

Défaillance cardiaque dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique : les pièges à éviter*

Heart failure in idiopathic pulmonary arterial hypertension: the pitfalls to be avoided

B. Sztrymf · S. Günther · M. Humbert

Reçu le 30 septembre 2013 ; accepté le 20 novembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie des petites artères pulmonaires entraînant une défaillance cardiaque droite progressive conduisant au décès en l'absence de traitement. L'évolution chronique de cette maladie peut être ponctuée d'épisodes d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Ces épisodes sont sévères et semblent avoir une influence sur le cours de la maladie de fond. Il n'existe à ce jour pas de prise en charge standardisée consensuelle, et les principes thérapeutiques reposent sur la gestion des principaux objectifs physiopathologiques dans ce contexte. La question du monitoring est également non résolue à ce jour. Après un rappel sur l'HTAP, nous envisagerons ces différents points, afin d'éviter les pièges potentiels dans la gestion de ce type de patients.

Mots clés Hypertension artérielle pulmonaire · Insuffisance cardiaque droite

Abstract Pulmonary arterial hypertension is a disease affecting the small pulmonary arteries leading to a progressive

right heart failure and ultimately to death if untreated. Episodes of acute right heart failure may occur during the course of this chronic disease. These episodes are severe and seem to have an influence on the course of the underlying disease. To date, there are no consensual standardized guidelines and therapeutics relies on the management of the major pathophysiological endpoints in this setting. The issue of monitoring is also unsolved. After a review of pulmonary arterial hypertension management in stable condition, we will consider these points, in order to avoid potential pitfalls in the management of such patients harboring right ventricular failure.

Keywords Pulmonary arterial hypertension · Right heart failure

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) postembolique, les HTAP liées à l'hypoxémie chronique et aux atteintes respiratoires chroniques et l'HTAP idiopathique sont des causes d'hypertension pulmonaire chronique et de défaillance du ventricule droit (VD) [1]. Certains patients porteurs d'HTAP doivent être admis en réanimation du fait d'une détérioration clinique liée à un épisode d'insuffisance cardiaque [2]. Le management de ces patients reste extrêmement difficile. La mortalité pour les patients nécessitant un support par substance inotrope et/ou vasopressive retrouvée dans les séries récentes est estimée entre 40 et 60 % [3–5]. À ce jour, aucune recommandation consensuelle n'est disponible. Les pratiques retrouvées dans la littérature sont donc hétérogènes et le fruit de l'expérience des praticiens ainsi que des similitudes empruntées aux autres pathologies à l'origine d'une atteinte ventriculaire droite aiguë, principalement l'embolie pulmonaire. Néanmoins, des différences physiopathologiques importantes existent entre ces deux entités [6].

B. Sztrymf (✉)

Réanimation polyvalente, hôpital Antoine-Béclère,
AP-HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux,
F-92140 Clamart, France
e-mail : benjamin.sztrymf@abc.aphp.fr

S. Günther · M. Humbert

Faculté de médecine, université Paris-Sud,
Le Kremlin-Bicêtre, France

S. Günther

Service de pneumologie, hôpital Bicêtre,
AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

B. Sztrymf · M. Humbert

Inserm U999, Le Kremlin-Bicêtre, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Défaillance ventriculaire droite*.

Lors des cinq dernières années, plusieurs avis d'expert et cohortes de patients sont venus enrichir l'expérience déjà disponible, apportant un éclairage nouveau sur ces épisodes très sévères. Néanmoins, de nombreuses difficultés et pièges existent lors de la gestion de ces patients. Dans ce chapitre, après un résumé sur l'HTAP, sa physiopathologie et sa gestion, nous passerons en revue les éléments épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques utiles à la gestion de ce type de patients.

Rappels sur l'HTAP

Définition

L'hypertension pulmonaire se définit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-delà de 25 mmHg. Une hypertension pulmonaire peut compliquer différentes situations cliniques (telles que l'embolie pulmonaire), avec des mécanismes physiopathologiques spécifiques à l'atteinte causale. L'HTAP est caractérisée par une obstruction des artères pulmonaires de petit calibre (< 500 µm de diamètre) conduisant à une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). L'HTAP est caractérisée du point de vue hémodynamique par une élévation de la PAPm supérieure à 25 mmHg associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 15 mmHg, lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos [7].

Classification

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge. Cette classification réunit cinq grands groupes (Tableau 1).

Épidémiologie de l'HTAP

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence précise est délicate à évaluer du fait de l'absence de spécificité des symptômes. En France, l'incidence est évaluée à environ 2,4 cas par million d'habitants par an. L'âge moyen de découverte de la maladie est d'environ 50 ans, mais il existe des variations importantes en fonction des pathologies associées [8]. Le sex-ratio est de deux à trois femmes pour un homme. L'HTAP survient le plus souvent sporadiquement, mais il existe des cas familiaux [9]. Ces formes sont souvent rapportées à des mutations germinales de gène codant pour des protéines de la superfamille du *transforming growth factor β* (TGF-β) nommées *bone morphogenetic protein receptor type 2* (BMPR2), *activin receptor type II like*

Tableau 1 Classification des hypertensions pulmonaires (d'après Sztrymf et Humbert [2])

<ol style="list-style-type: none"> 1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathique 1.2 Héritable <ol style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, ENG (maladie de Rendu-Osler) 1.2.3 Inconnu 1.3 Exposition à des substances toxiques ou à des médicaments (anorexigènes) 1.4 associée à : <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1 une connectivite 1.4.2 une infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1.4.3 une hypertension portale 1.4.4 une cardiopathie congénitale 1.4.5 une bilharziose 1.4.6 une anémie hémolytique chronique 1.5 HTAP persistante du nouveau-né 1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomasose pulmonaire 2. Hypertension pulmonaire liée à une cardiopathie gauche <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Dysfonction systolique 2.2 Dysfonction diastolique 2.3 Valvulopathie 3. Hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive 3.2 Maladie interstitielle pulmonaire 3.3 Maladie pulmonaire mixte (obstructive et restrictive) 3.4 Pathologie du sommeil 3.5 Hypoventilation alvéolaire 3.6 Exposition chronique à l'altitude 3.7 Trouble du développement pulmonaire 4. Hypertension pulmonaire liée à une obstruction chronique des artères pulmonaires 5. Hypertension pulmonaire d'origine indéfinie et/ou multifactorielle <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Maladies hématologiques (syndrome myéloprolifératif, splénectomie) 5.2 Maladies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langheransienne, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose, vascularite) 5.3 Maladies métaboliques (glycogénoses, maladie de gaucher, dysthyroïdies) 5.4 Autres (obstruction tumorale, fibrose médiastinale, insuffisance rénale chronique)

kinase 1 (ALK1) et endogline (ENG) [10]. La fréquence des cas associés à d'autres conditions dépasse celle des cas idiopathiques et est dépendante de l'épidémiologie de ces atteintes [11].

Anatomopathologie

Les lésions vasculaires caractéristiques de l'HTAP associent un remodelage de la média et de l'intima. Ces remodelages sont le fruit d'une prolifération anormale de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses. Il existe aussi une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses. On note une prolifération au sein de l'intima de cellules musculaires lisses, fibroblastes et myofibroblastes. Ces lésions peuvent aboutir à une atteinte plexiforme, lésion typique de l'HTAP [12]. Des lésions de fibrose intima et de thromboses recanalisées peuvent s'y associer. Il faut enfin souligner la présence de cellules inflammatoires (surtout des lymphocytes) dans les zones périvasculaires participant très probablement activement à ce remodelage. Des lésions veinulaires et capillaires peuvent s'associer à ces atteintes, voire même prédominer dans certains contextes spécifiques.

Physiopathologie

L'HTAP est liée à une obstruction progressive du lit vasculaire pulmonaire secondaire à un remodelage vasculaire intense. Ce dernier est le résultat de perturbations dans la régulation homéostatique des cellules musculaires lisses et endothéliales. De nombreuses voies de signalisation sont impliquées :

- l'endothéline 1 [13,14] ;
- le monoxyde d'azote [15] ;
- les dérivés de la prostacycline [16,17] ;
- la sérotonine [18–20] ;
- les facteurs de croissance [21,22] ;
- les canaux potassiques [23].

Manifestations cliniques

Elles sont aspécifiques et reflètent les conséquences cardiaques de l'augmentation de la postcharge ventriculaire droite. La dyspnée d'effort est quasi constamment retrouvée et représente souvent la première plainte fonctionnelle. Elle est parfois négligée ou mal interprétée, participant au retard diagnostique d'environ deux ans de cette pathologie. À l'exercice peuvent survenir des douleurs thoraciques, des lipothymies et/ou syncopes, reflète d'une inadéquation entre le débit cardiaque abaissé et l'augmentation de la demande métabolique. L'examen clinique retrouve des signes de surcharge cardiaque droite : turgescence jugulaire, reflux hépa-tojugulaire, œdèmes des membres inférieurs, parfois tableau d'anasarque. L'auscultation cardiaque permet d'entendre un souffle systolique, reflet de l'insuffisance tricuspide et un éclat du B2 au foyer tricuspide. Le reste de l'examen clinique s'attachera à rechercher des signes évocateurs de pathologie associée.

Explorations

La radiographie de thorax retrouve le plus souvent une hypertrophie du tronc et des branches de l'artère pulmonaire ainsi qu'une augmentation de l'index cardiothoracique. Cet examen peut éventuellement retrouver des signes en faveur d'une pathologie associée. L'électrocardiogramme retrouve classiquement des signes d'hypertrophie droite à l'étage auriculaire et ventriculaire.

L'examen de dépistage le plus souvent utilisé est l'échocardiographie transthoracique couplée au doppler. Elle permet une estimation de la PAP systolique par la mesure du flux d'insuffisance tricuspide et une mesure de critères de fonction ventriculaire droite (volume télédiastolique du VD – VTDVD –, *tricuspid annular plan systolic excursion* – TAPSE –). L'échographie cardiaque permet également un dépistage des malformations structurelles cardiaques.

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic d'HTAP. L'atteinte précapillaire est définie par une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg sans élévation de la PAPO (≤ 15 mmHg), reflet de la pression capillaire. Dans le cas d'une HTAP confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasodilatation par le monoxyde d'azote inhalé ou la prostacycline intraveineuse. En effet, ce test de vasodilatation lorsqu'il est positif (diminution de la PAPm de plus de 10 mmHg avec une PAPm inférieure ou égale à 40 mmHg et un débit cardiaque normal) permet de caractériser un sous-groupe de patients ayant un meilleur pronostic et pouvant bénéficier d'un traitement prolongé par les antagonistes calciques. L'angioscanner pulmonaire recherche des éléments en faveur d'un cœur pulmonaire chronique postembolique (thrombi organisés dans les artères pulmonaires proximales, defects excentrés, aspect en mosaïque). Il permet aussi de dépister une maladie respiratoire à l'origine d'une hypertension pulmonaire hypoxique (emphysème, fibrose pulmonaire...). La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion recherche des éléments en faveur d'une maladie thromboembolique. En cas de suspicion de cœur pulmonaire chronique postembolique, l'angiographie pulmonaire est utile pour confirmer le diagnostic et déterminer les possibilités d'intervention chirurgicale par thromboendartériectomie. L'échographie abdominale avec doppler du tronc porte recherche une hypertension portale. En cas de doute sur une dysfonction cardiaque gauche associée, il est possible de mesurer la fraction d'éjection isotopique, voire de pratiquer un cathétérisme cardiaque gauche avec coronarographie. Les sérologies pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les hépatites B et C, les marqueurs d'auto-immunité et des anomalies de la coagulation sont toujours recherchés pour tenter d'identifier l'étiologie à l'HTAP.

L'ensemble de ces examens doit être réalisé selon une démarche diagnostique préétablie et consensuelle [7].

Évaluation de la sévérité

L'appréciation du niveau de handicap par l'estimation de la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) (Tableau 2) permet une estimation simple de la sévérité et du pronostic, et représente un outil fondamental de suivi des traitements [24]. Les autres méthodes d'évaluation de la sévérité retenues dans les recommandations [7] sont :

- à l'échocardiographie : un épanchement péricardique, une élévation de la surface de l'oreillette droite, une chute du TAPSE, une chute de l'index d'excentricité ;
- au test de marche de 6 minutes : une distance parcourue inférieure à 332 m ;
- à l'épreuve d'effort : une VO_2 maximale inférieure à 10,4 ml O_2 /kg par minute ;
- parmi les biomarqueurs : un taux élevé de *brain natriuretic peptide* (BNP) ;
- au cathétérisme cardiaque droit : une chute du débit cardiaque et une élévation des RVP.

Prise en charge

Thérapeutiques non spécifiques

L'exercice physique est possible, mais ne doit pas entraîner de dyspnée marquée, signe de déséquilibre entre les capacités cardiaques et la demande métabolique. Des études sur des programmes de réhabilitation ont également montré un effet favorable sur la tolérance à l'exercice [25].

Les diurétiques sont recommandés s'il existe des signes de surcharge cardiaque droite. La dose est adaptée au cas par cas. Le rationnel du traitement anticoagulant repose sur l'observation de lésions de thromboses vasculaires pulmonaires. Quelques séries ont également retrouvé un avantage clinique à une anticoagulation efficace chez ces patients.

Une oxygénothérapie est recommandée en cas d'hypoxémie. Devant l'absence de documentation ciblée chez les patients porteurs d'HTAP, le timing d'initiation et les objectifs thérapeutiques suivent les recommandations éditées dans le cadre des insuffisances respiratoires chroniques.

Les digitaliques peuvent améliorer le débit cardiaque chez les patients porteurs d'HTAP [7]. Même si le niveau de preuve pour leur administration chronique est bas, leur intérêt existe dans le cadre de tachycardie supraventriculaire.

Thérapeutiques spécifiques

Les inhibiteurs calciques sont utilisés de longue date dans le traitement de l'HTAP. Leur usage doit être restreint aux patients répondant de façon positive au test de vasodilatation en aigu lors du cathétérisme cardiaque droit initial. On

Tableau 2 Classes fonctionnelles d'après la NYHA

Classe I

Patients atteints d'hypertension pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques

Classe II

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques

Classe III

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques

Classe IV

Patients atteints d'hypertension pulmonaire, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peuvent être présentes même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique

décrit trois grands axes de thérapeutiques ayant donné lieu à des molécules dont l'efficacité est documentée. Il s'agit de substances agissant sur les voies de la prostacycline, de l'endothéline-1 et du monoxyde d'azote. Ces voies de signalisation sont résumées sur la Figure 1 (d'après Montani et al. [26]).

Traitement non médicamenteux

- Atrioseptostomie

Elle a pour but de diminuer la pression ventriculaire droite en créant un shunt droite-gauche. L'ensemble de l'expérience mondiale regroupe peu de cas. Son indication reste très limitée, mais il existe probablement un intérêt chez les patients dont l'état s'aggrave malgré un traitement médical maximal, parfois en attente de transplantation [27].

- Endartériectomie pulmonaire

Si l'obstruction d'un cœur pulmonaire chronique postembolique porte sur les vaisseaux proximaux, cette intervention permet, grâce à l'émergence d'outils chirurgicaux

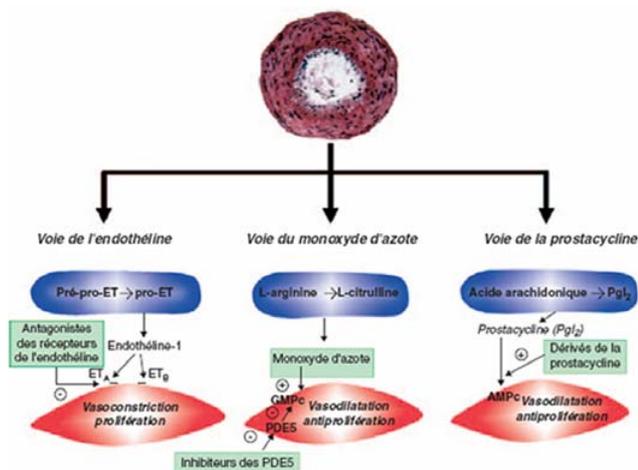


Fig. 1 Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [26]. Sur ce schéma apparaissent les trois voies principales identifiées de déséquilibres physiopathologiques aboutissant aux lésions de remodelage caractéristiques de l'HTAP. Des traitements sont utilisés dans ces trois voies physiopathologiques pour diminuer les lésions prolifératives GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; PDE5 : phosphodiesterase de type 5 ; ET : endothéline ; ET-A : récepteur à l'endothéline de type A ; ET-B : récepteur à l'endothéline de type B ; Pgl₂ : prostaglandine de type I₂

précis, de trouver un plan de clivage entre la média de l'artère pulmonaire occluse et le matériel thrombotique organisé et de l'extraire. Cela permet une très forte décroissance des résistances artérielles pulmonaires chez la grande majorité des patients. Seul le traitement anticoagulant au long cours est requis dans les suites de ce geste [28].

- Assistance circulatoire

Ces techniques innovantes nécessitent la mise en place d'une circulation extracorporelle, assistée ou non par une pompe. Les objectifs sont, in fine, d'assister le travail cardiaque et de diminuer la surcharge cardiaque droite. Ces dispositifs prometteurs n'ont pas de positionnement consensuel dans les algorithmes thérapeutiques, mais sont utilisés en attente de transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire chez des sujets éligibles en échec de thérapeutiques conventionnelles [29].

- Transplantation

La transplantation bipulmonaire ou cardiopulmonaire représente le seul traitement curatif de l'HTAP et la seule alternative en cas d'échec du traitement médical. Cette technique est réservée aux sujets jeunes (< 50–55 ans) présentant une

HTAP sévère. Les résultats de la transplantation pulmonaire montrent des survies de 75 % à un an et de 50 % à cinq ans. Il est important que l'inscription sur liste de greffe ne soit pas trop tardive, le nombre de donneurs étant en effet actuellement insuffisant [30].

Recommandations actuelles

L'ensemble des mesures de prise en charge suit les recommandations de la conférence de consensus de 2008 [7]. L'algorithme thérapeutique propose notamment des réévaluations régulières au cours desquelles différentes combinaisons des médicaments sus-cités peuvent être réalisées. Cet algorithme est résumé sur la Figure 2.

Quelle est l'épidémiologie de ces épisodes de défaillance cardiaque droite ?

Peu de données nous permettent d'appréhender l'épidémiologie de ces épisodes d'aggravation aiguë d'HTAP, et un risque serait d'en sous-estimer l'incidence. Une étude américaine récente a analysé la cause des décès des patients porteurs d'HTAP. Cette série monocentrique menée dans un centre expert a dénombré 132 décès sur une période de quatre ans, dont 84 ont pu être analysés. Il a été retrouvé que l'HTAP était la cause directe du décès pour 44 % d'entre eux (défaillance ventriculaire droite ou mort subite). Seuls 8 % des patients décédaient d'une pathologie estimée indépendante de l'HTAP. Il faut souligner que 80 % des décès avaient lieu pendant un séjour en réanimation et que la moitié des patients étudiés recevaient des inotropes et/ou amines pressives durant leur hospitalisation [31]. Une approximation mathématique nous permet d'estimer qu'en moyenne deux patients porteurs d'HTAP étaient pris en charge pour aggravation de leur état basal dans ce centre chaque mois. Dans une autre étude évaluant l'issue de la réanimation cardiopulmonaire chez les patients porteurs d'HTAP compliquée d'arrêt cardiaque, 3 130 patients ont été analysés en quatre ans dans 17 centres. Cinq cent treize épisodes d'arrêt cardiocirculatoire ont été dénombrés. Ces épisodes sont survenus chez des patients durant un séjour en réanimation pour 63 % d'entre eux. La défaillance cardiaque et la mort subite expliquaient directement deux tiers des décès de cette cohorte [32]. Ces données soulignent l'incidence assez élevée de ces épisodes aigus chez les patients porteurs d'HTAP, notamment dans les centres impliqués dans la prise en charge de ces patients. À titre d'exemple, dans l'unité de soins intensifs (USI) du centre de référence national de l'HTAP, 46 patients nécessitant des amines ont été admis sur 18 mois lors d'une étude prospective [4]. À l'occasion d'un autre essai, 53 patients souffrant d'un épisode d'aggravation rapide de leur état ont

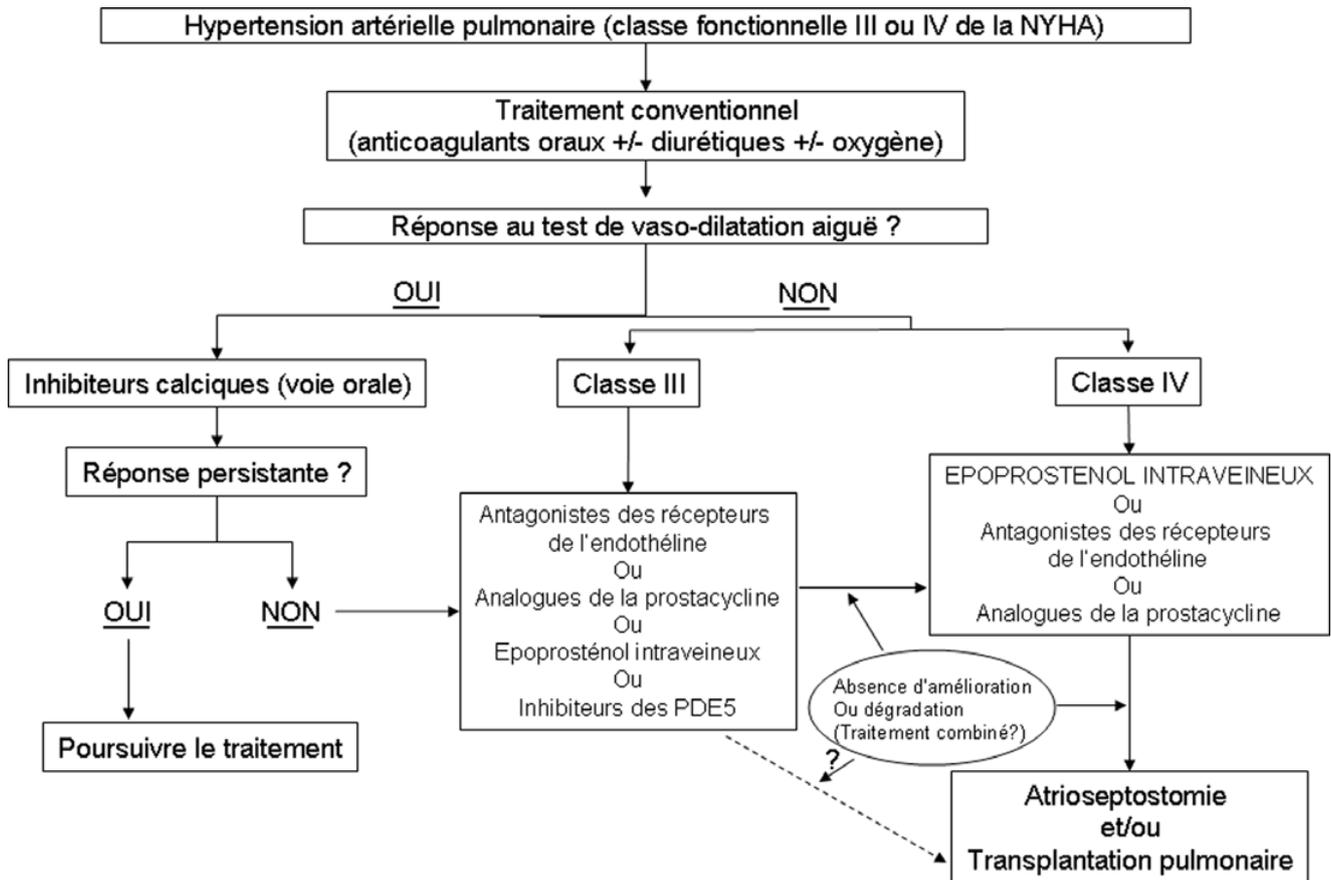


Fig. 2 Algorithme thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire adapté de la conférence de consensus de 2008 [7]

requis une admission en USI sur une période de cinq mois pour administration d'un support inotrope et/ou catécholergique [33].

Physiopathologie de la défaillance du VD

L'hypertrophie et l'arrondissement progressif de la surface transversale du VD sont des éléments centraux dans l'adaptation du VD à l'augmentation progressive de sa postcharge [10]. Cette hypertrophie découle d'une élévation de la synthèse protéique et du nombre de sarcomères. Il existe également une augmentation de la population cellulaire et une augmentation des fibres collagènes dans la matrice extracellulaire [34]. Ces mécanismes adaptatifs vont progressivement participer à la défaillance du ventricule qui est liée à plusieurs mécanismes combinés :

- une insuffisance de perfusion du VD résultant d'une chute du débit coronaire malgré une élévation de la demande métabolique du VD ;
- une évolution fibreuse de la matrice extracellulaire [35] ;

- un changement de la nature des fibres contractiles des myocytes à l'origine d'une chute de la fonction systolique du VD [36].

D'autres mécanismes vont augmenter les dommages cellulaires et altérer plus encore la fonction ventriculaire droite : l'activation du système neurohormonal [37], le stress oxydatif et l'augmentation de l'apoptose [38], l'inflammation et les désordres dans le métabolisme énergétique cellulaire [39].

La dilatation progressive du VD se fait aux dépens du ventricule gauche (VG), du fait de la nature inélastique du péricarde, par le biais d'une inversion de la courbure septale. Cette interdépendance VD/VG altère la compliance diastolique du VG et réduit sa précharge. Ces modifications entraînent une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle, détériorant plus encore la perfusion du VD alors que sa demande métabolique est accrue. Elles sont également à l'origine d'une altération de sa fonction diastolique, entraînant une élévation de la pression diastolique du VD et de la pression dans l'oreillette droite. L'ensemble de ces anomalies combiné à la chute du débit cardiaque et de la pression

artérielle ainsi qu'aux perturbations neurohormonales peuvent entraîner des dysfonctions rénales et hépatiques [40].

Aspects diagnostiques

Les signes fonctionnels rapportés par le patient sont ceux de l'insuffisance cardiaque, évoluant rapidement, sur quelques jours ou parfois sur quelques semaines. Le signe principal reste la dyspnée, atteignant généralement une dyspnée au moindre effort, voire au repos. Des malaises et/ou syncopes peuvent être rapportés lors d'efforts parfois minimes. Une apparition et/ou un accroissement des œdèmes des membres inférieurs sont fréquents. L'examen clinique retrouve les signes droits avec turgescence jugulaire, œdèmes, hépatomégalie. Le diagnostic sera facilement évoqué chez un patient suivi de façon ancienne pour son HTAP. La principale difficulté dans ce contexte est essentiellement d'évoquer le diagnostic chez un patient dont la pathologie de fond n'est pas connue et qui se révèle à l'occasion d'une aggravation rapide, avec ou sans facteur déclenchant identifié. L'embolie pulmonaire, la tamponnade péricardique et l'ischémie du VD sont classiquement les premiers diagnostics évoqués devant un patient présentant une défaillance respiratoire et/ou hémodynamique et des signes de défaillance cardiaque droite. L'interrogatoire du patient et de ses proches retrouve une dyspnée crescendo et non brutale. L'échocardiographie met en évidence l'absence de signes de tamponnade et des signes de défaillance cardiaque droite ancienne avec une dilatation et une hypertrophie du VD. L'embolie pulmonaire est le plus souvent écartée par la réalisation d'un angioscanner thoracique, mais les patients porteurs de forme postembolique présentent des images de thrombus qui peuvent rendre le diagnostic difficile, même s'il existe des spécificités iconographiques propres au caractère chronique des mécanismes thrombotiques. Ces éléments suffisent pour avoir une forte présomption du diagnostic d'HTAP précapillaire « déséquilibrée », et le patient doit être rapproché d'un centre de compétence après une prise en charge initiale permettant le soutien de sa fonction cardiaque.

Aspects thérapeutiques

Objectifs thérapeutiques

La recherche d'un facteur déclenchant est-elle utile ?

Les maladies chroniques se caractérisent par un équilibre délicat entre la déficience fonctionnelle persistante et les facteurs d'adaptation. Dans la plupart des maladies chroniques, l'identification d'un facteur déclenchant d'une exacerbation est l'un des piliers de la stratégie thérapeutique. Cela est

particulièrement vrai lorsque l'on considère certains facteurs déclenchants rapidement corrigibles, comme la surcharge hydrosodée dans les cardiopathies gauches. Cependant, certains éléments déclencheurs tels que le sepsis peuvent induire des changements physiopathologiques majeurs qui ne peuvent être traités rapidement. En effet, le sepsis sévère peut entraîner une altération de la fonction myocardique affectant les deux ventricules [41,42]. Peu de données existent concernant les facteurs déclenchants qui conduisent à une aggravation aiguë d'HTAP. Récemment, l'analyse d'une cohorte rétrospective de patients atteints d'HTAP présentant une défaillance ventriculaire droite aiguë a indiqué une surmortalité dans le sous-groupe de patients présentant un facteur déclenchant infectieux par rapport aux patients présentant d'autres causes de détérioration (sevrage imprévu de médicaments ou arythmie par exemple) ou sans facteurs déclenchants retrouvés [3]. Dans une autre étude rétrospective, la septicémie et l'insuffisance respiratoire aiguë ont également été associées à une surmortalité, mais aucune association n'a été trouvée avec les autres facteurs déclenchants potentiels rapportés [43]. Notre expérience est globalement similaire. Ainsi, la découverte d'un facteur déclenchant et le traitement apporté n'étaient pas associés au pronostic dans nos études [4,33].

Les arythmies sont souvent impliquées et ont une valeur pronostique, soutenant l'idée que le maintien du rythme sinusal est d'une importance cruciale pour éviter la diminution de débit cardiaque qui peut en résulter [44]. En outre, il est généralement recommandé pour les patients atteints d'HTAP d'être traités avec des anticoagulants pour éviter des événements thromboemboliques à même de précipiter une défaillance cardiaque droite [3]. Chez les patients atteints d'HTAP traités avec l'époprosténol par voie intraveineuse, l'infection du cathéter central et le dysfonctionnement de la pompe sont les causes fréquentes de défaillance cardiaque droite, ainsi que l'arrêt imprévu de toute thérapeutique spécifique chronique [4]. Globalement, même en l'absence de preuves claires que le dépistage et le traitement d'un potentiel *trigger* sont bénéfiques, une telle approche semble néanmoins logique et appropriée dans la gestion de ces patients instables.

Comment gérer les apports liquidiens ?

La rétention hydrosodée est une caractéristique commune de défaillance cardiaque droite. Cependant, peu de données cliniques sont disponibles concernant l'équilibre de la précharge, même en cas de défaillance droite aiguë sans maladie cardiaque préexistante [45,46]. L'objectif de l'équilibre de la précharge est d'éviter la surcharge de volume sur un VD défaillant, ce qui peut conduire à la distension et à l'ischémie des cavités cardiaques droites, et à une diminution du débit cardiaque, au moins en partie en raison de

l'interdépendance ventriculaire [40]. Une des questions les plus difficiles dans ce contexte est donc de déterminer la précharge appropriée. La meilleure méthode de suivi de cette variable est également un sujet de débat. Les diurétiques sont généralement le traitement de première ligne pour la surcharge liquidienne, celle-ci étant le plus souvent évaluée de manière clinique (présence de signes de congestion), biologique (protidémie, fonction rénale) et/ou échocardiographique dans la plupart des études sur le sujet [2]. Il a également été suggéré que l'épuration extrarénale (EER) serait utilisable en cas d'anomalies métaboliques menaçantes ou de surcharge liquidienne insuffisamment traitée avec les diurétiques [47,48]. Néanmoins, les indications et les avantages potentiels de l'EER chez les patients porteurs d'HTAP ont été peu étudiés, même si les inconvénients potentiels de cette modalité thérapeutique chez des sujets très instables sont maintenant mieux compris. Dans le but d'étudier le rôle et le rapport bénéfice/risque de l'EER dans ce contexte, notre groupe a effectué une analyse rétrospective de patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque aiguë nécessitant une EER. Ce travail a analysé 36 séances d'hémodialyse intermittentes et 32 séances d'épuration continues chez 14 patients sur une période de 11 ans. Une hypotension artérielle systémique significative nécessitant une intervention thérapeutique est survenue dans environ la moitié des sessions pour les deux modalités. La mortalité de ces patients aux soins intensifs, à un mois et à trois mois était respectivement de 46,7, 66,7 et 73,3 % [49]. Compte tenu de ces résultats, il apparaît nécessaire de s'interroger sur l'indication d'une assistance circulatoire et/ou d'une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire pour les patients éligibles à ces techniques nécessitant une EER.

Quelle place pour les inotropes ?

Les inotropes et/ou agents vasoconstricteurs restent des médicaments importants dans la gestion des troubles hémodynamiques graves chez les patients porteurs d'HTAP. Les principaux objectifs de ces traitements sont de renforcer la contractilité cardiaque sans augmentation des RVP ni diminution de la pression artérielle systémique. Il n'y a aucune étude clinique systématique de ces agents chez les patients atteints d'HTAP avec défaillance cardiaque droite, cependant, ils sont largement utilisés, et des données sont maintenant disponibles. La dobutamine semble être un traitement de choix pour ces patients. Cet agent inotrope améliore le couplage de l'artère pulmonaire avec le VD en augmentant le débit cardiaque et en diminuant les RVP. La dose proposée aux patients ne dépasse souvent pas 5 à 10 µg/kg par minute [50]. Les doses plus élevées peuvent théoriquement provoquer une hypotension systémique. Dans notre pratique clinique, la dobutamine, à une dose allant de 2,5 à 15 µg/kg par minute, a été utile dans la gestion des patients présentant

une défaillance cardiaque droite aiguë, avec parfois nécessité d'ajouter un agent vasoconstricteur systémique tel que la noradrénaline [4]. La dopamine augmente le débit cardiaque et la pression systémique dans l'embolie pulmonaire aiguë. Il a été rapporté comme traitement de première ligne chez les patients HTAP atteints de défaillance cardiaque droite, mais une augmentation de la mortalité dans le sous-groupe des patients traités par ce médicament a amené les auteurs à s'interroger sur l'indication de cette substance dans ce contexte [3]. Globalement, il y a moins d'expériences avec la dopamine qu'avec la dobutamine dans ce cadre, au moins en partie, parce que la tachycardie et l'arythmie sont les principaux effets secondaires de ce médicament, suscitant des inquiétudes quant à son rapport bénéfice/risque dans cette indication.

Quelle est la place des substances abaissant la postcharge du VD ?

La pertinence de l'initiation urgente d'un traitement spécifique de l'HTAP chez les patients hospitalisés en réanimation pour insuffisance cardiaque droite aiguë reste un sujet de débat pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ces agents ne sont pas considérés comme des médicaments d'urgence. Ces molécules agissent au moins en partie grâce à leurs propriétés antiprolifératives et vasodilatatrices à long terme. Deuxièmement, ces substances possèdent des effets vasodilatateurs systémiques et sont susceptibles d'entraîner des hypotensions artérielles préoccupantes chez ces patients instables en état d'insuffisance cardiaque [51]. Dans notre expérience, l'utilisation de monoxyde d'azote inhalé en continu (NO) [10 ppm] était sans danger et peut être utile dans une série de patients atteints d'HTAP et de défaillance cardiaque droite [4]. Dans une autre cohorte récente de patients atteints d'HTAP avec une insuffisance cardiaque droite, l'utilisation de NO était associée à un plus mauvais résultat, probablement plus en raison de la gravité des patients traités que de la thérapeutique employée [43]. Néanmoins, il faut souligner qu'il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée de cet agent dans l'HTAP décompensée. Un cas clinique a rapporté une expérience favorable avec de l'iloprost, dérivé inhalé de la prostacycline, dans le cadre d'un choc circulatoire aigu chez un patient porteur d'HTAP [52]. L'iloprost a également été utilisé dans une cohorte de patients en attente d'atrioseptostomie [53]. En outre, l'utilisation réussie de milrinone inhalée, un inhibiteur de phosphodiesterase 3 augmentant la contractilité cardiaque, a été rapportée. Ce traitement est indisponible en France. Dans notre pratique, les patients HTAP présentant une défaillance cardiaque droite aiguë ont été traités par époprosténol intraveineux continu (dérivé injectable de la prostacycline) et/ou bosentan oral (inhibiteur des récepteurs de l'endothéline) en plus des autres mesures de soutien

(oxygène, diurétiques, dobutamine et/ou noradrénaline) comme thérapie de sauvetage afin de diminuer autant que possible la postcharge d'un VD défaillant (Fig. 1). Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a pas d'études contrôlées randomisées pour aucun de ces différents agents dans le cadre de l'HTAP décompensée. Il y a donc un besoin urgent de davantage de données pour conclure fermement sur le rôle de ces thérapies dans l'aggravation aiguë de l'HTAP. Bien qu'il existe des problèmes de sécurité concernant l'utilisation des vasodilatateurs dans de tels cas, la réduction de la postcharge du VD et l'amélioration de couplage ventriculo-artériel pourraient être une clé du succès thérapeutique.

Quelle gestion pour la pression artérielle systémique ?

Le maintien de la pression artérielle systémique est très important afin d'assurer un débit splanchnique suffisant pour couvrir la demande métabolique. La noradrénaline, comme la dobutamine, améliore le couplage ventriculo-artériel [50]. Il existe des données expérimentales supportant les effets bénéfiques de la noradrénaline sur le débit sanguin coronaire et la performance ventriculaire dans le cadre de surcharge cardiaque droite [54]. Dans notre pratique, la noradrénaline est le médicament de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque droite aiguë associée à l'hypotension artérielle systémique persistante malgré une précharge optimisée et une thérapie inotrope positive par dobutamine [2,4]. Il n'y a pas de données disponibles pour soutenir l'utilisation de l'épinéphrine chez les patients porteurs d'HTAP. La phényléphrine et la vasopressine ont des effets paradoxaux potentiels, conduisant à une augmentation de la RVP et à une diminution du débit cardiaque et ne sont qu'exceptionnellement utilisées dans ce contexte [55,56].

Quelles autres thérapeutiques peuvent être utiles ?

L'oxygénothérapie est recommandée chez les patients atteints d'HTAP avec défaillance ventriculaire droite présentant une hypoxémie. Les causes de cette baisse d'oxygène peuvent être liées à une faible saturation en oxygène du sang veineux mêlé ou à un shunt vrai lié à l'ouverture d'un foramen ovale perméable. L'intubation et la ventilation mécanique représentent toujours une problématique difficile chez les patients atteints d'HTAP, car le risque d'aggravation hémodynamique aiguë menaçante suite à leur mise en place est important [44]. En dépit de toutes les options thérapeutiques mentionnées ci-dessus, certains patients présentent une défaillance droite réfractaire. La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire reste souvent la dernière option thérapeutique pour ces patients. Néanmoins, le délai entre l'inscription en urgence et la transplantation peut être fatal

en raison de la défaillance d'organes secondaire à la défaillance cardiaque. L'assistance circulatoire peut être nécessaire pour maîtriser ces défaillances jusqu'à la transplantation. Plusieurs techniques sont disponibles pour ces patients, mais leur expérience est limitée à de petites séries, et aucune n'a été rigoureusement évaluée dans des études randomisées chez les patients porteurs d'HTAP. Selon le procédé de l'oxygénation par membrane extracorporelle veinoartérielle (ECMO), le sang veineux, pompé à partir de l'oreillette droite à travers un tube inséré dans une veine fémorale et après oxygénation, est réinjecté dans la circulation artérielle, le plus souvent à travers une artère fémorale. Cette intervention a été utilisée comme un pont vers la transplantation chez cinq patients avec défaillance droite sévère et a conduit à une amélioration rapide de l'insuffisance rénale. Les patients sont restés en ventilation spontanée, évitant les inconvénients associés à la ventilation mécanique. Quatre patients ont été transplantés entre 18 et 35 jours après le début de l'assistance, et trois patients étaient survivants à au moins un an. Une autre option est le dispositif d'assistance sans pompe insérée dans la circulation pulmonaire. Le concept est basé sur l'insertion d'une membrane d'oxygénation entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche. Avec la systole ventriculaire, le sang circule à la fois dans la circulation pulmonaire et le dispositif, ce qui évite la nécessité d'une pompe dédiée [57,58]. Malgré une expérience limitée, il a été suggéré que l'assistance circulatoire pourrait réduire la mortalité des patients atteints d'HTAP sur les listes d'attente de transplantation. En outre, certains patients peuvent respirer spontanément, leur permettant de maintenir un état général et musculaire convenable jusqu'à la chirurgie. En outre, ces patients présentent de meilleures fonctions hépatique et rénale [59]. Au total, ces données appuient l'utilisation de l'ECMO chez les patients atteints d'HTAP comme un pont à la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. Néanmoins, une évaluation rigoureuse de l'éligibilité d'un patient donné à la transplantation doit être effectuée avant le début de cette forme de thérapie. Cela ne peut être réalisé dans des centres spécialisés où des médecins, réanimateurs et chirurgiens experts de l'HTAP travaillent en étroite concertation.

Monitoring

Quel monitoring hémodynamique instituer ?

Le monitoring approprié de ces patients reste un sujet d'incertitude. Un outil idéal devrait surveiller les variables hémodynamiques cibles des traitements (précharge du VD, débit cardiaque et RVP) et ne pas être associé à des effets indésirables tels que des arythmies ou des infections.

Idéalement, le matériel de surveillance devrait être facile à mettre en place et ses mesures reproductibles dans le temps.

L'échocardiographie est une option intéressante à cet égard. Néanmoins, il existe des pièges potentiels dans l'évaluation de ces patients. La forme en croissant du VD rend l'évaluation précise de sa fonction difficile. En outre, l'échocardiographie donne nombre d'informations dont seule une petite proportion a été évaluée dans le cadre de défaillance cardiaque droite. Haddad et al. ont testé l'utilité de cet outil en examinant les échocardiographies de 189 épisodes de défaillance droite chez les patients atteints d'HTAP [60]. Il a été constaté que ni la taille des cavités cardiaques ni l'estimation de la pression auriculaire droite n'ont été associées au pronostic des patients. En analyse univariée, seuls la régurgitation tricuspidiennne et l'indice d'excentricité avaient une pertinence pronostique. En analyse multivariée, seule la régurgitation tricuspidiennne restait statistiquement significative. Cela a conduit certains auteurs à s'interroger sur la fiabilité de l'échocardiographie dans la gestion au jour le jour des patients dans ce contexte [3,29].

Le cathétérisme cardiaque droit reste l'examen de référence pour prouver l'HTAP, déterminer sa gravité et évaluer la réponse au traitement. Il s'agit d'un examen sans danger lorsqu'il est pratiqué chez des patients stables [61]. Toutefois, des préoccupations ont été soulevées concernant sa sécurité et son efficacité dans le cadre de la défaillance cardiaque droite des patients porteurs d'HTAP. Dans une analyse rétrospective incluant 99 patients porteurs d'HTAP avec défaillance cardiaque droite nécessitant une admission aux soins intensifs, Huynh et al. ont évalué l'impact du cathétérisme cardiaque droit chez 45 d'entre eux [43]. Ce type de monitoring a entraîné des changements thérapeutiques (augmentation de la diurèse ou l'introduction d'un nouveau médicament spécifique) chez 30 patients. Aucun changement n'a été effectué pour les 15 patients restants. De plus, la mise en place du cathéter cardiaque n'a eu aucune incidence sur le pronostic des patients en réanimation. Dans notre expérience, les patients HTAP admis en réanimation avec défaillance cardiaque droite qui développent une infection de voie veineuse centrale ont un très mauvais pronostic [4]. D'autres données sont clairement nécessaires pour mieux comprendre le rapport bénéfice/risque du cathétérisme cardiaque droit dans ce contexte.

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) est considérée comme le *gold standard* de l'imagerie pour l'évaluation du VD. Cependant, l'IRM n'a jamais été évaluée dans ce cadre spécifique. En outre, la disponibilité clinique, les limites techniques et les coûts de cet outil limitent considérablement son usage en pratique.

Les nouveaux dispositifs déterminant le débit cardiaque grâce à la thermodilution transpulmonaire ont suscité un intérêt considérable dans la population générale de réanimation. Cette technologie fournit des informations sur de nom-

breux paramètres physiologiques tels que la pression artérielle systémique, le débit cardiaque, le volume d'éjection systolique, la résistance vasculaire systémique et l'eau pulmonaire extravasculaire thoracique. Néanmoins, la dilatation du VD et la régurgitation tricuspide sont des limites reconnues à la fiabilité des mesures, et la méthode de thermodilution n'a jamais été validée dans cette population. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser cet outil pour surveiller cette population en pratique quotidienne.

Marqueurs de sévérité

Un certain nombre de marqueurs biologiques sont potentiellement applicables à l'évaluation de la dysfonction VD. Cependant, les éléments justifiant leur utilisation à ce jour sont dérivés d'études observationnelles. Par conséquent, l'utilité et les indications dans la pratique clinique de routine de ces marqueurs doivent être évaluées plus avant.

Quels biomarqueurs circulants sont utiles ?

Les taux sériques de BNP et le NT-proBNP sont associés au pronostic à long terme chez des patients porteurs d'HTAP à l'état stable [62]. Le BNP est sécrété par les ventricules cardiaques selon le degré d'étirement, des dommages et de l'ischémie du myocarde. Des données récentes suggèrent que les taux de BNP et NT-proBNP sont des marqueurs pronostiques fiables en cas d'aggravation aiguë de l'HTAP [3–5,44]. La troponine est associée à un pronostic dans l'HTAP lorsqu'elle est évaluée chez des patients stables, mais pas dans le cadre de l'aggravation aiguë d'HTAP soulevant la question de la sensibilité des méthodes de détection dans ce contexte [3,4]. Les niveaux élevés de protéine C réactive (CRP) sont également liés à un pronostic péjoratif dans les épisodes d'aggravation aiguë des HTAP, même sans signes d'infection, ce qui soulève l'implication potentielle de l'inflammation parmi les mécanismes physiopathologiques impliqués [4]. L'insuffisance rénale et les déséquilibres de régulation de l'eau ont été largement étudiés dans l'insuffisance ventriculaire gauche [63]. En revanche, peu d'études ont abordé ces problèmes en cas de défaillance cardiaque droite aiguë compliquant le cours de l'HTAP. Des données récentes suggèrent cependant que le débit cardiaque et la pression auriculaire droite dans l'HTAP participent à la survenue d'anomalies métaboliques en s'intégrant à un réseau physiopathologique complexe incluant : le système rénine-angiotensine-aldostérone, des peptides natriurétiques, la vasopressine et le système nerveux sympathique. Dans le cadre des cardiopathies gauches, les données suggèrent que les perturbations de l'équilibre homéostatique sont associées à la survie [64]. Chez les patients atteints d'HTAP stables, l'hyponatrémie est également un facteur prédictif de la survie. Une étude récente fournit également des preuves

que la créatinine sérique est associée à la survie des patients avec HTAP stable [53]. De même, un lien pronostique a été démontré avec la créatinine sérique et la natrémie chez des patients porteurs d'HTAP atteints de défaillance cardiaque droite en réanimation [4,5].

Au-delà de la valeur pronostique d'une mesure unique de l'un des biomarqueurs mentionnés ci-dessus, il est également intéressant de noter que les variations de la valeur de certains de ces paramètres sont associées au pronostic, participant à une évaluation dynamique des patients, comme cela a été démontré dans une étude de cohorte [4].

La tonométrie d'aplanation peut-elle servir ?

Les études d'imagerie ont mis en évidence les conséquences de la dilatation du VD sur la taille et la fonction du VG chez les patients atteints d'HTAP stables présentant une élévation de la postcharge du VD. Il a été démontré que le volume du VG et le volume d'éjection diminuent, et que ces modifications portent une signification pronostique [65]. Un retard dans la pression maximale du VD conduit à un gradient transseptal et induit une courbure paradoxale du septum interventriculaire dans le VG, ce qui altère son remplissage et en diminue le volume systolique [65]. Grâce à l'IRM, Marcus et al. ont constaté des réductions de 25 % et de 12 % respectivement dans le temps moyen de pic de raccourcissement de la paroi libre du VG et le temps de fermeture de la valve aortique chez les patients atteints d'HTAP [66]. Par conséquent, notre groupe a récemment testé la valeur du temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET), mesuré par le tonomètre d'aplanation chez les patients atteints d'HTAP admis en réanimation pour défaillance cardiaque droite. La tonométrie artérielle est une méthode non invasive, simple, rapide, indolore et sans danger pour estimer la pression aortique centrale par l'enregistrement périphérique de l'onde de pouls au niveau de l'artère radiale ou carotide. Elle permet également le calcul de la durée d'éjection systolique du VG [67] (Fig. 3). Elle est déjà largement utilisée dans l'hypertension systémique pour étudier la rigidité artérielle et les risques associés. Dans une étude prospective incluant 53 patients admis en réanimation pour défaillance cardiaque droite, nous avons retrouvé qu'un LVET plus court était associé à un pronostic plus péjoratif (228 ms [212–278] vs 257 ms [237–277], $p = 0,032$) [33]. Des données supplémentaires pour confirmer ces observations sont cependant nécessaires.

Quel est le pronostic de ces épisodes ?

Seules six études ont rapporté les taux de survie à court terme des patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque droite [3–5,33,44,60]. Il faut souligner que dans

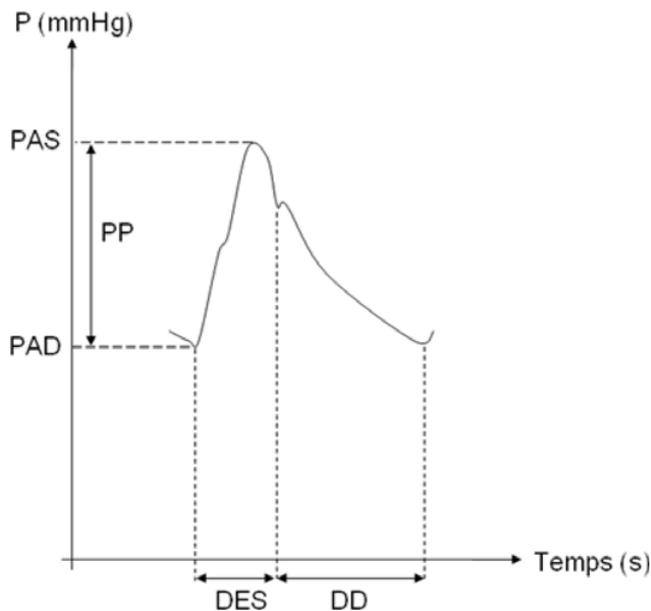


Fig. 3 Analyse du contour de l'onde de pouls en tonométrie artérielle. L'axe des ordonnées représente la pression en fonction du temps, en abscisse DES : durée d'éjection systolique ; DD : durée de diastole ; P : pression ; PP : pression pulsée ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

toutes ces études, le diagnostic de la défaillance ventriculaire droite reposait principalement sur l'évaluation clinique, et les protocoles de traitement étaient différents, ce qui limite l'interprétation globale de ces données. L'éventail des taux de mortalité rapportés, qui varie de 14 à 100 % (Tableau 3), s'explique probablement par le large spectre de gravité des patients évalués. Dans deux études, la mortalité des patients ne nécessitant pas de médicaments inotropes et/ou vasoactifs étaient de 14 et 17 % respectivement [4,5], alors qu'elle était de 41,3 à 60 % chez les patients ayant besoin de ces médicaments [3–5,33,44]. L'utilisation de l'EER est associée à un très mauvais pronostic [44,49] ainsi qu'à la nécessité de recours à la ventilation mécanique invasive [5,44].

Une étude a également analysé le pronostic chez les patients porteurs d'HTAP survivants à un épisode d'insuffisance cardiaque droite. Six des 27 patients sortis vivants de réanimation étaient morts à trois mois, ce qui donne un taux de mortalité à trois mois de 22,2 %. Dans cette étude, 7 des 27 patients sortis de l'USI ont ensuite été réadmis au moins une deuxième fois en réanimation pour des symptômes similaires dans les 18 mois couvrant la période d'étude [4].

Il est également à noter que les résultats de la réanimation cardiopulmonaire chez les patients atteints d'HTAP ayant un arrêt cardiaque sont très mauvais, et une étude a révélé que seulement 6 % de ces patients ont survécu sans atteinte neurologique [32].

Tableau 3 Caractéristiques et survie des cohortes de patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire en défaillance cardiaque droite

	Kurzyna et al. [3]	Campo et al. [5]	Haddad et al. [60]	Huynh et al. [43]	Sztrymf et al. [4]	Sztrymf et al. [33]
Méthodologie	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Rétrospective monocentrique	Prospective monocentrique	Prospective monocentrique
Période d'étude	2005–2007	2000–2009	1997–2009	2004–2009	2005–2007	2011–2012
Nombre de patients (<i>n</i>)	60	115	119	99	46	53
Âge (ans)	47 ± 18	55 ± 15	NF	51,9 ± 13,6	50 (16,2–77,4)	63,3 (47,8–71,9)
Caractéristiques à l'admission						
Pression artérielle systolique (mmHg)	94 ± 14	113 ± 20	111 ± 15	ND	87 ± 15	112 ± 20
Pression artérielle diastolique (mmHg)	65 ± 12	68 ± 13		ND	ND	66 ± 13
Fréquence cardiaque (bpm)	102 ± 13	95 ± 16	89 ± 16	ND	109 ± 20	89 ± 14
<i>Creatinine serum level</i> (μmol/l)	ND	115,3 ± 70,4	115 ± 88	132 ± 149	129 ± 76	124 ± 69
Natrémie (mEq/l)	131 ± 6	136 ± 5	136 ± 5	134,5 ± 5,1	133 ± 6	134 ± 4
Nt-proBNP (mmol/l)	9 733 ± 4 767	3 602 (2 082–6 897)	NF	NF	NF	NF
BNP (mmol/l)	NF	NF	NF	384 (197–839)	809 (567–1 300)	579 (234–957)
Admission en réanimation (<i>n</i>)	NF	29	28	99	46	53
Administration d'inotropes et/ou vasopresseurs (<i>n</i>)	33	35	32	44	46	7
VM (<i>n</i>)	0	9	10	34	0	0
EER (<i>n</i>)	0	3	4	20	0	0
Durée de séjour (jours)	ND	7 (4–12)	9 (2–96)	10 (5–16)	9 (4–16)	5 (3–10)
Mortalité :						
Toute la cohorte (%)	31,6	14	38	30,3	41,3	17
Patients sous catécholamines (%)	60	45,7	NF	50	41,3	42,8
Patients bénéficiant d'EER (%)	NA	NF	NF	70	NA	NA
Patients avec VM (%)	NA	100	NF	71	NA	NA

VM : ventilation mécanique invasive ; EER : épuration extrarénale ; NF : non fait ; NA : non applicable. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type ou médiane (25^e–75^e percentiles) selon les données sources.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque droite aiguë chez les patients porteurs d'HTAP est un problème fréquent qui est associé à une mortalité élevée et qui semble influencer sur le cours de la maladie sous-jacente. Beaucoup d'éléments objectifs manquent encore pour nous amener à une gestion précise et

standardisée de ces patients fragiles. La prise en charge globale repose sur le traitement des différents objectifs physiopathologiques connus dans la défaillance ventriculaire droite dans ce contexte. De nombreux écueils persistent encore, et des études complémentaires sont nécessaires pour définir une stratégie optimale de management de ces événements.

Points clés : les pièges à éviter

- Y penser devant un épisode d'insuffisance cardiaque droite aiguë chez un patient rapportant une anamnèse de dyspnée croissante, surtout si le patient est porteur d'une maladie pouvant se compliquer d'HTAP ;
- gérer les objectifs thérapeutiques :
 - gestion de la précharge ventriculaire droite avec nécessité fréquente de déplétion hydrosodée ;
 - inotropisme par dobutamine ;
 - maintien de la pression artérielle par noradrénaline ;
- attention aux effets systémiques des traitements spécifiques de l'HTAP dans ce contexte ;
- le monitoring est complexe, et les techniques utilisées doivent être les moins invasives possible et reproductibles, car il existe probablement un intérêt de la cinétique des mesures ;
- en cas de situation grave d'emblée et/ou d'aggravation du patient, sur des arguments cliniques ou biologiques de bas débit cardiaque et de défaillance d'organes, il faut prendre un avis auprès d'un centre expert pour discussion de mise en place de thérapeutiques exceptionnelles.

Conflit d'intérêt : B. Sztrymf, S. Günther, M. Humbert déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Chin KM, Rubin LJ (2008) Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 51:1527–38
2. Sztrymf B, Humbert M (2009) Practical management of pulmonary arterial hypertension in the intensive care unit. In: Humbert M, Lynch JP III (eds) *Pulmonary hypertension*. Informa Healthcare USA, New York, pp 455–61
3. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, et al (2008) Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 66:1033–9
4. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al (2010) Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 35:1286–93
5. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al (2011) Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 38:359–67
6. Watts JA, Marchick MR, Kline JA (2010) Right ventricular failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Cardiac Fail* 16:250–9
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al (2009) Task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT): guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34:1219–63
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023–30
9. Sztrymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M (2007) Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 74:123–32
10. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Humbert M (2008) Clinical outcome of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1377–83
11. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S43–S54
12. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al (2012) Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186:261–72
13. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al (2001) Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 120:1562–9
14. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al (1993) Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328:1732–9
15. McLaughlin VV, McGoon MD (2006) Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 114:1417–31
16. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al (1992) An imbalance between the excretion of thromboxan and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70–5
17. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al (1999) Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1925–32
18. McLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S (2000) 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 131:161–8
19. Liu Y, Tian HY, Yan XL, et al (2013) Serotonin inhibits apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cell by pERK1/2 and PDK through 5-HT1B receptors and 5-HT transporters. *Cardiovascular Pathol*. Epub ahead of print
20. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 335:609–16
21. Tuder RM, Chacon M, Alger L, Wang J (2001) Expression of angiogenesis molecules in plexiform lesions in severe primary pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 195:367–74
22. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al (2005) Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 115:2811–21
23. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al (1998) Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 98:1400–6
24. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al (2013) Functional class improvement and three-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest*. Epub Ahead of print
25. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114:1482–89
26. Montani D, Jaïs X, Sitbon O, et al (2005) Pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir* 22:651–66

27. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al (2011) Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 38:1343–8
28. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 23:637–48
29. Hoepfer MM, Granton J (2011) Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1114–24
30. Lordan JL, Corris PA (2011) Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Expert Rev Respir Med* 5:441–54
31. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al (2013) Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Epub ahead of print
32. Hoepfer MM, Galié N, Murali S, et al (2002) Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165:341–4
33. Sztrymf B, Günther S, Artaud-Macari E, et al (2013) D. Left ventricular ejection time in acute heart failure complicating precapillary pulmonary hypertension. *Chest* [Epub ahead of print]
34. Bogaard HJ, Abe K, Vonk-Noordegraaf A, Voelkel NF (2009) The right ventricle under pressure. Cellular and molecular mechanisms of right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 135:794–804
35. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, et al (1994) Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. *Cardiovasc Res* 28:1581–5
36. Herron TJ, McDonald KS (2002) Small amounts of α -myosin heavy chain isoform expression significantly increase power output of rat cardiac myocyte fragments. *Circ Res* 90:1150–2
37. de Man FS, Handoko ML, Guignabert C, et al (2013) Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 187:14–9
38. Giordano FJ (2005) Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 115:500–8
39. Pia L, Marsboom G, Archer SL (2010) Mitochondrial metabolic adaptation in right ventricular hypertrophy and failure. *J Mol Med* 88:1011–20
40. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease Part II. Pathophysiology, clinical importance and management of right ventricular failure. *Circulation* 117:1717–31
41. Rudiger A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:1599–608
42. Parker MM, McCarthy KE, Oqibene FP, Parrillo JE (1990) Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 97:126–31
43. Huynh TN, Weigt SS, Sugar CA, et al (2012) Prognostic factors and outcomes of patients with pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 27:739.e7–13
44. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM (2013) Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 167:2300–5
45. Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC, et al (1984) Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 10:91–7
46. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al (1999) Hemodynamic effect of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 27:540–4
47. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB (2007) Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 35:2037–50
48. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al (2010) Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 56:1435–46
49. Sztrymf B, Prat D, Jacobs FM, et al (2013) Renal replacement therapy in patients with severe precapillary pulmonary hypertension with acute right heart failure. *Respiration* 85:464–70
50. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al (2004) Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure-load induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 32:1035–40
51. Price L, Wort SJ, Finney SJ, et al (2010) Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 14(5):R169
52. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al (1998) Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med* 24:631–4
53. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al (2007) Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 131:977–83
54. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Alqotsson L (2004) Right ventricular failure, from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 30:185–96
55. Rich S, Gubin S, Hart K (1990) The effects of phenylephrine on right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 98:1102–6
56. Leather HA, Segers P, Berends N, et al (2002) Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 30:2548–52
57. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, et al (2009) Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 9:853–7
58. Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al (2008) Bridge to lung transplantation through a pulmonary artery to left atrial oxygenator circuit. *Ann Thorac Surg* 85:1202–5
59. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al (2011) Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 30:997–1002
60. Haddad F, Peterson T, Fuh E, et al (2011) Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 4:692–9
61. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al (2006) Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 48:2546–52
62. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al (2000) Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102:865–70
63. Schrier RW (2006) Water and sodium retention in oedematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 119: S47–S53
64. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al (2007) Relationship between admission serum sodium and outcome in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 28:980–8
65. Van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al (2011) Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 58:2511–9
66. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al (2008) Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 51:750–7
67. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND (2001) Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 38:932–7