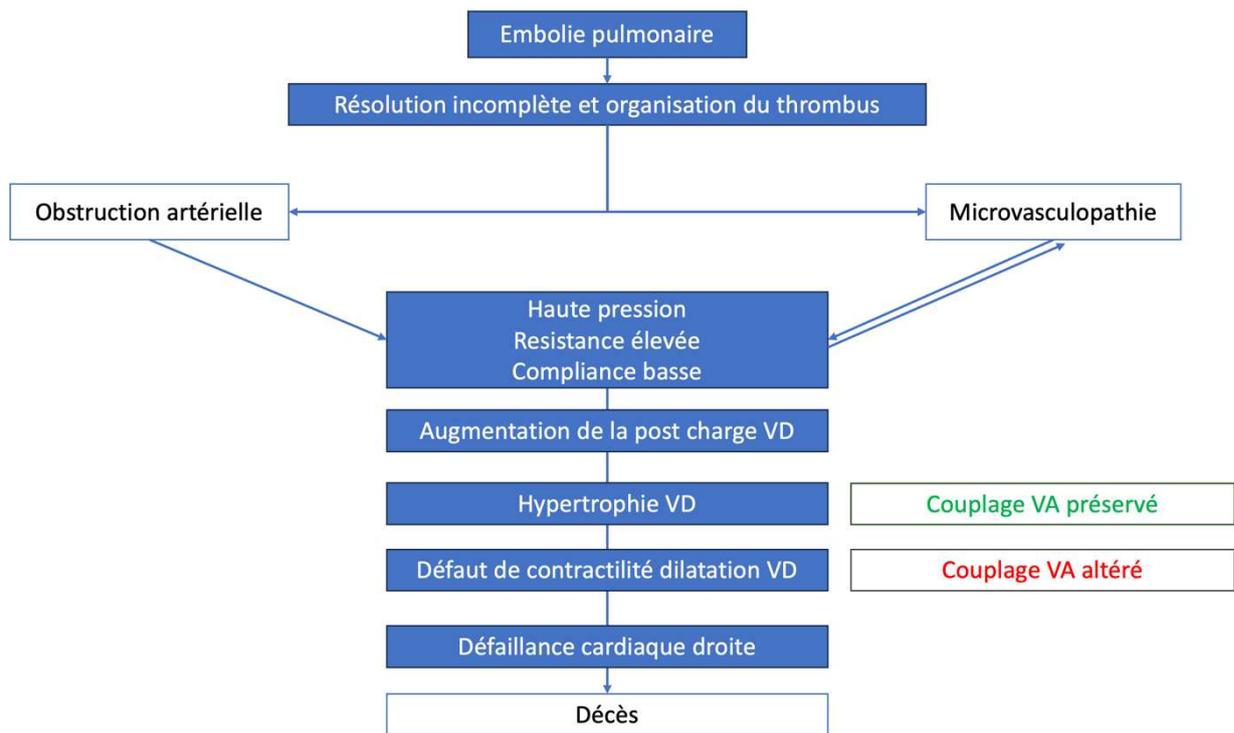


Figure 3: Physiopathologie HTP-TEC

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire la détection précoce de cette altération du couplage ventriculo-artériel survenant avant la défaillance droite est cruciale et pourrait aider à identifier les patients à pronostic péjoratif (74,75) et modifier les thérapeutiques proposées.

Le gold standard pour la mesure du couplage ventriculo-artériel droit est défini de manière invasive par cathétérisme cardiaque droit.

- La contractilité ventriculaire droit aussi appelée élastance ventriculaire (Ees) est un paramètre indépendant de la charge.
- La post charge VD s'opposant à l'éjection ventriculaire est mesurée par l'élastance artérielle (Ea).

Le couplage ventriculo-artériel droit est le ratio élastance ventriculaire sur l'élastance artérielle (Ees/Ea) compris entre 1,5 et 2 en condition physiologique. Celui-ci traduit un

débit cardiaque maximal délivré à la circulation pulmonaire pour un minimum d'énergie consommé. (76,77)

Quand la contractilité ventriculaire droite ne peut pas augmenter d'avantage pour faire face à l'augmentation de la post charge, le couplage ventriculo-artériel est défaillant et le rapport E_{es}/E_a décroît avec une valeur seuil de 0,8 ou 0,65 selon les études et méthodes de mesure (75,78)

Ces mesures importantes pour le pronostic restent invasives, coûteuses, chronophages et non accessibles au plus grand nombre.

Des estimations non invasives de ce rapport ont été développés dans l'hypertension artérielle pulmonaire afin de prédire l'aggravation clinique et le pronostic tel que le rapport TAPSE/PAPs avec le TAPSE comme estimation de la contractilité ventriculaire droite et la PAPs comme estimation de la post charge.

Plusieurs mesures échocardiographiques simples comme la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) au repos ne permettent pas d'estimer le pronostic ni de permettre des adaptations thérapeutiques. (39,79,80) En effet la PAPs au repos peut être la même avec un couplage ventriculoartériel préservé ou non, et une diminution de la PAPs ne reflète pas forcément une amélioration puisqu'un défaut de contractilité ventriculaire droit ne permet pas de générer de hautes pressions. (73,81)

Intérêt de la mesure du rapport TAPSE/PAPs dans le dépistage :

Une cohorte rétrospective avec plus de 47000 patients a analysé le rapport TAPSE/PAPs en fonction de la mesure de la PAPs en échographie. Les patients avec

une PAPs > 33mmHg comparés à ceux avec PAPs < 33mmHg ont un couplage AV droit plus bas avec une valeur seuil à 0,55mm/mmHg. Cette étude a permis l'intégration de cette valeur seuil de 0,55 aux recommandations européennes ERS/ESC 2022 comme signe évocateur d'hypertension pulmonaire. (82)

Intérêt de la mesure du rapport TAPSE/PAPs sur le pronostic :

Récemment une étude a permis de confirmer que le rapport TAPSE/PAPs, avec le TAPSE comme reflet de la contractilité ventriculaire droite et la PAPs comme reflet de la post charge, permet d'estimer de façon non invasive le couplage ventriculo-artériel droit avec une bonne corrélation avec les mesures invasives et donc permettrait d'estimer le pronostic et l'évolutivité des patients atteint d'hypertension pulmonaire. (83,84)

Plusieurs études principalement rétrospectives retrouvent une significativité de ce rapport dans le pronostic des patients atteints d'hypertensions pulmonaires et pourraient permettre d'en stratifier le risque. (85,86)

L'étude de Tello et al. analyse 290 patients atteints d'HTAP stratifiés par le rapport TAPSE/PAPs divisé en tertile. Dans cette étude les patients avec le tertile le plus bas affichent une altération significative des paramètres hémodynamiques et cliniques. Le ratio TAPSE/PAPs reste un marqueur indépendant de mortalité après ajustement sur les paramètres cliniques et hémodynamiques. (83)

Cette mesure a été intégrée aux nouvelles recommandations 2022 de l'ESC *Figure 4* dans l'évaluation initiale multimodale du risque de décès des hypertensions artérielles pulmonaires.

On l'utilise alors en tertile avec HTAP bas risque TAPSE/PAPs > 0,32mm/mmHg, intermédiaire 0,19-0,32mm/mmHg et haut risque < 0,19mm/mmHg. (11)

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI ^e	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

© ESC/EERS 2022

Figure 4: modèle à trois strats de stratification initiale du risque de l'HTAP.

1.5 Objectif

Le but de cette étude est de réaliser une description de la population des patients Lillois atteints d'HTP-TEC entre 1995 et 2022, d'évaluer le rapport TAPSE/PAPs au diagnostic et sous traitement ainsi que la valeur pronostique de ce rapport.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Population étudiée

Cette étude rétrospective, monocentrique, s'intéresse aux patients atteints d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (Groupe 4 de la classification internationale) suivis au sein du centre de compétence du CHRU de Lille (Hauts de France), ou plus rarement de médecine interne.

2.2 Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients pour lesquels lors de la phase initiale du diagnostic étaient présente la mesure du TAPSE, la mesure de la vélocité de l'insuffisance tricuspide, ainsi que de la description de la veine cave inférieure ou de la mesure directe de la pression atriale droite, permettant le calcul de la PAPs.

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire précapillaire était établi après mesure invasive des pressions pulmonaires au cathétérisme cardiaque droit avec PAPm > 25mmHg (ou > 20mmHg depuis septembre 2022) avec PAPO ≤ 15mmHg et RVP > 2UW.

L'étiologie thromboembolique chronique était établie selon les recommandations européennes par la persistance d'un mismatch avec défaut perfusionnel mise en évidence sur une scintigraphie ventilation/perfusion associé à des signes spécifiques de caillot fibrino-cruorique organisé objectivé sur un angioscanner pulmonaire malgré trois mois d'anticoagulations curative.

2.3 Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients chez qui les mesures du de TAPSE ou de PAPs en échocardiographie n'étaient pas disponibles lors phase initiale du diagnostic, les

patients atteints d'hypertension pulmonaire mixte pré et post capillaire ainsi que ceux avec une autre étiologie d'hypertension pulmonaire associée.

2.4 Recueil de données

La liste exhaustive des patients a été obtenue en interrogeant le registre national de l'hypertension pulmonaire (PAH TOOL), qui est une cohorte prospective regroupant tous les patients atteints d'hypertension pulmonaire en France.

Nous avons sélectionné spécifiquement les patients atteints d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique suivi dans le Nord Pas de Calais

Cette base de données bénéficie d'une déclaration à la CNIL et a reçu un avis favorable auprès du comité de protection des personnes.

La période d'inclusion s'étend de 02 mai 1995 au 31 décembre 2022.

Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques recueillies ont été obtenues en interrogeant le logiciel SILLAGE dossier médical informatisé, en interrogeant la base de données, ainsi qu'en utilisant le logiciel permettant l'intégration des données échocardiographiques dans la base de données.

Les données concernant les décès ont été recueillies en interrogeant le site MATCH-ID, mis en place par le ministère de l'Intérieur, qui exploite les fichiers des personnes décédées disponibles en open data sur data.gouv.fr et collectées par l'INSEE.

Les fichiers des personnes décédées sont établis par l'INSEE à partir des informations fournies par les communes dans le cadre de leur mission de service public. Ce site est mis à jour chaque mois et est notamment destiné au service public hospitalier.

Les données démographiques et cliniques recueillies sont les suivantes :

- Age au moment du diagnostic
- Sexe
- Taille, poids, IMC, surface corporelle
- Antécédent d'embolie pulmonaire, splénectomie
- Signes fonctionnels : Dyspnée coté selon l'échelle de la NYHA, présence de douleur thoracique, antécédent de syncope
- Examen clinique : Cyanose, hépatomégalie, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, ascite.
- La possibilité ou non de réaliser le test de marche de 6minutes, la distance réalisée ainsi que son pourcentage par rapport à la valeur théorique.
- Décès
- Présence ou non d'une intervention thérapeutique
- Type d'intervention thérapeutique : Traitement médical seul, traitement chirurgical seul, traitement par angioplastie pulmonaire seul, combinaison de deux traitements.
- Pour le groupe non-intervention la cause de la non-intervention est recueillie : décès avant intervention, refus du patient, décision médical, perte de suivi du patient.

Les données échocardiographiques recueillies sont les suivantes : la fonction systolique ventriculaire droite : TAPSE, onde Sdti, la taille de l'atrium droit, le gradient atrium droit/ventricule droit par la mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide, la description de la veine cave inférieure ou l'estimation directe de la pression atriale droite, la présence ou non d'un épanchement péricardique.

Par soucis d'uniformité l'ensemble des pressions atriales droites ont été calculées selon la description de la veine cave inférieure utilisant les dernières recommandations européennes. (Veine cave inférieure <21mm = POD 3mmHg, >21mm et collapsible > 50% = POD 8mmHg, >21mm et collapsible < 50% = POD 15mmHg).

Les données invasives recueillies au cathétérisme cardiaque droit : la pression atriale droite, la pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne, la pression pulmonaire d'occlusion, le débit cardiaque, l'index cardiaque calculé à partir du rapport débit cardiaque sur surface corporelle, la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, la fréquence cardiaque, la saturation veineuse centrale en oxygène recueillie dans l'artère pulmonaire droite exprimée en pourcentage.

Ces mesures permettent le calcul des résistances vasculaires pulmonaires $\left(\frac{PAPm - PAPO}{\text{Débit cardiaque}}\right)$ en UW ainsi que de la compliance artérielle pulmonaire $\left(\frac{\text{Débit cardiaque}/\text{Fréquence cardiaque}}{PAPs - PAPd}\right)$ en ml/mmHG

Les données biologiques recueillies sont le taux plasmatique de BNP en ng/L, la créatinémie en $\mu\text{mol/l}$.

L'ensemble des données cliniques et paracliniques ont été recueillies à la phase initiale du diagnostic ainsi qu'après chaque intervention thérapeutique lors de la première réévaluation dédiée lors d'une hospitalisation programmée. Pour le groupe non-intervention les données ont été recueillies à la phase initiale du diagnostic ainsi que lors de la dernière réévaluation disponible.

Toutes les données cliniques et paracliniques ont été recueillies par la même équipe d'experts cardiologues spécialisés en hypertension pulmonaire, qui ont réalisé eux-mêmes les échocardiographies et les cathétérismes cardiaques droits.

2.5 Critère de jugement

Le critère de jugement principal est la survenue d'un décès toutes causes confondues.

2.6 Analyse statistique

Les variables numériques sont exprimées en moyenne (+/- écart type) lorsque la distribution des variables suit une loi normale, testée par le test de Shapiro Wilk, sinon en médiane (+ 25 et 75e percentile). Les variables numériques discontinues et catégorielles sont exprimées en valeur absolue et en fréquence (%). Les comparaisons de s variables catégorielles sont faites par le test du chi² ou le test exact de Fisher selon les cas (distribution et effectifs de chaque groupe). Les comparaisons des variables numériques continues par le test t de Student, ou le test de Mann-Whitney/Wilcoxon quand nécessaire. Les analyses de corrélation entre variables numériques ont été effectuées par un test de Pearson. Les comparaisons en cas de groupes multiples sont faites par le test non paramétrique d'analyse de variance (ANOVA). Les analyses de survie sont faites par le test de Cox univarié avec les variables numériques laissées en continu. Pour des aspects descriptifs, les analyses avec les ratios TAPSE/PAPs ont été dichotomisés selon les médianes respectives (ratio initial, après 1^{ère} ligne de traitement et après la séquence de traitement complète). Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et les différences entre les groupes ont été testées par un test de log-rank. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

3 RESULTATS

3.1 Description de la population à l'inclusion

3.1.1 Population incluse

Durant la période d'inclusion s'étendant du 02 mai 1995 au 31 décembre 2022, 231 patients ont été classés comme ayant une HTP-TEC.

Un patient a été exclu en raison de l'absence d'HTP, 4 patients ont été exclus en raison d'une HTP d'étiologie mixte. 8 patients ont été exclus car ils présentaient une HTP non thromboembolique chronique. Ainsi 13 patients ont été retirés de la population cible, 218 patients ont donc été diagnostiqués atteints d'une HTP-TEC sur la période d'inclusion.

Sur les 218 patients atteints d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, 38 ont été exclus en raison de l'absence de TAPSE mesuré ou de l'absence d'estimation possible de la PAPs (soit par absence d'insuffisance tricuspide (IT) alignable, soit par absence de description de la veine cave inférieure).

La population incluse est donc de 180 patients. La *Figure 5* représente le flow chart de l'étude.

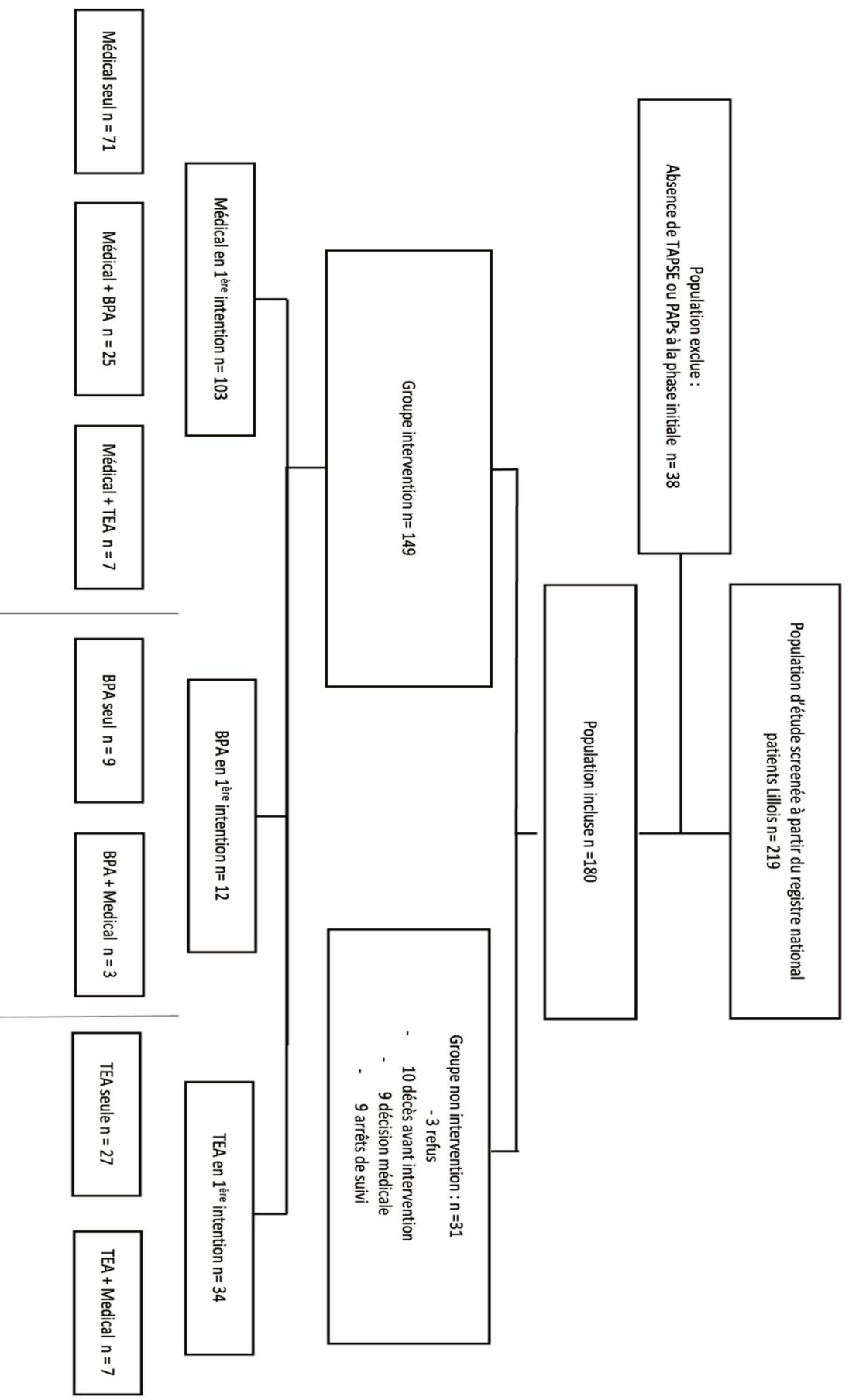


Figure 5 : Flow chart. BPA = Angioplastie pulmonaire, TEA = Thromboendartérectomie

3.1.2 Caractéristiques de base de la population

Les caractéristiques de la population ont été décrites dans le *Tableau 1*.

3.1.2.1 Cliniques

La population est majoritairement féminine avec 62,8% de femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 64,4 +/- 13,7 ans.

Parmi les antécédents notables on retrouve un antécédent d'embolie pulmonaire chez 64,4% des patients.

Le symptôme principal est la dyspnée avec 52,5% des patients ayant une dyspnée NYHA III ou IV et uniquement 2,2% des patients ayant une dyspnée NYHA I.

Les autres signes fonctionnels ou anomalies à l'examen clinique sont rares hormis la présence d'œdèmes des membres inférieurs chez 22,9% des patients.

Le test de marche de 6 minutes (T6M) est altéré à 287,0 +/- 148,7mètres.

3.1.2.2 Échocardiographiques

Le TAPSE moyen est conservé à 19,7 +/- 5,5mm, la PAPs moyenne estimée est élevée à 77,1 +/- 21,5mmHg soit un rapport TAPSE/PAPs moyen de 0,287 +/- 0,154mm/mmHg.

La surface de l'oreillette droite est dilatée à 25,4 +/- 8,4cm². L'onde S latérale est conservée à 10,9 +/- 3,0cm. On retrouve un épanchement péricardique chez seulement 14,4% des patients.

3.1.2.3 Hémodynamiques

Concernant les données invasives à l'inclusion : la POD est augmentée à 8,3 +/- 5,1mmHg, la PAPs est augmentée à 78,4 +/- 18,7mmHg, la PAPm est augmentée à

45,0 +/- 10,4mmHg, la PAPO est basse à 8,5 +/- 3,1mmHg, l'index cardiaque est faiblement altéré à 2,49 +/- 0,62L/min/m², les RVP sont augmentées à 9,0 +/- 4,4UW, la compliance artérielle pulmonaire est diminuée à 1,34 +/- 0,75 ml/mmHg enfin la SVO2 est à 60,0 +/- 9,1%.

3.1.2.4 Biologiques

Le BNP est augmenté à 353 +/- 457ng/L, la créatininémie est normale à 90,5 +/- 39,7umol/L.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Population totale n= 180
Caractéristiques démographiques et cliniques	
Age, années	64,4 ± 13,7
Homme, n (%)	67 (37,2)
Antécédent d'EP, n (%)	116 (64,4)
Splénectomie, n (%)	12 (6,7)
NYHA, n (%)	
I	4 (2,2)
II	81 (45,3)
III	84 (46,9)
IV	10 (5,6)
Douleur thoracique, n (%)	9 (5)
Syncope, n (%)	8 (4,5)
Cyanose, n (%)	7 (3,9)
Hépatomégalie, n (%)	8 (4,5)
Turgescence jugulaire, n (%)	28 (15,6)
Reflux hépato-jugulaire, n (%)	24 (13,4)
Œdèmes des membres inférieurs, n (%)	41 (22,9)
Ascite, n (%)	4 (2,2)
IMC kg/m ²	26,6 ± 6,3
T6M, m	287,0 ± 148,7
Paramètres échocardiographiques	
Gradient OD/VD, mmHg	70,5 ± 19,9
TAPSE, mm	19,7 ± 5,5
POD, mmHg	6,6 ± 4,7
PAPs, mmHg	77,1 ± 21,5
TAPSE/PAPs mm/mmHg	0,287 ± 0,154
SOD, cm ²	25,4 ± 8,4
Onde S, cm/s	10,9 ± 3,0
Épanchement péricardique, n (%)	26 (14,4)
Paramètres hémodynamiques	
POD, mmHg	8,3 ± 5,1
PAPs, mmHg	78,4 ± 18,7
PAPd, mmHg	25,3 ± 8,1
PAPm, mmHg	45,0 ± 10,4
PAPO, mmHg	8,5 ± 3,1
Débit cardiaque, L/min	4,51 ± 1,25
Index cardiaque, L/min/m ²	2,49 ± 0,62
Compliance artérielle pulmonaire ml/mmHg	1,34 ± 0,75
RVP, UW	9,0 ± 4,4
SVO ₂ , %	60,0 ± 9,1
Paramètres biologiques	
BNP, ng/L	353 ± 457
Créatininémie, umol/L	90,5 ± 39,7

3.1.3 Interactions du rapport TAPSE/PAPs avec les données hémodynamiques à l'inclusion

Nous avons voulu évaluer la corrélation entre le rapport TAPSE/PAPs et les mesures hémodynamiques invasives notamment celles qui composent la post charge ventriculaire droite à savoir les RVP et la compliance pulmonaire.

L'ensemble des mesures de débit cardiaque, index cardiaque, RVP et compliance pulmonaire sont toutes significativement corrélées au rapport TAPSE/PAPs ($p < 0,0001$).

Concernant le débit et l'index cardiaque il existe une corrélation significative mais celle-ci reste faible avec un coefficient de corrélation de 0,16 pour le premier et 0,15 pour le second.

Concernant les RVP la corrélation, représentée *Figure 6*, est meilleure avec un coefficient de corrélation à 0,36. Même observation pour la compliance pulmonaire avec un coefficient de corrélation à 0,42 (*Figure 7*).

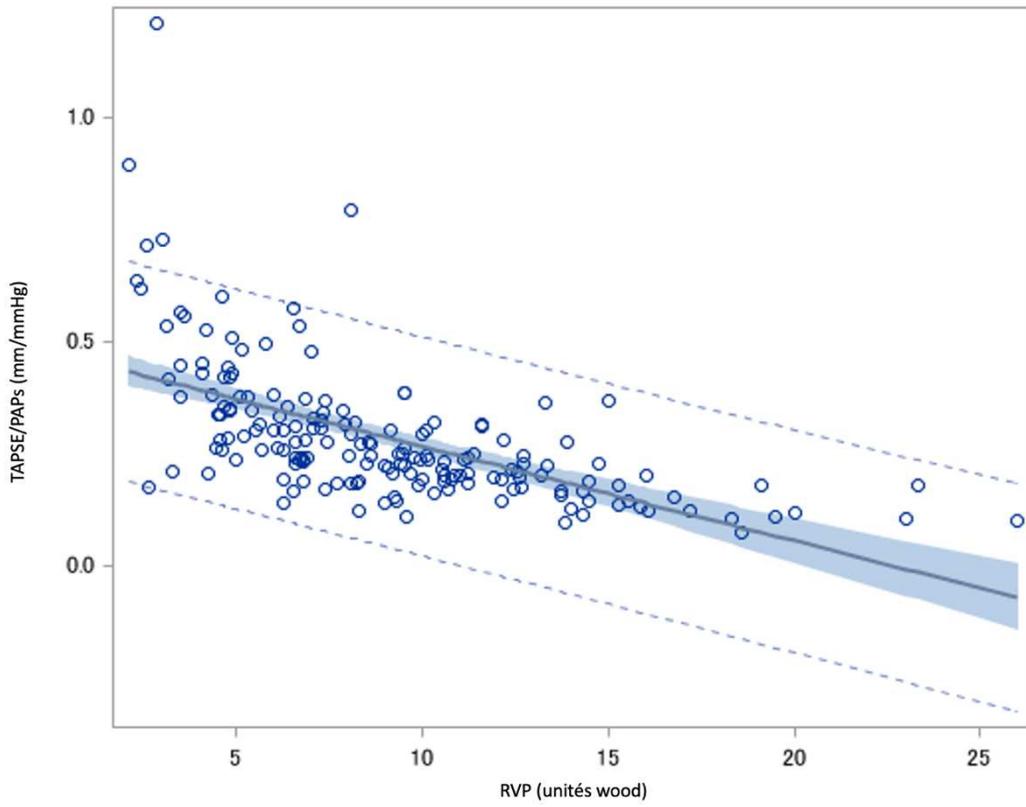


Figure 6 : Corrélation TAPSE/PAPs et RVP

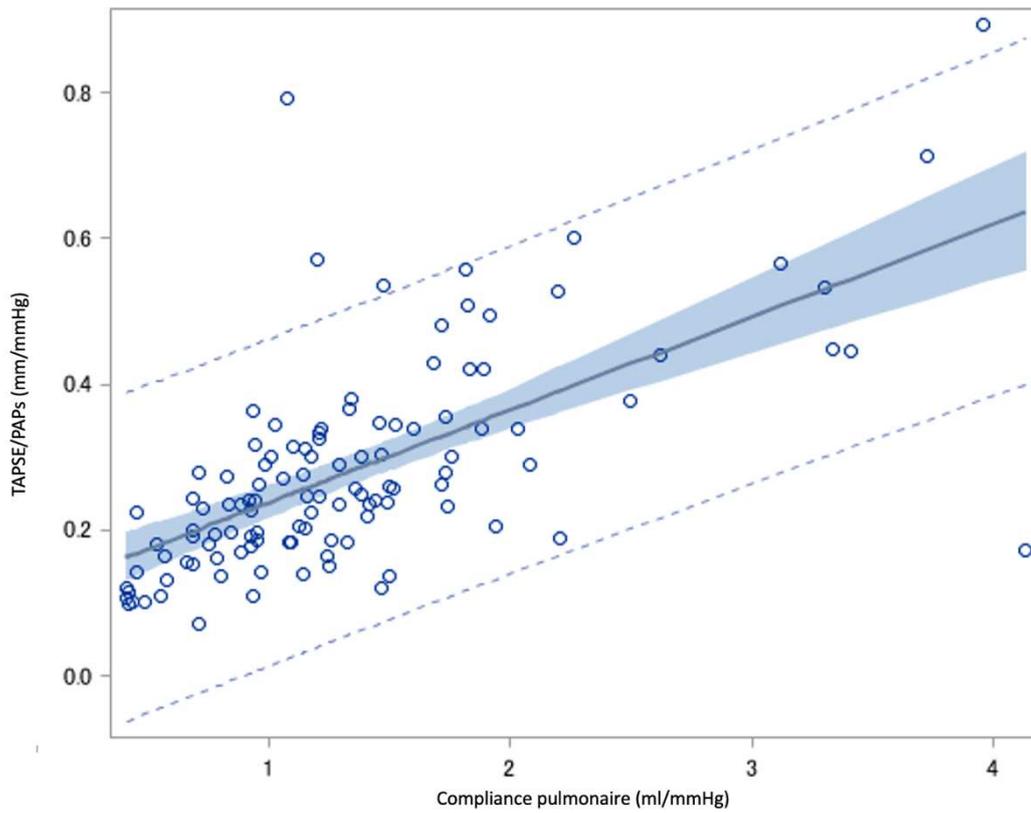


Figure 7 : Corrélation TAPSE/PAPs et compliance pulmonaire

3.2 Description du traitement de la population

3.2.1 Traitement de 1^{ère} intention

Les *Figures 8 et 9* représentent la répartition des effectifs selon la prise en charge.

149 patients ont bénéficié d'une intervention soit 83% des patients. Parmi eux

103 patients ont reçu un traitement médical en première intention soit 57% des patients (69% des patients ayant eu une intervention).

12 ont bénéficié d'une angioplastie au ballon soit 7% de la population (8% des patients ayant eu une intervention).

34 patients ont été traité par thromboendartériectomie pulmonaire soit 19% des patients (23% des patients ayant eu une intervention).

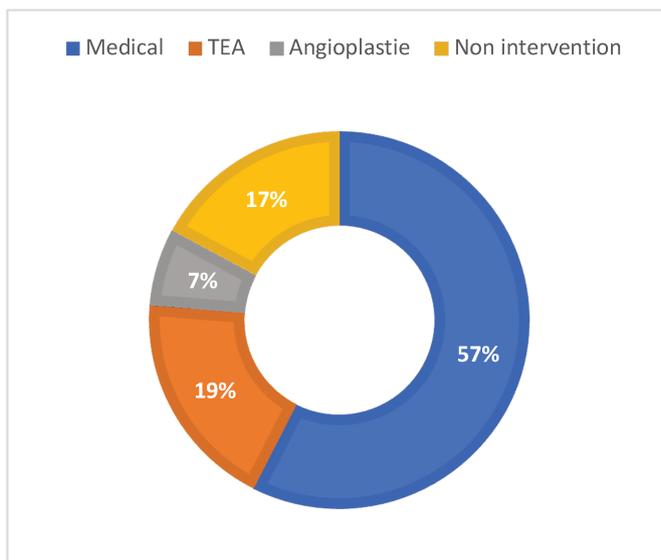


Figure 8 : Répartition des effectifs de la population de l'étude (n=180) selon prise en charge.

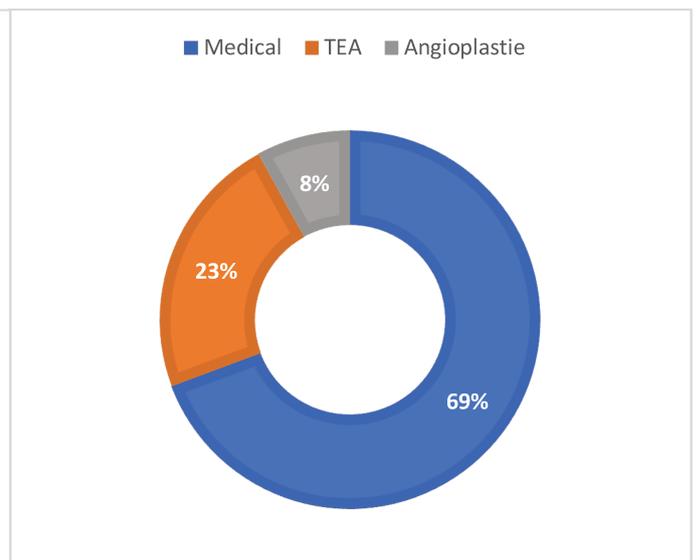


Figure 9 : Répartition des effectifs de la population ayant eu une intervention (n=148) selon traitement de première intention.

31 patients (soit 17% des patients) n'ont pas bénéficié d'intervention. En effet 10 d'entre eux sont décédés avant intervention. 9 ont stoppé leur suivi. 3 ont refusé la prise en charge proposée. 9 patients n'ont pas été traités pour raison médicale (3 en attente de décision thérapeutique, 6 en abstention thérapeutique car considérés asymptomatiques avec des niveaux de pressions modérément élevées).

3.2.2 Traitement final

Parmi les patients certains ont bénéficié d'une prise en charge par thérapie multimodale c'est-à-dire associant plusieurs modalités de traitement. Ils sont représentés dans la *Figure 10*.

Parmi les 103 patients du groupe médical de première intention 71 ont uniquement reçu un traitement médical, 25 ont bénéficié dans un second temps d'angioplasties pulmonaires et 7 d'une thromboendarterectomie.

Parmi les 34 patients du groupe chirurgie de première intention 7 ont bénéficié secondairement d'un traitement médical.

Parmi les 12 patients du groupe angioplastie pulmonaire de première intention 3 ont bénéficié secondairement d'un traitement médical.

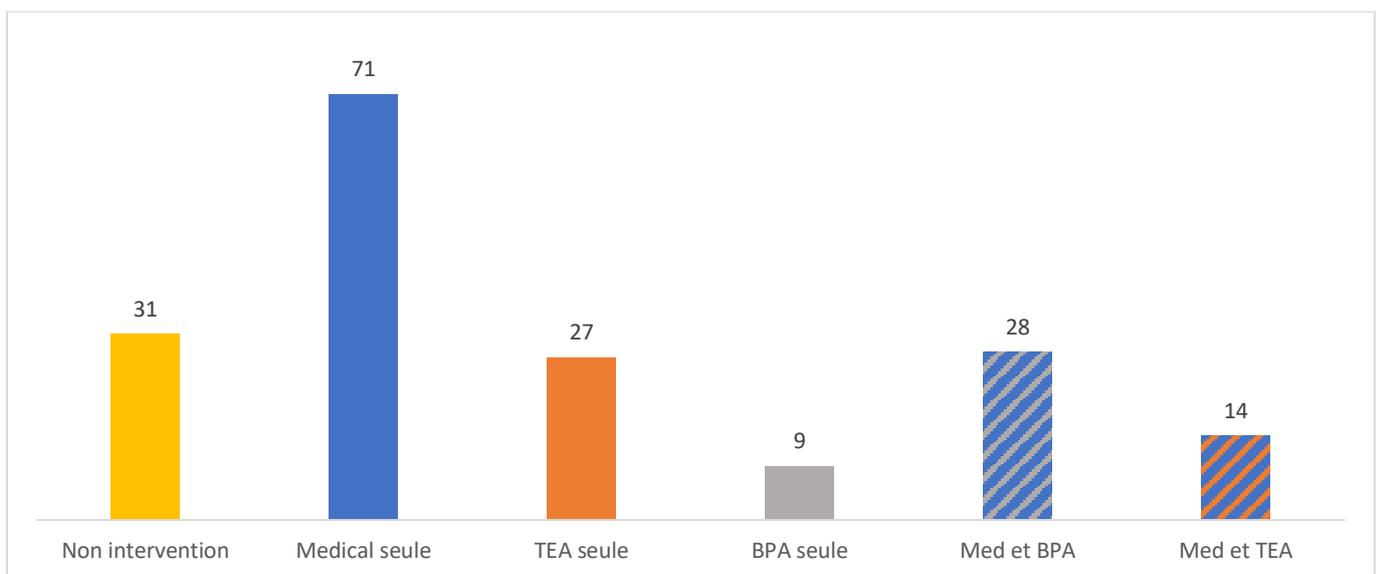


Figure 10 : Effectifs de la population à l'inclusion (n=180) selon traitement total reçu

3.3 Association des caractéristiques de base de la population avec la 1^{ère} ligne de traitement

Nous avons comparé les caractéristiques à l'inclusion avant intervention des différents sous-groupes de population en fonction de la première intervention qui sera réalisée : aucune intervention (groupe 0), traitement médical (groupe 1), traitement chirurgical

(groupe 2) ou angioplastie au ballon (groupe 3). Les *Tableaux 2 et 3* présentent les principaux résultats.

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion des différents sous-groupes en fonction du traitement de première intention

	Gr 0 non-intervention n = 31	Gr 1 traitement médical n = 103	Gr 2 TEA n = 34	Gr 3 BPA n = 12	p
T6M, m	337,3 ± 146,3	257,0 ± 142,2	315,3 ± 169,4	327,5 ± 87,8	0,02
PAPm, mmHg	38,5 ± 9,1	48,7 ± 9,7	42,5 ± 9,5	37,6 ± 7,6	0,0001
Index cardiaque, L/min/m ²	2,78 ± 0,58	2,33 ± 0,59	2,65 ± 0,58	2,70 ± 0,64	0,0005
Compliance artérielle pulmonaire ml/mmHg	1,80 ± 0,94	1,05 ± 0,53	1,50 ± 0,74	1,60 ± 0,66	< 0,0001
RVP, UW	6,3 ± 3,0	10,7 ± 4 ;4	7,3 ± 3,6	6,4 ± 2,2	< 0,0001
BNP, ng/L	241 ± 300	448 ± 515	263 ± 412	122 ± 147	0,03

3.3.1 Données cliniques et biologiques

A l'inclusion il n'a pas de différence significative entre les sous-groupes concernant l'âge, le sexe ou l'échelle de NYHA.

Des différences significatives existent en revanche concernant le taux plasmatique de BNP plus haut dans le groupe traitement médical de première intention. (*Figure 11*).

Le T6M est également significativement plus altéré dans ce même groupe.

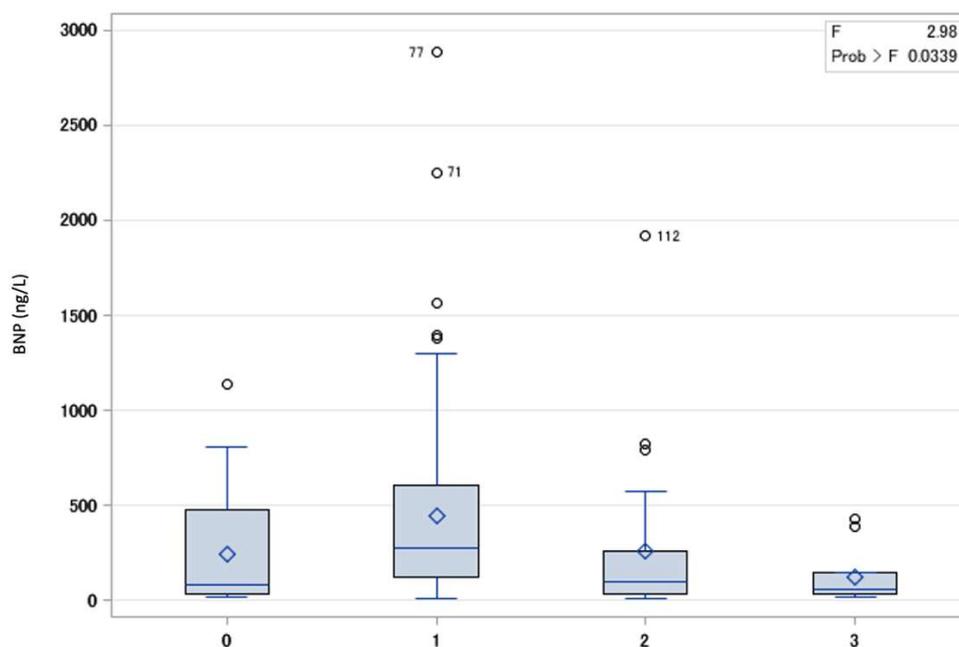


Figure 11 : Box plot analyse du taux plasmatique de BNP à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention. 0 aucune intervention, 1 traitement médical, 2 traitement chirurgical, 3 angioplastie au ballon.

3.3.2 Données hémodynamiques

Concernant les données hémodynamiques à l'inclusion on note plusieurs différences significatives en effet la PAPm, et les RVP sont plus élevées dans le groupe traitement médical de première intention. Au contraire l'index cardiaque et la compliance pulmonaire sont plus bas dans ce même groupe. Ces résultats sont présentés dans les *Figures 12-15* sous forme de box plot.

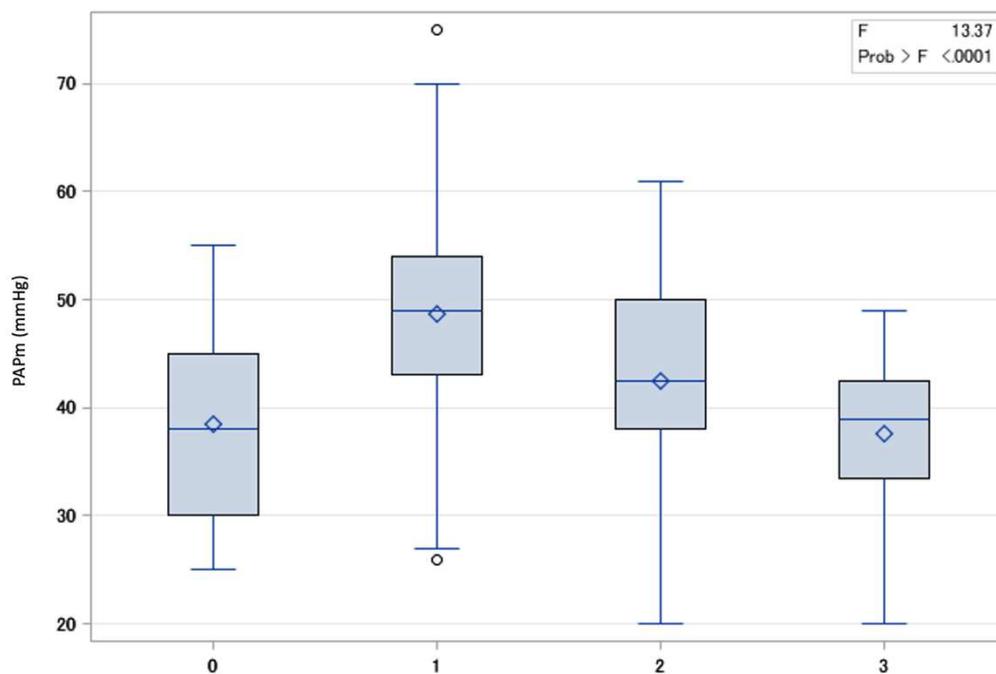


Figure 12 : Box plot analyse de la PAPm à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention. 0 aucune intervention, 1 traitement médical, 2 traitement chirurgical, 3 angioplastie au ballon

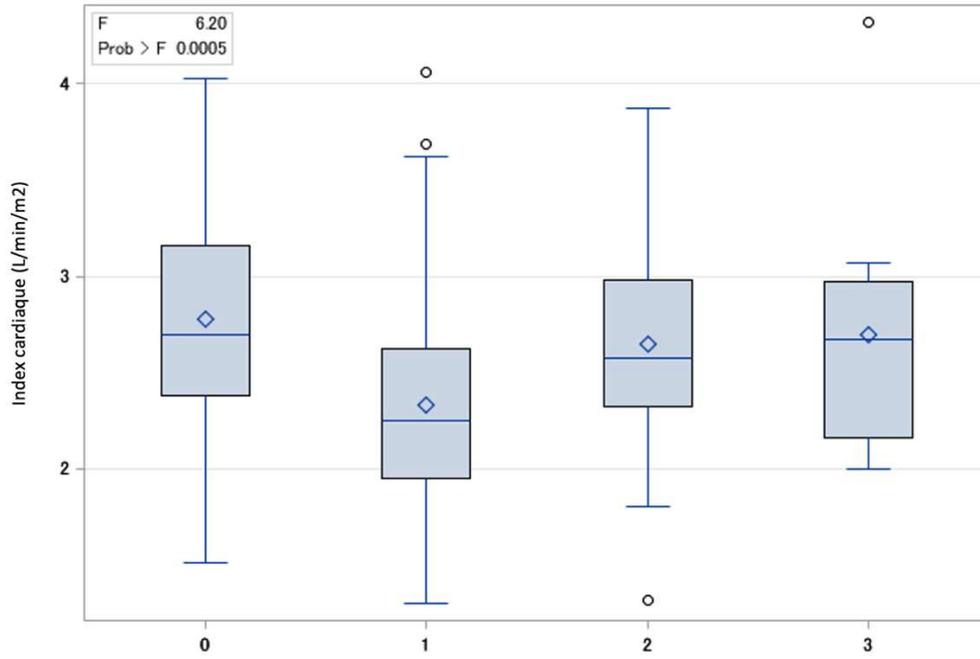


Figure 13 : Box plot analyse de l'index cardiaque à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention

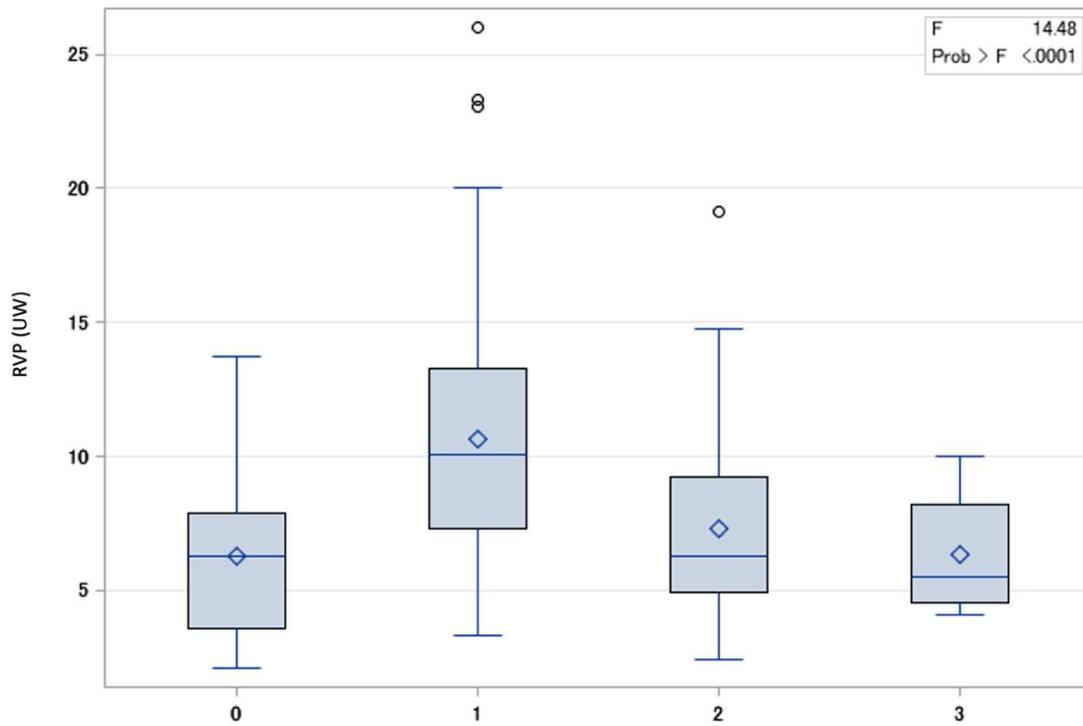


Figure 14 : Box plot analyse des RVP à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention.

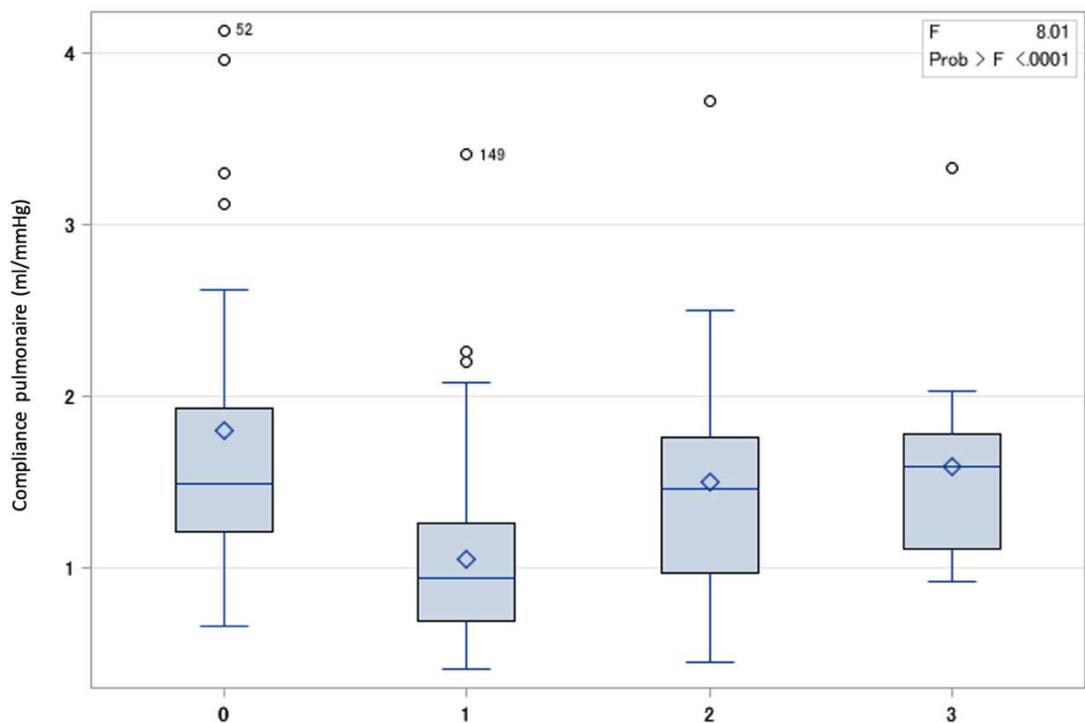


Figure 15 : Box plot analyse de la compliance pulmonaire à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention

3.3.3 Rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion

Il existe une différence significative entre les sous-groupes avant intervention avec un rapport plus altéré dans le groupe destiné en premier intention au traitement médical.

Tableau 3 et Figure 16

Tableau 3 : TAPSE/PAPs à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention.

	Groupe non-intervention n = 31	Groupe traitement médical n = 103	Groupe TEA n = 34	Groupe BPA n = 12	p
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	0,384 ± 0,232	0,251 ± 0,120	0,302 ± 0,137	0,308 ± 0,232	0,0002

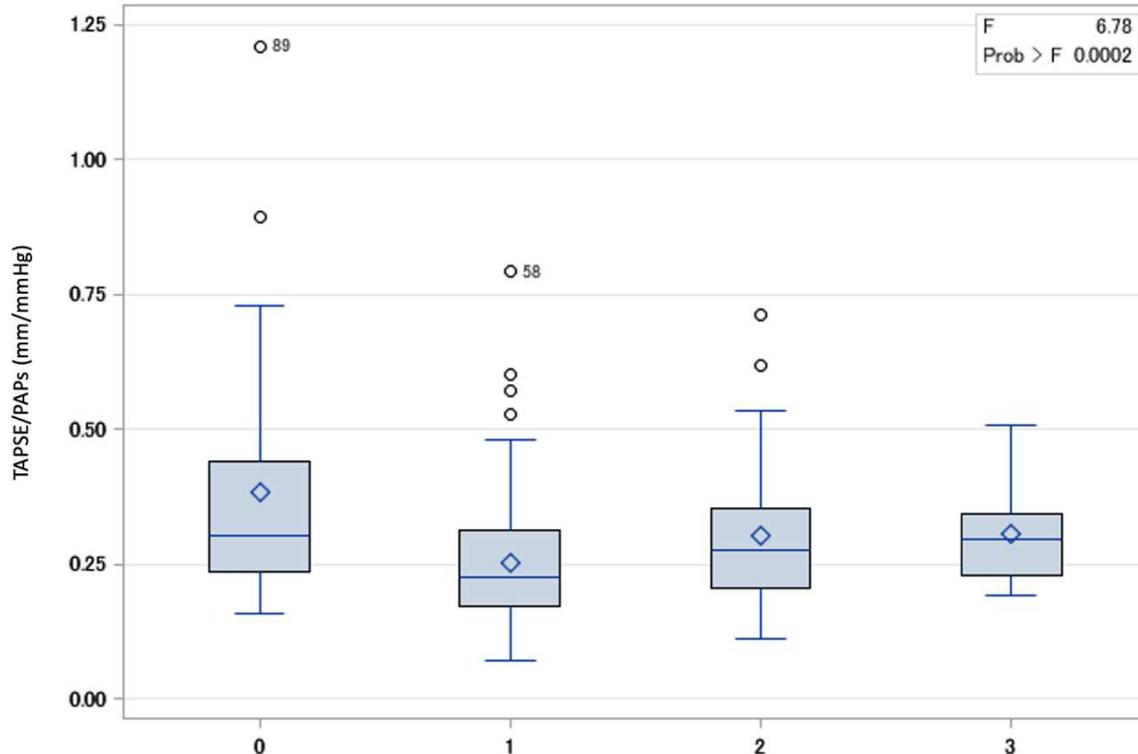


Figure 16 : Box plot analyse du rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion en fonction des sous-groupes définis par les traitements de première intention. 0 aucune intervention, 1 traitement médical, 2 traitement chirurgical, 3 angioplastie au ballon

3.4 Variation du rapport TAPSE/PAPs sous traitement

3.4.1 Description du rapport TAPSE/PAPs au cours de la prise en charge.

Nous avons suivi l'évolution du rapport TAPSE/PAPs sous traitement, ainsi trois rapports complémentaires ont été collectés, le rapport TAPSE/PAPs 1, le rapport TAPSE/PAPs 2 et le rapport TAPSE/PAPs final.

Le rapport TAPSE/PAPs 1 correspond au rapport calculé après première ligne de traitement avec 116 rapports intermédiaires disponibles

Le rapport TAPSE/PAPs 2 correspond au rapport calculé après deuxième ligne de traitement si celle-ci existe avec 28 rapports disponibles

Le rapport TAPSE/PAPs final correspond au rapport calculé après l'ensemble des traitements reçus. Ainsi pour les patients ayant eu un seul traitement il correspond au rapport TAPSE/PAPs 1, sinon pour les patients ayant bénéficiés d'une prise en charge

dite multimodale il s'agit du rapport calculé après tous les traitements reçus. Au total 103 rapports finaux sont disponibles.

A noter que dans le groupe 0 non-intervention on déplore un grand nombre de perte de donnée avec uniquement 2 rapports complémentaires disponibles

Comme représenté dans la *Figure 17* le rapport TAPSE/PAPs moyen augmente après chaque intervention et il est le plus haut après la deuxième intervention ($0,465 \pm 0,171$ mm/mmHg) correspondant aux patients ayant bénéficiés d'une prise en charge multimodale.

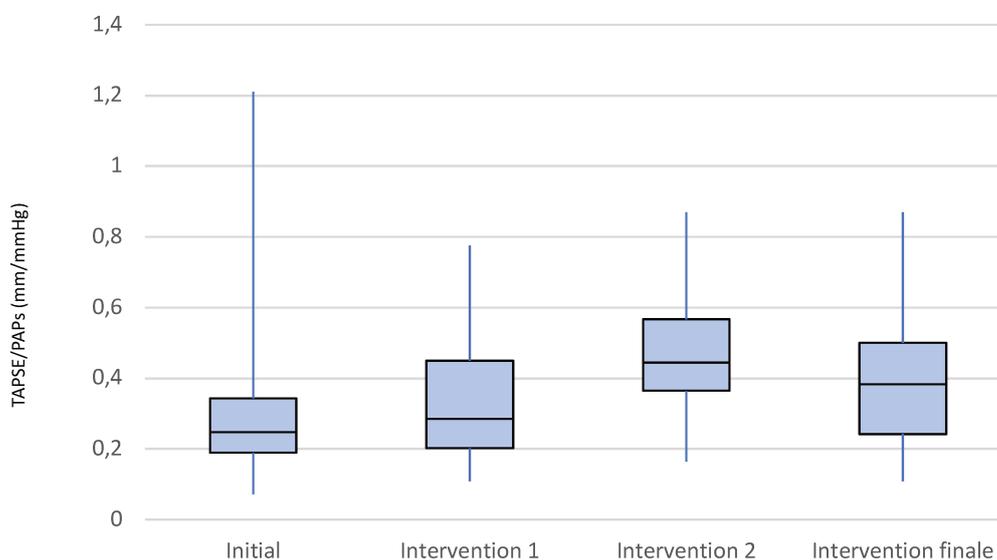


Figure 17 : Box plot représentant l'évolution du rapport TAPSE/PAPs dans la population totale (n=180) tous groupes confondus à la phase initiale, après 1^{ère} et 2^{ème} intervention puis intervention finale

3.4.2 Effet du traitement initial sur la 1^{ère} réévaluation du rapport TAPSE/PAPs

Les ratios sont significativement différents selon les sous-groupes avec un ratio plus bas dans le groupe médical malgré le traitement reçu. (*Tableau 4*)

Tableau 4 : TAPSE/PAPs après première réévaluation

	Gr 0 Non-intervention n = 31	Gr 1 Traitement médical n = 103	Gr 2 TEA n = 34	Gr 3 BPA n = 12	
TAPSE/PAPs après 1er traitement (mm/mmHg)	0,199 ± 0,018	0,298 ± 0,135	0,405 ± 0,178	0,578 ± 0,135	p < 0,0001

3.4.3 Effet du traitement total sur le rapport TAPSE/PAPs final

Le rapport TAPSE/PAPs après intervention finale est en moyenne le plus élevé dans le groupe BPA seule suivi du traitement combiné incluant BPA et traitement médicamenteux, puis le traitement par TEA seule et combiné avec le traitement médicamenteux. Enfin le rapport moyen dans le groupe traitement médicamenteux seul reste le plus faible. (Figure 18 et Tableau 5)

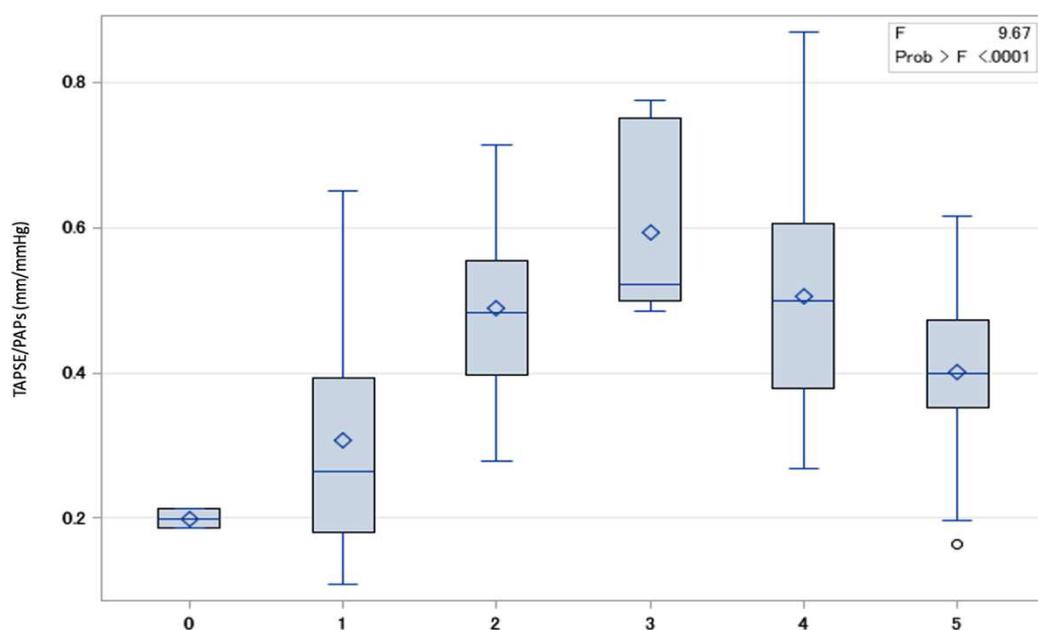


Figure 18 : Box plot analyse du rapport TAPSE/PAPs final en fonction du traitement final reçu. Les chiffres représentent les traitements reçus. 0 aucune intervention, 1 traitement médical seul, 2 traitement chirurgical seul, 3 angioplastie au ballon seule, 4 traitement combiné angioplastie et médicamenteux, 5 traitement combiné chirurgical et médicamenteux.

Tableau 5 : TAPSE/PAPs après traitement final

	Non intervention n = 31	Traitement médical seul n = 71	TEA seule n = 27	BPA seule n = 9	Combiné médicament et BPA n = 28	Combiné médicament et TEA n = 14	
TAPSE/PAPs après traitement final (mm/mmHg)	0,199 ± 0,018	0,307 ± 0,142	0,489 ± 0,139	0,593 ± 0,133	0,505 ± 0,182	0,401 ± 0,155	p < 0,0001

3.5 Analyse de survie

3.5.1 Données générales de survie / selon traitement

La durée de suivi moyenne est de 2324 ± 1799 soit $6,4 \pm 4,9$ ans, avec une médiane à 2065 jours [739 – 3381].

Durant la période de suivi 71 patients sont décédés soit 39,2% des patients. 41% des patients sont décédés durant le suivi dans le groupe traitement médical de première intention, 17% dans le groupe TEA, 24% dans le groupe BPA, 58% dans le groupe non-intervention.

La survie selon les sous-groupes de traitement de première intention est statistiquement différente avec une mortalité plus importante dans le groupe non-intervention et traitement médical. (Figure 19)

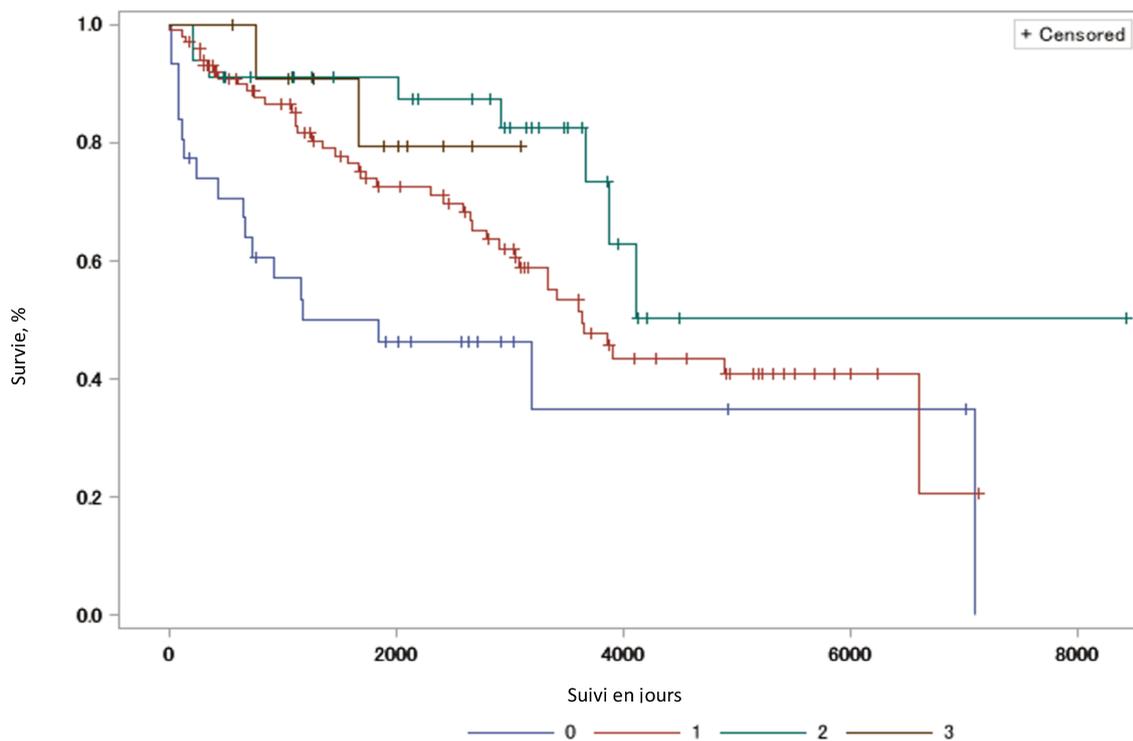


Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon sous-groupe de traitement de première intention. 0 aucune intervention, 1 traitement médical seul, 2 traitement chirurgical, 3 angioplastie au ballon.

La survie selon les sous-groupes de traitement final est également statistiquement différente avec une mortalité plus importante dans le groupe traitement médical seul.

(Figure 20)

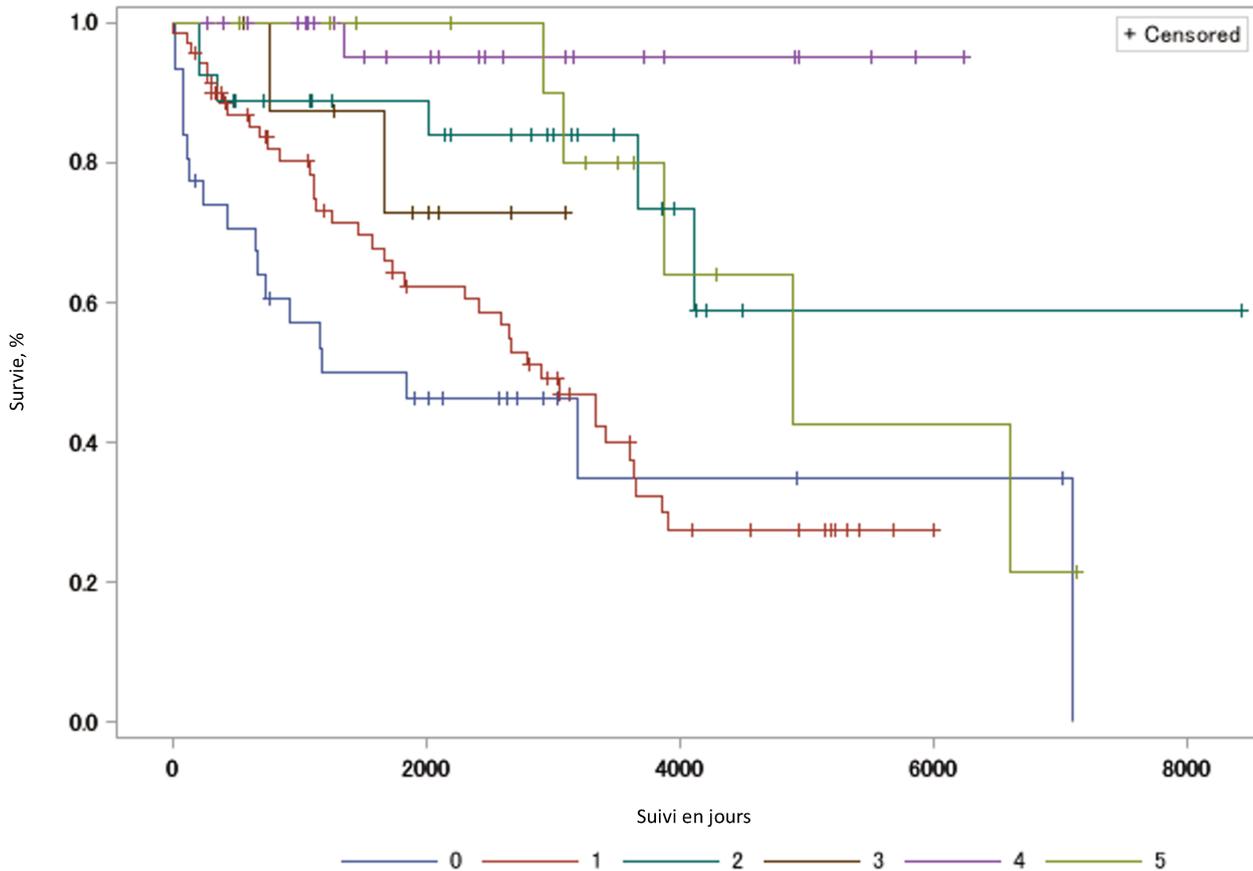


Figure 20 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon sous-groupe de traitement final. 0 aucune intervention, 1 traitement médical seul, 2 traitement chirurgical, 3 angioplastie au ballon, 4 traitement combiné angioplastie et médicamenteux, 5 traitement combiné chirurgical et médicamenteux.

3.5.2 Association du rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion avec la survie

Le rapport TAPSE/PAPs initial à l'inclusion n'est pas associé à la survie (Log Rank $p = 0,17$). Il n'est pas non également retrouvé de différence significative en fonction de la médiane du rapport TAPSE/PAPs initial (Figure 21).

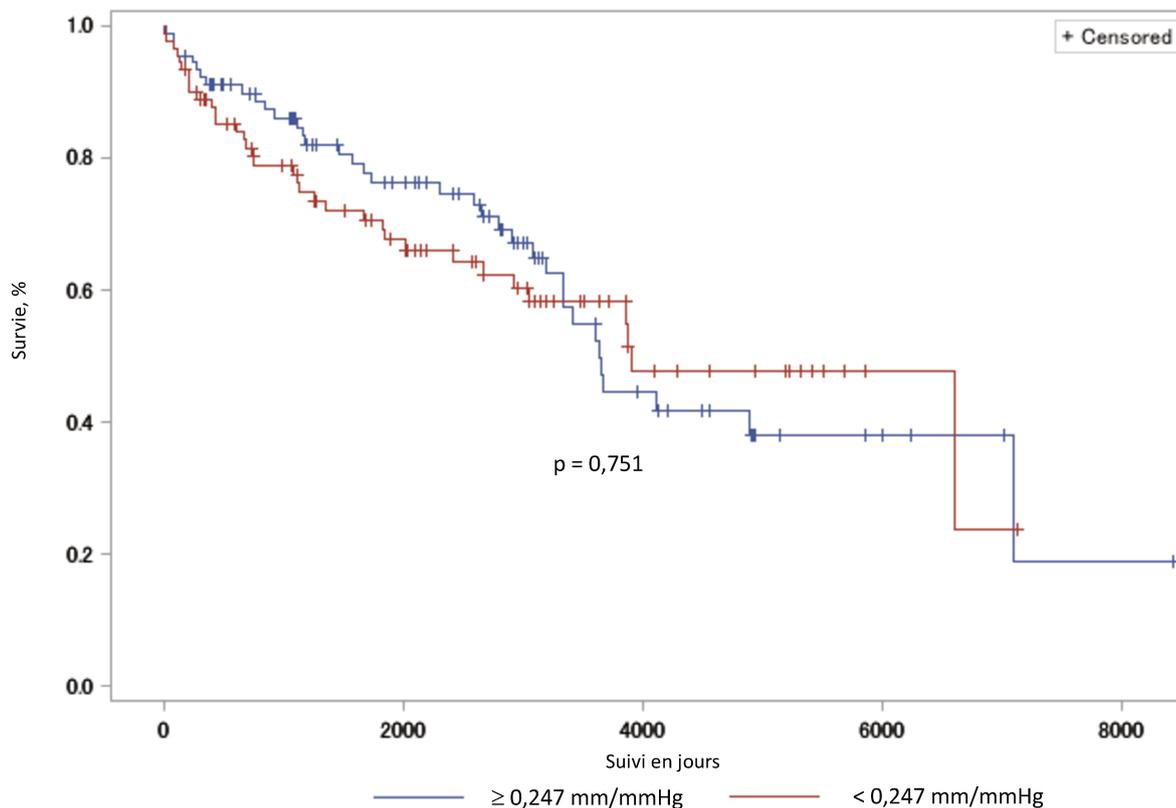


Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon la médiane du ratio TAPSE/PAPs à l'inclusion

3.5.3 Association du rapport TAPSE/PAPs après 1ère ligne de traitement avec la survie.

Le rapport TAPSE/PAPs après première ligne de traitement n'est pas associé à la survie (Log Rank $p = 0,20$). Il n'est pas non également retrouvé de différence significative en fonction de la médiane du rapport TAPSE/PAPs après première réévaluation (Figure 22).

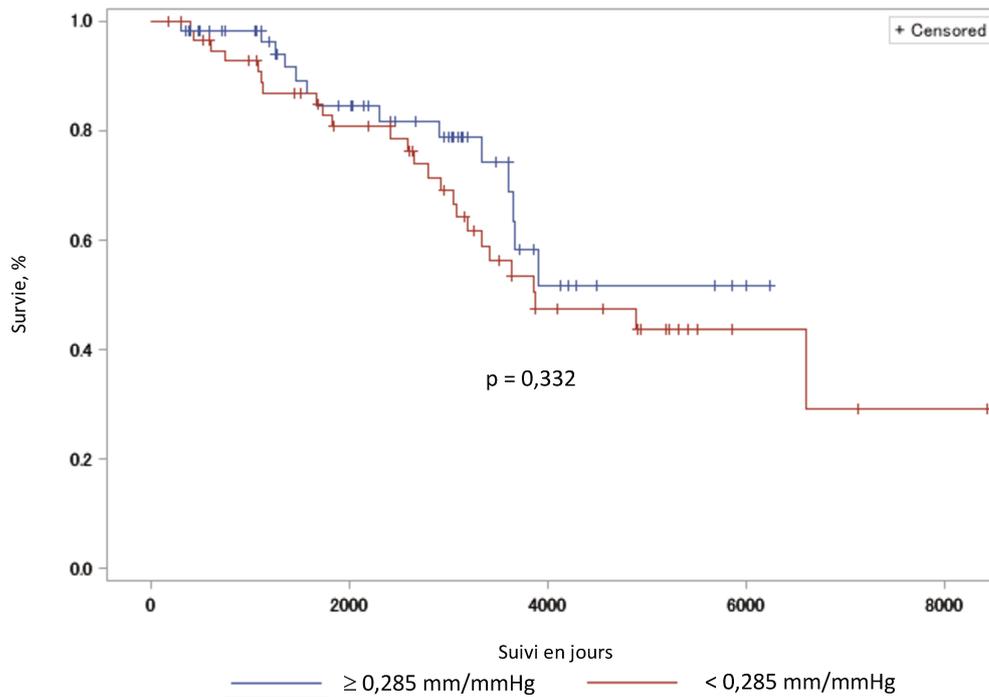


Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon la médiane du ratio TAPSE/PAPs après première réévaluation

3.5.4 Association du rapport TAPSE/PAPs final avec la survie

Le rapport TAPSE/PAPs final au terme de traitement est associé à la survie (log rank $p = 0,0004$). Ainsi les patients vivants ont un rapport final significativement plus haut que les patients décédés ($p < 0,0001$) (Figure 23).

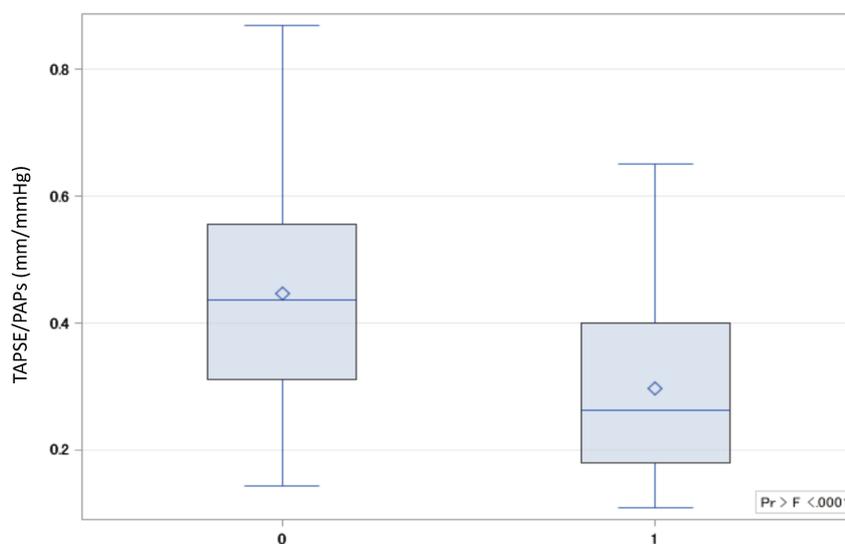


Figure 23 : Box plot analyse du rapport TAPSE/PAPs final selon le statut (0 patient vivant, 1 patient décédé)

Si on analyse la survie selon la médiane du rapport TAPSE/PAPs après l'ensemble des traitements, *Figure 24*, le groupe avec un rapport final inférieur à 0,383mm/mmHg décède de façon significativement plus importante par rapport au patient avec un rapport final supérieur à ce seuil.

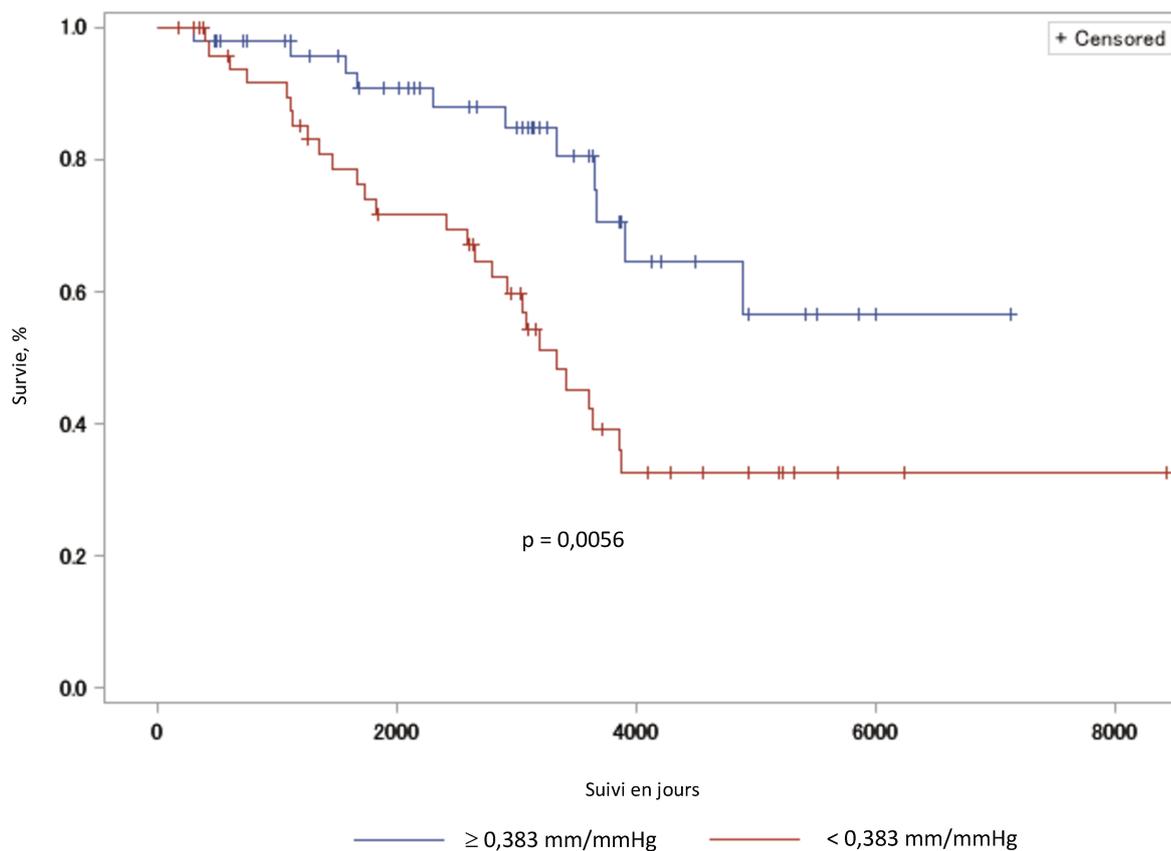


Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon la médiane du ratio TAPSE/PAPs après l'ensemble des traitements.

4 Discussion

Notre étude rétrospective monocentrique de 180 patients atteints d'HTP-TEC est à ce jour la plus grande étude évaluant l'évolution du rapport TAPSE/PAPs selon traitement comme marqueur pronostique de la survie à long terme. Elle s'intègre dans une littérature scientifique encore pauvre mais grandissante que ce soit dans l'HTP mais également dans l'insuffisance cardiaque (87,88) et les valvulopathies. (89–92)

En effet, seules trois études dans le domaine de l'HTP évaluent la pertinence du rapport TAPSE/PAPs comme marqueur pronostique sur des critères de mortalité ou de morbi-mortalité.

Dans notre étude, le rapport TAPSE/PAPs au diagnostic n'est pas associé à la survie. En revanche ce rapport TAPSE/PAPs final au terme du traitement complet est associé de manière significative à la survie (log rank $p = 0,0004$). Si l'on analyse la survie selon la médiane de ce rapport soit 0,383 mm/mmHg les patients avec un rapport supérieur à cette médiane décèdent moins que ceux avec un rapport inférieur à ce seuil.

On met également en évidence une corrélation significative entre le rapport TAPSE/PAPs et les mesures hémodynamiques notamment de RVP et de compliance pulmonaire.

Dans cette étude, on met en évidence que le rapport TAPSE/PAPs est corrélé de façon significative aux mesures hémodynamiques notamment de RVP et de compliance pulmonaire.

On peut comparer notre population d'étude au registre international CTEPH Registry (31) nos populations semblent comparable en terme d'âge, de sexe, d'antécédent d'EP et de paramètres hémodynamiques d'index cardiaque de PAPm et de RVP. La principale différence réside dans le traitement proposé aux patients. En effet, si on

reprend la population européenne de l'étude près de 72% des patients sont jugés opérables, 14% inopérables accessibles en BPA et 14% inopérables non accessibles à une BPA. Au Japon, la majorité de patients est jugé inopérable mais accessible à une BPA. Notre population a très majoritairement (69%) été en premier lieu traitée par traitement médical, 23% de la population a été traitée par TEA et seulement 8% par BPA.

On peut s'interroger sur cette différence de population.

Premièrement, la BPA est une technique récente dont les équipes Japonaises sont pionnières et dont l'accessibilité en France est restreinte avec uniquement deux centres réalisant cette thérapie actuellement. On peut supposer que ce traitement n'était pas encore suffisamment développé en France dans le centre du Kremlin Bicêtre à Paris où le CHRU de Lille adresse actuellement ses patients pour cette technique interventionnelle. En effet, dans notre étude la première BPA réalisée chez un patient Lillois date de 2014, et 75 patients soit 41% d'entre eux ont été diagnostiqués et traités avant 2012, date approximative à partir de laquelle la technique a été débutée en France.

Deuxièmement, la technique de TEA qui est la plus ancienne n'a cessé de se perfectionner et des patients considérés comme inopérables ou avec des lésions inaccessibles auparavant le sont probablement de nos jours. Ainsi dans notre étude seuls 2 patients ont bénéficié d'une TEA avant 2010 (en 2000 et 2005) sur les 34 patients composant ce groupe soit 6%.

Concernant les patients ayant eu pour seul traitement les médicaments 46% d'entre eux ont été traités avant 2012 soit avant le développement ou le perfectionnement de ces techniques. La majorité de nos patients a été traité en première intention par médicament ce qui peut s'expliquer par le fait qu'à l'inclusion ces patients sont les plus

graves avec des marqueurs de gravité (T6M, index cardiaque, BNP) et de pression (PAPm, RVP, Compliance pulmonaire) différents de manière significative entre les sous-groupes. Ils sont donc parfois jugés inopérables ou prétraités par médicament en préparation d'une thérapie invasive par TEA ou BPA.

Enfin 42 patients soit 28% des patients ayant eu une intervention ont bénéficié d'une thérapie dite multimodale que l'on peut expliquer soit par la présence de différents niveaux d'obstruction artérielle, soit par la présence d'une microvasculopathie associée à une obstruction artérielle plus proximale justifiant les différentes modalités de traitements qui sont complémentaires.

Si l'on se compare à la seule étude évaluant le rapport TAPSE/PAPs dans l'HTP-TEC (93) nos populations restent assez comparables sauf sur quelques points. Premièrement, notre population est plus âgée de 10 ans en moyenne avec des niveaux de pression légèrement moindre. Ensuite nos patients semblent plus graves avec un T6M, un index cardiaque et un taux de NTproBNP plus élevés. En termes de traitement les patients de l'étude chinoise sont majoritairement traités par BPA. On peut supposer soit par meilleure disponibilité et expérience de la technique permettant de traiter des lésions plus distales, soit parce que la localisation de l'obstruction artérielle chez les patients y était plus favorable.

De façon significative dans notre étude le rapport TAPSE/PAPs est corrélé aux mesures hémodynamiques.

Cependant la corrélation dans notre étude est mauvaise 0,15 notamment avec le débit et l'index cardiaque, ce résultat est similaire avec l'étude de Duan et Al. retrouvant une corrélation significative mais un coefficient de corrélation à 0,33. (93)

On pourrait expliquer cela par le fait que le TAPSE/PAPs explore le couplage VA droit qui physiopathologiquement s'altère avant que le débit cardiaque ne soit altéré. (17,66) Il apparaît donc cohérent que les deux mesures soient corrélées mais que l'on peut observer un rapport TAPSE/PAPs altéré sans pour autant avoir un index cardiaque altéré. C'est ce que l'on constate dans notre étude avec à l'inclusion un index cardiaque préservé à 2,49L/min/m² et un rapport TAPSE/PAPs à 0,287mm/mmHg considéré comme un couplage VA droit altéré si l'on prend comme seuil inférieur 0,31mm/mmHg utilisé dans l'étude de Tello et Al.(94)

Concernant les RVP et la compliance pulmonaire, deux paramètres composant la post charge ventriculaire droite, la corrélation avec le rapport TAPSE/PAPs est meilleure mais reste cependant très modeste.

Pour rappel, la post charge ventriculaire droite est composée de trois éléments selon le modèle de Windkessel (95): la résistance, la compliance et l'impédance.

La résistance : Les RVP sont déterminées en majeure partie par les petites artérioles distales puisqu'elles dépendent essentiellement du rayon de l'artère. Cette mesure est communément utilisée pour décrire la post charge ventriculaire droite totale mais ne représente que 75% de cette post charge et ne prend pas en compte le caractère pulsatile du débit cardiaque. (96)

La compliance pulmonaire décrit la composante pulsatile de la post charge qui en représente 25%. Elle traduit la capacité passive de distension artérielle pour faire face au flux pulsatile en systole ventriculaire et permettre un débit continu au poumon durant tout le cycle cardiaque. (97)

Dans l'HTP-TEC les RVP sont un puissant marqueur indépendant de mortalité chez les patients traités médicalement (98) et en post TEA. (99,100)

Plusieurs études ont essayé d'évaluer de manière non invasive les RVP notamment dans l'HTP-TEC, différentes mesures échocardiographiques étaient proposées. La mesure non invasive la plus corrélée aux RVP est le rapport Gradient OD/VD sur le

débit pulmonaire : $\frac{\text{Gradient OD/VD}}{\text{ITV sous pulmonaire}}$ (101)

Concernant la compliance artérielle pulmonaire c'est un marqueur fort de surmortalité dans l'HTAP avec pour chaque diminution de 1 unité (ml/mmHg) de la compliance artérielle pulmonaire une augmentation de 17 fois le risque de décès. (97)

Peu d'études ont évalué la mesure non invasive de la compliance pulmonaire. Dans l'étude de Bhattacharya et Al. le rapport $\frac{\text{ITV sous pulmonaire}}{\text{PAPs}}$ a été corrélé de manière significative avec la mesure invasive chez des patients présentant une HTP d'étiologies multiples (102)

Dans le rapport TAPSE/PAPs, la PAPs utilisée seule comme estimation de la post charge ventriculaire droite ne permet ni d'estimer le débit cardiaque, ni d'intégrer la fréquence cardiaque et n'apparaît donc pas être le meilleur marqueur pour estimer à la fois des RVP et de la compliance artérielle pulmonaire, qui dépendent de tous ces paramètres. On comprend donc que le rapport TAPSE/PAPs a une corrélation uniquement très modeste avec ces mesures invasives.

On l'a vu précédemment les études évaluant de manière non invasive les RVP et la compliance artérielle pulmonaire utilisent le gradient OD/VD (associé ou non à la POD) avec l'ITV sous pulmonaire.

Le TAPSE quant à lui utilisé pour estimer la contractilité ventriculaire droite présente certes une bonne corrélation avec la fraction d'éjection ventriculaire droite et est pronostique dans l'HTAP (103–105) cependant à mesure que la dysfonction ventriculaire droite progresse le TAPSE diminue mais atteint une valeur minimale et

ne décroît plus. (106) Il est également dépendant de la précharge, parfois surestimé par la présence d'une IT sévère et dépendant de la fonction ventriculaire gauche.

Ainsi, on peut remettre en cause la pertinence de ce rapport comme la meilleure mesure non invasive pour estimer le couplage VA droit.

Dans l'étude princeps de Tello et al. (94) plusieurs autres paramètres échocardiographiques ont été étudiés mais n'étaient pas associés de manière significative au gold standard. Récemment une autre étude a permis de valider le rapport $\frac{\text{Strain global longitudinal ventriculaire droit}}{\text{PAPs}}$ comme estimation du couplage VA droit.

(107)

Néanmoins, même si l'estimation du couplage VA droit par le rapport TAPSE/PAPs peut être limitée notamment en cas d'atteinte ventriculaire droite très évoluée ou de chirurgie cardiaque (où d'autres paramètres sont éventuellement à développer) il reste un paramètre échographique rapide et simple de réalisation qui a prouvé son rôle pronostique dans différentes situations pathologiques.

L'intérêt du TAPSE/PAPs réside dans l'estimation non invasive du couplage ventriculo-artériel (VA) droit qui s'altère avant l'apparition d'une défaillance ventriculaire droite. Dans notre étude au moment du diagnostic de l'HTP-TEC, on remarque que les patients ont un couplage VA droit altéré si l'on retient la valeur seuil d'altération du couplage VA droit de 0,31mm/mmHg de l'étude de Tello et al. (94) Selon les données hémodynamiques et échocardiographiques, on intervient également avant la survenue d'une défaillance cardiaque droite comme en témoigne l'augmentation majeure de la post charge ventriculaire droite par augmentation importante des RVP et altération de la compliance pulmonaire avec cependant une fonction ventriculaire droite considérée comme préservée selon les paramètres d'index cardiaque et de TAPSE.

On remarque également que ce rapport n'est pas figé dans le temps et qu'il évolue selon le traitement effectué avec une augmentation de ce rapport au-delà de 0,31mm/mmHg et donc d'une normalisation du couplage VA droit dans tous les sous-groupes sauf les groupes non-intervention et traitement médical seul.

Nous observons que le rapport TAPSE/PAPs au diagnostic diffère de manière significative selon les sous-groupes en fonction du traitement de première ligne qui sera réalisé.

Ceux chez qui le rapport est le plus bas et donc le couplage VA droit le plus altéré sont les patients qui seront orientés vers une stratégie médicamenteuse de première intention.

Ce sont également les patients les plus graves : en effet dans ce sous-groupe les données cliniques et biologiques de T6M et de taux plasmatique de BNP sont significativement plus bas, les données hémodynamiques d'index cardiaque, de compliance artérielle pulmonaire sont significativement plus altérés et les RVP sont significativement plus importantes.

Malgré l'absence de donnée d'imagerie collectée dans l'étude évaluant le taux d'obstruction proximale on peut néanmoins supposer que ce sont aussi les patients chez qui la microvasculopathie est la plus importante de par leur orientation préférentielle vers une stratégie médicamenteuse.

Dans notre étude le rapport TAPSE/PAPs initial à l'inclusion n'est pas associé à la survie.

Dans l'HTAP ce rapport initial est un marqueur indépendant de mortalité. (83,85,86)

Ainsi l'altération de ce rapport et donc du couplage VA droit témoigne d'une atteinte déjà avancée dans la maladie et entre donc en considération dans l'intensité de la stratégie médicamenteuse initiale.

Cette évaluation initiale, intègre des critères cliniques hémodynamiques et d'imageries, permettant d'emblée dès le diagnostic d'estimer le pronostic de ces patients et de les diviser en trois catégories en fonction du risque de décès à 1 an.

(108) Une étude rétrospective récente suggère également que ce rapport évolue sous traitement spécifique et que ce rapport à la réévaluation est pronostique de la survie ou du recours à la transplantation pulmonaire à 3 ans et pourrait servir à identifier les patients à bas risque durant le suivi. (109)

On peut s'interroger sur la raison pour laquelle le rapport TAPSE/PAPs initial dans notre étude n'est pas pronostique pour les patients atteints d'HTP-TEC alors qu'il l'est pour les patients atteints d'HTAP. Cela s'explique par le fait que la physiopathologie de ces deux entités est totalement différente.

Comme cité précédemment l'HTP-TEC est conséquence d'une obstruction artérielle proximale et d'une microvasculopathie. Ainsi la population des patients atteints d'HTP-TEC est très hétérogène avec un pronostic différent selon le type d'atteinte. L'HTP-TEC parfois considérée à tort comme totalement curable, est néanmoins la seule catégorie d'HTP largement réversible et dans certain cas effectivement quasiment curable et dépend de façon cruciale du traitement que l'on pourra proposer au patient.

En effet, dans l'étude de Quadery SR et Al. la survie des patients éligibles à la TEA mais ayant refusé la prise en charge et de 53% à 5 ans contre 83% pour ceux opérés.

(40)

Également dans l'étude Delcroix M et Al. la survie des patients opérés d'une TEA comparée à celle des patients non opérés, car inopérables, avec des lésions non accessibles ou par choix des patients, est largement réduite : 93% vs à 88% à 1 an, 91% vs 79% à 2 ans, 89% vs 70% à 3 ans. (39)

Enfin la réponse au traitement est également un facteur pronostique important. Ainsi la persistance d'une PAPm > 38mmHg et de RVP > à 425 dynes·s⁻¹·cm⁻⁵ (soit 5,3UW) en post TEA est associé à un pronostic plus défavorable à long terme. (110)

Par conséquent, chez les patients présentant une part majeure d'obstruction proximale avec une part minime de microvasculopathie la prise en charge chirurgicale améliorera considérablement leurs symptômes, paramètres hémodynamiques, fonction ventriculaire droite et leur pronostic et ne nécessitera dans la plupart des cas aucun traitement complémentaire.

En revanche chez un patient présentant peu d'obstruction artérielle proximale donc peu accessible à un traitement invasif dont l'augmentation des RVP est expliqué par une atteinte microcirculatoire majeure le traitement aura un moindre impact et ces patients ont un pronostic plus péjoratif que les patients avec atteinte proximale. (39)

On comprend donc qu'en raison de cette hétérogénéité importante des patients atteints d'HTP-TEC le rapport TAPSE/PAPs initial n'est pas pronostique puisque celui-ci dépend essentiellement du traitement et de la réponse à ce dernier indépendamment du couplage ventriculo-artériel.

On peut également s'interroger sur la pertinence du calcul de ce rapport au diagnostic et sa capacité à modifier les pratiques.

En effet dans l'évaluation de l'opérabilité des patients la défaillance ventriculaire droite à elle seule n'est pas une contre-indication à la TEA. L'intérêt donc du TAPSE/PAPs initial comme estimation du couplage VA droit ne semble pas pouvoir entrer en considération dans la discussion de l'opérabilité du patient.

En revanche, l'évaluation initiale de ce rapport peut avoir un intérêt d'une part pour repérer les patients les plus graves avec microvasculopathie importante pouvant bénéficier d'une réflexion quant à l'utilisation d'une stratégie multimodale avec notamment l'utilisation en préopératoire des médicaments. D'autre part il pourrait permettre chez les patients qui seront traités exclusivement par médicaments de stratifier leur risque initial afin d'adapter la stratégie médicamenteuse sur le modèle de l'HTAP avec une stratégie de bi ou trithérapie d'emblée.

D'autres analyses statistiques complémentaires étudiant spécifiquement l'impact du rapport TAPSE/PAPs initial chez ces patients sont alors nécessaires.

Actuellement une seule autre étude évalue le rapport TAPSE/PAPs dans la population d'HTP-TEC (93), incluant de façon rétrospective 205 patients. Elle évalue la valeur pronostique du rapport TAPSE/PAPs à l'inclusion avant traitement comme marqueur prédicteur de décès toutes causes, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'escalade thérapeutique. Cette étude divise la population en tertile selon le rapport TAPSE/PAPs après analyses multivariées. L'étude est positive avec une majoration de survenue du critère de jugement principale pour les tertiles les plus bas en donc par extension considéré comme ceux ayant un couplage VA le plus altéré.

Dans notre étude nous avons évalué le TAPSE/PAPs initiale en tant que variable continue et ce rapport ne diffère entre la population vivante et ceux qui sont amenés à décéder.

On peut s'interroger donc aux différences entre nos deux études. Dans un premier temps on peut apporter plusieurs critiques à l'étude de Duan et Al. Tout d'abord le choix du critère de jugement comme critère composite incluant notamment la présence « d'une escalade thérapeutique ». En effet dans cette étude au suivi plus restreint peu de patient sont décédés (7 patients) la survenue du critère de jugement principale survient majoritairement sur le critère d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou escalade thérapeutique (56 patients). La physiopathologie de l'HTP-TEC étant multifactorielle il paraît donc adapté que dans de nombreux cas un traitement multimodal soit proposé et qui est interprété comme une escalade thérapeutique intervienne dans cette étude sans pour autant pouvoir dire que c'est un critère de mauvais pronostic. En effet, dans notre étude les patients ayant bénéficié de thérapie combinée sont ceux qui à la réévaluation finale ont le rapport TAPSE/PAPs le plus haut et donc par extrapolation le meilleur couplage VA droit. Le choix du critère de jugement principal sans ce critère d'escalade thérapeutique peut éventuellement modifier les résultats obtenus.

Enfin, on remarque dans le tertile le plus bas que la proportion de patients traités par médicaments seul est largement majoritaire ce qui rejoindrait nos résultats puisque nos patients traités par médicaments en première intention sont ceux qui ont un rapport TAPSE/PAPs initial le plus bas et ce sont les patients les plus graves dans notre étude.

Enfin dans notre étude le rapport TAPSE/PAPs après traitement complet final au terme de traitement est associé à la survie avec un rapport statistiquement plus important chez les patients vivants par rapport aux patients décédés. En analysant la survie

selon la médiane de ce rapport, le groupe avec un rapport final inférieur à 0,383mm/mmHg décède de façon significativement plus importante par rapport au patient avec un rapport final supérieur à ce seuil.

A ce jour il s'agit de la seule étude évaluant le rapport TAPSE/PAPs après traitement. En observant les différents sous-groupes après traitement ceux avec le rapport le plus haut sont les patients traités par méthode invasive que ce soit TEA ou BPA. En effet ces techniques utilisées seules ou en stratégie multimodale combinées au traitement médicamenteux permettent d'obtenir un rapport TAPSE/PAPs après traitement supérieur à 0,31mm/mmHg considéré comme un couplage VA droit normal. Ces résultats concordent avec les précédentes études sur la TEA et la BPA retrouvant une amélioration des paramètres cliniques, hémodynamiques et de fonction ventriculaire droite et de survie chez ces patients. (35,38,46,47,111–113)

Dans notre étude un certain nombre de patients ayant amélioré leurs paramètres cliniques, hémodynamiques et biologiques ne sont plus suivis de manière systématique dans notre centre expert.

Ainsi le calcul de ce rapport TAPSE/PAPs final pourrait permettre l'identification des patients à sur-risque de mortalité pouvant bénéficier d'un suivi rapproché ou d'une thérapie multimodale complémentaire qui pourrait éventuellement modifier leur survie.

Notre travail comporte certaines limites. En effet tout d'abord son caractère monocentrique limite la validité externe et la comparaison de notre population avec d'autre population d'HTP-TEC.

L'étude est rétrospective ce qui nous a exposé à une perte de donnée importante dans le suivi des patients au cours du traitement et nous a limité quant à l'utilisation d'analyses multivariées par manque de puissance.

38 patients soit 17% des 218 patients atteints d'HTP-TEC ont été exclus du fait de l'absence de TAPSE ou d'estimation de PAPs à l'inclusion entraînant un potentiel biais de sélection. Ces patients sont pour la plupart les patients les plus anciennement inclus dans le registre pour lesquels la fonction ventriculaire droite était souvent simplement décrite comme normale ou non sans précision numérique.

La cause du décès n'a pas été collectée ainsi avec un suivi maximum de 21 ans les patients même relativement jeunes à l'inclusion ont pu décéder de nombreuses étiologies non cardiovasculaires.

Les forces de cette étude sont également importantes. Premièrement les données ont été extraites d'un registre national renseigné de manière prospective. Ensuite l'évaluation initiale et les réévaluations des patients Lillois ont toujours été effectuées par la même équipe de cardiologues experts limitant la variabilité intrinsèque des mesures effectuées.

Le suivi est long avec en moyenne 6,4ans de suivi. L'utilisation du logiciel MATCH-ID nous a également permis d'éviter les perdus de vues avec aucune donnée manquante concernant notre critère de jugement principal.

Il s'agit de la seule étude à ce jour évaluant le rapport TAPSE/PAPs après traitement comme marqueur pronostique de mortalité.

Conclusion :

Le rapport TAPSE/PAPs comme estimation du couplage VA droit est corrélé aux mesures hémodynamiques invasives et ce rapport évalué après traitement est un marqueur pronostique pouvant permettre d'identifier des patients à sur-risque de mortalité qui peuvent éventuellement bénéficier d'un suivi plus important et d'une éventuelle thérapie multimodale complémentaire.

Cette première étude rétrospective monocentrique nécessite d'autres investigations notamment prospectives pour valider ces conclusions.

REFERENCES

1. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* avr 2016;4(4):306-22.
2. Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle—State of the Art. *Heart Lung Circ.* 1 sept 2019;28(9):1339-50.
3. Kazimierczyk R, Kazimierczyk E, Knapp M, Sobkowicz B, Malek LA, Blaszczyk P, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular–Arterial Coupling in Predicting Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *J Clin Med.* 5 juill 2021;10(13):2995.
4. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 déc 2017;18(12):1301-10.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 1 oct 2009;34(4):888-94.
6. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 18 sept 2018;7(18):e009729.
7. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2018;197(4):509-16.
8. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* sept 2020;8(9):873-84.
9. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the VA-CART Program. *Circulation.* 29 mars 2016;133(13):1240-8.
10. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2020;79(3):370-8.
11. 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: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 7 oct 2022;43(38):3618-731.

12. 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.* 24 janv 2019;53(1):1801913.
13. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* juin 2021;57(6):2002828.
14. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ.* 26 mars 2020;10(1):2045894019882620.
15. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(7):548-53.
16. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 7 janv 2021;11(1):2045894020977300.
17. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 31 mars 2017
18. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* févr 2017;49(2):1601792.
19. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* nov 2011;124(18):1973-81.
20. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* juin 2015;24(136):246-52.
21. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 27 mai 2004;350(22):2257-64.
22. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica.* juin 2010;95(6):970-5.
23. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 févr 2009;33(2):325-31.

24. Fauché A, Presles E, Sanchez O, Jaïs X, Mao RL, Robin P, et al. Frequency and Predictors for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after a first Unprovoked Pulmonary Embolism: results from PADIS studies. *J Thromb Haemost.* 26 août 2022;20(12):2850.
25. 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.* 16 juin 2004;43(12_Supplement):S25-32.
26. Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2016;13(Supplement_3):S215-21.
27. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas De Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* nov 2014;44(5):1275-88.
28. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juin 2022;41(6):716-21.
29. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev [Internet].* 31 mars 2017 [cité 15 sept 2023];26(143). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/26/143/160111>
30. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ.* 2021;11(2):20458940211007372.
31. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res.* 16 août 2021;7(3):00850-2020.
32. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2016;13(Supplement_3):S240-7.
33. Berman M, Hardman G, Sharples L, Pepke-Zaba J, Sheares K, Tsui S, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 juin 2012;41(6):e154-60.
34. Pretorius V, Pretorius V, Poch DS, Auger WR, Kerr K, Kim NH, Madani MM, Jamieson SW. Should we offer pulmonary endarterectomy to octogenarians? Presented at the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice, France: 2013. CTEPH Abstract Book, pp. 54–58.
35. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 mars 2011;141(3):702-10.
36. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SSL, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 févr 2011;141(2):383-7.
 37. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, Kölmel S, Liebetrau C, Konstantinides S, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 1 févr 2018;37(2):250-8.
 38. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More Than 2,700 Patients. *Ann Thorac Surg.* 1 juill 2012;94(1):97-103.
 39. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* mars 2016;133(9):859-71.
 40. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 sept 2018
 41. Voorburg JAI, Cats VM, Buis B, Brusckhe AVG. Balloon Angioplasty in the Treatment of Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism. *Chest.* 1 déc 1988;94(6):1249-53.
 42. Jain N, Sheikh MA, Bajaj D, Townsend W, Krasuski R, Secemsky E, et al. Periprocedural Complications With Balloon Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* avr 2023;16(8):976-83.
 43. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med.* oct 2022;10(10):961-71.
 44. Coghlan JG, Rothman AM, Hoole SP. Balloon Pulmonary Angioplasty: State of the Art. *Interv Cardiol Rev.* 15 févr 2021;16:e02.
 45. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1 mai 2019
 46. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 1 mai 2014;43(5):1394-402.
 47. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, Norwa J, Dobosiewicz A, Piłka M, et al. Improvement in Quality of Life and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic

- Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ J*. 2017;81(4):552-7.
48. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. nov 2017;10(11):e004029.
 49. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, et al. Intravenous Epoprostenol in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 1 avr 2007;26(4):357-62.
 50. Skoro-sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 1 mars 2007;5(3):483-9.
 51. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 1 juill 2006;28(1):138-43.
 52. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 1 oct 2005;128(4):2363-7.
 53. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-Term Bosentan in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 11 mai 2006;74(3):287-92.
 54. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 1 août 2008;134(2):229-36.
 55. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. oct 2017;5(10):785-94.
 56. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 25 juill 2013;369(4):319-29.
 57. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.
 58. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 1 mai 2016;4(5):372-80.
 59. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2007;176(11):1154-60.
60. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 1 mars 2019;7(3):239-48.
 61. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 sept 2018;156(3):1275-87.
 62. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 janv 2010;139(1):85-91.
 63. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin Therapy Before Pulmonary Thromboendarterectomy in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Chest*. 1 févr 2003;123(2):338-43.
 64. Castro MA, Piloto B, dos Santos Fernandes CJC, Jardim C, Filho WS, Oleas FG, et al. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PLoS ONE*. 22 mai 2020;15(5):e0233063.
 65. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Fail*. 23 nov 2022;10(2):762-75.
 66. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 1 mai 2016;21(3):259-71.
 67. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, et al. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2018;198(4):e15-43.
 68. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801900.
 69. Rain S, Andersen S, Najafi A, Gammelgaard Schultz J, da Silva Gonçalves Bós D, Handoko ML, et al. Right Ventricular Myocardial Stiffness in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Heart Fail*. juill 2016;9(7):e002636.
 70. Rain S, Andersen S, Najafi A, Gammelgaard Schultz J, da Silva Gonçalves Bós D, Handoko ML, et al. Right Ventricular Myocardial Stiffness in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension: Relative Contribution of Fibrosis and Myofibril Stiffness. *Circ Heart Fail*. juill 2016;9(7):e002636.
 71. Andersen S, Nielsen-Kudsk JE, Vonk Noordegraaf A, de Man FS. Right Ventricular Fibrosis. *Circulation*. 8 janv 2019;139(2):269-85.

72. McCabe C, White PA, Hoole SP, Axell RG, Priest AN, Gopalan D, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol.* 15 févr 2014;116(4):355-63.
73. Todaro MC, Carerj S, Zito C, Trifirò MP, Consolo G, Khandheria B. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis.* 15 oct 2020;10(4):272-83.
74. Vanderpool RR, Pinsky MR, hc D, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling Predicts Outcome in Patients Referred for Pulmonary Hypertension. *Heart Br Card Soc.* 1 janv 2015;101(1):37-43.
75. Hsu S, Simpson CE, Houston BA, Wand A, Sato T, Kolb TM, et al. Multi-Beat Right Ventricular-Arterial Coupling Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 8 mai 2020;9(10):e016031.
76. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail.* janv 2019;12(1):e005512.
77. Kubba S, Davila CD, Forfia PR. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular–Arterial Coupling. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 juill 2016;59(1):42-51.
78. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 6 déc 2011;58(24):2511-9.
79. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* févr 2005;25(2):244-9.
80. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* mars 2012;39(3):589-96.
81. Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM. Noninvasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. *Circulation.* 10 mars 2015;131(10):899-913.
82. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol.* 1 nov 2019;4(11):1112-21.
83. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* sept 2018;266:229-35.
84. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in

Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. sept 2019;12(9):e009047.

85. Ishii S, Minatsuki S, Hatano M, Saito A, Yagi H, Shimbo M, et al. The ratio of TAPSE to PASP predicts prognosis in lung transplant candidates with pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep*. 7 mars 2023;13(1):3758.
86. Lai J, Zhao J, Li K, Qin X, Wang H, Tian Z, et al. Right Ventricle to Pulmonary Artery Coupling Predicts the Risk Stratification in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 11 mai 2022;9:872795.
87. Nakagawa A, Yasumura Y, Yoshida C, Okumura T, Tateishi J, Yoshida J, et al. Prognostic Importance of Right Ventricular-Vascular Uncoupling in Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. nov 2020;13(11):e011430.
88. Santas E, Palau P, Guazzi M, de la Espriella R, Miñana G, Sanchis J, et al. Usefulness of Right Ventricular to Pulmonary Circulation Coupling as an Indicator of Risk for Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 15 août 2019;124(4):567-72.
89. Karam N, Stolz L, Orban M, Deseive S, Praz F, Kalbacher D, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 avr 2021;14(4):768-78.
90. Cahill TJ, Pibarot P, Yu X, Babaliaros V, Blanke P, Clavel MA, et al. Impact of Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling on Clinical Outcomes in the PARTNER 3 Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 26 sept 2022;15(18):1823-33.
91. Doldi PM, Stolz L, Kalbacher D, Köll B, Geyer M, Ludwig S, et al. Right ventricular dysfunction predicts outcome after transcatheter mitral valve repair for primary mitral valve regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(11):2162-71.
92. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodés-Cabau J, Fam N, Kodali SK, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Afterload Reserve in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 8 févr 2022;79(5):448-61.
93. Duan A, Li X, Jin Q, Zhang Y, Zhao Z, Zhao Q, et al. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ther Adv Chronic Dis*. 21 juin 2022;13:20406223221102803.
94. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 11 sept 2019;12(9):e009047.

95. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* sept 2010;19(117):197-203.
96. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D22-33.
97. Thenappan T, Prins KW, Pritzker MR, Scandurra J, Volmers K, Weir EK. The Critical Role of Pulmonary Arterial Compliance in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* févr 2016;13(2):276-84.
98. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(8):2110-7.
99. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 1 nov 2003;76(5):1457-64.
100. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* sept 2006;3(7):589-93.
101. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Ema R, et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig.* sept 2015;53(5):210-6.
102. Bhattacharya PT, Troutman GS, Mao F, Fox AL, Tanna MS, Zamani P, et al. Right ventricular outflow tract velocity time integral-to-pulmonary artery systolic pressure ratio: a non-invasive metric of pulmonary arterial compliance differs across the spectrum of pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019;9(2):2045894019841978.
103. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* mars 1984;107(3):526-31.
104. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1 mai 2004;17(5):443-7.
105. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2006;174(9):1034-41.
106. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 4 juin 2010;12(1):35.

107. Richter MJ, Rako ZA, Tello K. Ratio between right ventricular strain and systolic pulmonary artery pressure as a surrogate for right ventricular to pulmonary arterial coupling: validation against the gold standard. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 17 févr 2023;24(3):e50-2.
108. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 11 oct 2022;43(38):3618-731.
109. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, De Groote P, Renard S, Bertona J, et al. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant*. déc 2022;41(12):1761-72.
110. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 3 mai 2016;133(18):1761-71.
111. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, Ali S, Amaral-Almeida L, Cannon JE, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. oct 2020;56(4):1902096.
112. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 1 oct 2022;10(10):961-71.
113. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1 mai 2019

AUTEUR : Nom : BAYART

Prénom : Maxime

Date de soutenance : 27/10/2023

Titre de la thèse : Évaluation du rapport TAPSE/PAPs comme marqueur pronostique dans l'Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Thèse - Médecine – Lille 2023

Cadre de classement : Cardiologie – Hypertension pulmonaire

DES + FST/option : DES Cardiologie

Mots-clés : TAPSE/PAPs, Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, couplage ventriculo-artériel droit, thromboendartériectomie, angioplastie pulmonaire au ballon

Résumé : Évaluation du rapport TAPSE/PAPs comme marqueur pronostique dans l'Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Contexte : L'Hypertension pulmonaire est une complication rare survenant après un épisode d'embolie pulmonaire aiguë. Celle-ci résulte d'une obstruction artérielle proximale et d'une microvasculopathie associée. La circulation pulmonaire alors haute pression, haute résistance et basse compliance augmente la post charge ventriculaire droite. Ce dernier s'adapte initialement puis s'altère, le pronostic est alors péjoratif. La couplage ventriculo-artériel droit est un paramètre s'altérant avant la défaillance ventriculaire droite. Le rapport TAPSE/PAPs a été récemment validé comme estimation non invasive du couplage ventriculo-artériel droit et est un marqueur pronostic dans l'HTAP. Dans l'HTP-TEC la survie est conditionné par l'opérabilité du patient, aucune étude n'a évalué le caractère pronostic du rapport TAPSE/PAPs au diagnostic et sous traitement.

Méthode : L'étude inclut tous les patients Lillois atteints d'HTP-TEC entre mai 1995 et décembre 2022 pour lesquels un rapport TAPSE/PAPs était calculable. Nous avons recueilli les données cliniques, biologiques, échocardiographiques et hémodynamiques à l'inclusion et durant le suivi. Le rapport TAPSE/PAPs a été calculé au diagnostic, après première intervention et après traitement complet. L'objectif de cette étude est d'évaluer le rapport TAPSE/PAPs au diagnostic et sous traitement et la valeur pronostique de ce rapport. Le critère de jugement principal est la survenue d'un décès toutes causes confondues.

Résultats : Le rapport TAPSE/PAPs au diagnostic n'est pas pronostic de la survie. En revanche il est significativement différent selon les sous-groupes de traitement de première intention envisagé et permet d'identifier les patients les plus graves. Le rapport TAPSE/PAPs final au terme de traitement est associé à la survie (log rank $p = 0,0004$). En analysant la survie selon la médiane de ce rapport le groupe avec un rapport final inférieur à 0,383mm/mmHg décède de façon significativement plus importante par rapport au patient avec un rapport final supérieur à ce seuil.

Par ailleurs le rapport TAPSE/PAPs est corrélé de manière significative aux mesures hémodynamiques dont les résistances vasculaires pulmonaires et la compliance artérielle pulmonaire.

Conclusion : Le rapport TAPSE/PAPs dans l'HTP-TEC après traitement comme estimation du couplage VA droit est un marqueur pronostique pouvant permettre d'identifier des patients à sur-risque de mortalité qui peuvent éventuellement bénéficier d'un suivi plus important et d'une éventuelle thérapie multimodale complémentaire.

Composition du Jury :

Président : Pr Nicolas LAMBLIN

Assesseurs :

- **Dr Pascal DE GROOTE**
- **Dr Xavier JAIS**

Directeur de thèse : Dr Marie FERTIN