



Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

REYMOND Maud

Née le 17 Février 1987 à Lyon (69002)

TITRE

**L'HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE EST-ELLE UN OBSTACLE A LA
TRANSPLANTATION HEPATIQUE ? Etude multicentrique rétrospective
française.**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Ephrem SALAME, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury : Professeur Thierry LECOMTE, Hépatogastroentérologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Frédéric PATAT, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Pascal MAGRO, Pneumologie - Tours

Docteur Jean-Marc PERARNAU, Hépatogastroentérologie – Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Catherine BARTHELEMY

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Philippe BOUGNOUX

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Etienne LEMARIE

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A.
GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J.
LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C.
MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD
– A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B.
TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile

	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

L'HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE EST-ELLE UN OBSTACLE

A LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE ? Etude multicentrique

rétrospective française.

RESUME

L'objectif de ce travail était de faire, dans une première partie, une mise au point sur les connaissances actuelles dans la littérature sur l'hypertension porto-pulmonaire, complication pulmonaire rare mais de mauvais pronostic de l'hypertension portale.

C'est, en effet, une pathologie peu étudiée qui a longtemps été considérée comme une contre-indication à la transplantation hépatique du fait de la morbi-mortalité élevée avec le risque de défaillance cardiaque droite en peropératoire si elle est sévère et non contrôlée médicalement. L'extrapolation des traitements vasoactifs de l'hypertension artérielle pulmonaire à l'hypertension porto-pulmonaire a permis de contrôler la maladie et de mener les patients à la greffe hépatique avec de bons résultats tant sur le plan hépatique que pulmonaire.

Malheureusement, les études s'intéressant à ces patients transplantés hépatiques après contrôle de l'hypertension porto-pulmonaire sont souvent des cas isolés ou de très petite taille, rétrospectives et avec un suivi court.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés dans une cohorte française rétrospective multicentrique de 24 patients, aux caractéristiques descriptives de ces patients ainsi qu'à l'évolution de leur hypertension porto-pulmonaire avant puis après la transplantation, étudiant la survie, la normalisation ou l'aggravation de la maladie, l'éventuel arrêt des traitements, pendant un suivi moyen de 3,8 ans.

La survie est en effet satisfaisante après contrôle de la maladie puisque l'on retrouvait 8,3% de décès de cause cardio-pulmonaire en post-transplantation immédiat et plus de 60% de nos patients normalisaient leur hypertension porto-pulmonaire en post-transplantation hépatique.

L'association de deux classes thérapeutiques parmi les analogues des prostacyclines, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase dans le traitement médical de l'hypertension porto-pulmonaire en prétransplantation semble être un facteur de bon pronostic par rapport à une monothérapie.

Ces résultats méritent une confirmation par des études ultérieures.

Mots clés : devenir, facteurs pronostiques, cirrhose, traitement vasoactif, étude multicentrique.

IS PORTO PULMONARY HYPERTENSION AN OBSTACLE TO LIVER TRANSPLANTATION? A French multicentric retrospective study.

ABSTRACT

The aim of this study was to review, in the first part, the actual knowledge in literature about porto pulmonary hypertension, which is a rare but severe pulmonary complication of portal hypertension. It is indeed, a little studied complication, considered as a contraindication in liver transplantation because of high morbi-mortality by right heart acute failure during surgery.

However, small series suggest an excellent outcome after LT with low cardiac-related mortality if mPAP can be reduced to less than 35mmHg before transplant, acting as a « Bridging therapy ».

The evolution of pulmonary hypertension after LT is unpredictable: pulmonary artery pressures may either return to normal, remain stable with vasoactive drugs, or deteriorate. No prognostic factors have been identified until now to predict the evolution of pulmonary hypertension after LT and the need for vasoactive drugs after LT.

The aim of our study was to observe.

In a French retrospective multicentric study of 24 transplanted patients with porto pulmonary hypertension, we studied as a second part, survival and outcomes after LT in patients with PoPH and to identify factors associated with normalization of pulmonary arterial hypertension after LT during a mean follow up of 3.8 years.

Treatment of PoPH with a combination of vasoactive drugs allows LT with acceptable postoperative cardiovascular-related mortality (8.3%) and normalization of pulmonary hypertension in 61% of the patients. Among these patients, 64.3% normalized before LT and 35.7% after LT.

These results need to be confirmed by further studies.

Key words: outcome, prognostic factors, vasoactive medication, multicentric study, cirrhosis.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
De mes chers condisciples
Et selon la tradition d'Hippocrate,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
Et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
Ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les
Secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
A corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
Je rendrai à leurs enfants
L'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
Si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
Et méprisé de mes confrères
Si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur SALAME, vous me faites l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Docteur PERARNAU, je vous remercie de m'avoir guidée et motivée à chaque étape de ce projet, d'avoir toujours été présent à mes côtés lors de ces deux dernières années, en particulier dans les moments difficiles. Je vous dédie ce travail.

A Monsieur le Professeur LECOMTE, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pour ces quatre années d'internat et de m'avoir aidée dans l'élaboration de mon projet professionnel post-internat.

A Monsieur le Professeur PATAT, merci pour le temps que vous m'avez consacré lors de la définition du projet et d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Monsieur le Docteur MAGRO, merci pour la pertinence de vos conseils en matière d'hypertension porto-pulmonaire.

A Messieurs les Professeurs DUMORTIER, DHARANCY, PAGEAUX, ABERGEL et Mesdames et Messieurs les Docteurs BUREAU, ANTY, BESH, WOHL JAEGLE, VANLEMMENS qui ont accepté de partager les données de leur centre et de donner ainsi une autre ampleur à ce projet, et sans qui ce travail n'aurait pu aboutir.

A Madame le docteur Louise BARBIER, qui m'a beaucoup apporté, grâce à ses connaissances en anglais scientifique ainsi que son expérience et ses précieux conseils pour la correction finale.

A mes Maitres,

A Monsieur le Docteur RIFARD à Bourges qui m'a confortée dans mon choix de la gastroentérologie et m'a initiée à l'endoscopie.

A Monsieur le Professeur DORVAL, merci pour vos encouragements durant le début de mon internat.

A Madame le Professeur MOUSSATA, je vous remercie pour votre écoute et votre soutien. Merci également de vous être impliquée personnellement dans l'amélioration de nos conditions de formation.

A Monsieur le Docteur D'ALTEROCHE, merci pour ton enseignement en matière d'hépatologie et l'intérêt que tu m'as transmis pour cette discipline.

A Monsieur le Docteur AUBOURG, je te remercie pour tes lumières sur les maladies inflammatoires de l'intestin, tes petits topos réservés aux internes que nous apprécions tous et ton aide en endoscopie.

A Madame le Docteur PICON, merci pour vos conseils, votre patience et la confiance que vous m'avez accordée en endoscopie et dans l'élaboration de mon projet professionnel.

A Monsieur le Docteur GODART, je te remercie pour ton enseignement en proctologie et en endoscopie, j'espère en être digne.

A Monsieur le Docteur BARBIEUX, un grand merci de nous faire partager avec toujours autant d'enthousiasme tes connaissances.

A mes chefs, Charlotte, Sandrine, Clémence et Clémentine.

A mes co-internes de gastro et amis, David, Eric, Benjamin, Hortense, Céline, Widad et Déborah pour tous les bons moments passés ensemble... Julie, Anaïs, Hortense Bis, Dior, Mélodie et Clarisse pour les semestres de travail partagés dans la bonne humeur.

Une pensée particulière pour Céline, mon experte en statistiques ...

Aux équipes paramédicales,

A toutes les équipes soignantes du CHU de Tours, avec qui j'ai travaillé.

A mes amis,

A Léa, Marielle et Aymeric, mes amis d'enfance que je retrouve régulièrement avec toujours autant de joie.

A Laure, en souvenir de l'externat qui nous a unies et avec un énorme merci pour ton aide lors du recueil des données de Clermont-Ferrand.

A Vincent, merci pour ton accueil à Strasbourg et ton aide précieuse pour l'étude de mes dossiers. Bon courage pour la suite de ton internat!

A ma famille,

A mes parents, que je ne remercierai jamais assez d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir encouragée et soutenue dans mes choix. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A ma sœur Elsa et mon frère Thibaut, merci pour votre complicité et votre soutien et merci à Thibaut pour ses conseils dans les subtilités de la langue anglaise.

A David, Je te remercie de m'avoir suivie partout sans hésiter, de m'avoir toujours soutenue et de croire en moi. Je t'aime.

A tous ceux que je n'ai pas mentionnés mais qui ont été là pendant ces quatre années d'internat...

SOMMAIRE

I. <u>INTRODUCTION</u>	13
II. <u>MISE AU POINT SUR L'HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE</u>	14
A. <u>DEFINITION</u>	14
B. <u>EPIDEMIOLOGIE</u>	14
C. <u>PHYSIOPATHOLOGIE</u>	15
1) Angiogénèse anormale	16
2) Terrain génétique	16
3) Neurohormones	17
4) Inflammation	17
D. <u>DIAGNOSTIC</u>	17
1) Echographie cardiaque transthoracique	17
2) Cathétérisme cardiaque droit	18
3) Bilan complémentaire	20
E. <u>PRONOSTIC</u>	21
F. <u>TRAITEMENT</u>	21
1) Bêta-bloquants et inhibiteurs calciques	21
2) Shunts porto-systémiques transjugulaires (TIPS)	21
3) Traitements spécifiques de l'hypertension porto-pulmonaire	21
G. <u>HTPP ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE</u>	24
H. <u>REVUE DE LA LITTERATURE</u>	25
I. <u>CONCLUSION</u>	28
III. <u>Article original : IS PORTO PULMONARY HYPERTENSION AN OBSTACLE TO LIVER TRANSPLANTATION ? A French multicentric retrospective study</u>	29
<u>ABSTRACT</u>	29
A. <u>INTRODUCTION</u>	30
B. <u>PATIENTS AND METHODS</u>	31
C. <u>RESULTS</u>	32
D. <u>DISCUSSION</u>	36
<u>REFERENCES</u>	40

LISTE DES ABREVIATIONS

6MWT: Six minute walk test ou épreuve de marche de six minutes

BNP: Brain natriuretic factor

DC: Débit cardiaque

ETT: Echographie cardiaque transthoracique

HTAP: hypertension artérielle pulmonaire

HTPP: hypertension porto-pulmonaire

IC: Index cardiaque

NO: Monoxyde d'azote

PAPm: Pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPO: Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PAPs: Pression artérielle pulmonaire systolique

RVP: Résistances vasculaires pulmonaires

TH: Transplantation hépatique

I. INTRODUCTION

La cirrhose quelle que soit son étiologie est une pathologie hépatique chronique qui touche en France 0,2 à 0,3 % de la population.

Outre ses complications hépatiques, rénales, systémiques et carcinologiques, elle peut se compliquer au niveau pulmonaire de deux pathologies graves représentant un tournant évolutif de la maladie :

- Le syndrome hépato-pulmonaire
- L'hypertension porto-pulmonaire

Le foie étant situé en série entre le système porte et les poumons, le sang arrivant au foie par le système porte, il est débarrassé de ses métabolites et traverse ensuite le système vasculaire pulmonaire avant de perfuser d'autres organes. Lors des maladies hépatiques, la fonction d'épuration du foie étant altérée, les molécules toxiques arrivent au poumon par les vaisseaux pulmonaires et peuvent léser directement l'endothélium vasculaire pulmonaire ou être responsables d'une vasodilatation capillaire pulmonaire (1).

Ce sont deux complications peu connues et rares, parfois sous-diagnostiquées.

L'hypertension porto-pulmonaire est associée à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et le syndrome hépato-pulmonaire est un déficit d'oxygénation artérielle induit par des dilatations vasculaires pulmonaires.

Si le syndrome hépato-pulmonaire est une indication à la transplantation hépatique indépendamment de la maladie hépatique, le syndrome porto-pulmonaire mal équilibré est considéré comme une contre-indication à la transplantation hépatique du fait de l'augmentation de la morbi-mortalité peropératoire.

La généralisation des thérapies spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire à l'hypertension porto-pulmonaire a permis de contrôler la maladie chez des patients sélectionnés pour les mener dans un second temps à la greffe hépatique sans surmorbi-mortalité.

L'évolution de cette maladie en post-transplantation hépatique est mal connue du fait de sa faible incidence et de l'ancienneté des études dans la littérature, de leur faible effectif et de leur caractère rétrospectif.

L'objectif de ce travail est, dans une première partie, de faire une mise au point des connaissances actuelles sur l'hypertension porto-pulmonaire tant sur son évolution, ses traitements et ses interactions avec la transplantation hépatique, puis dans un second temps, de présenter une étude de cohorte française multicentrique de patients atteints d'hypertension porto-pulmonaire ayant été transplantés hépatiques entre 2008 et 2016 afin d'étudier ses caractéristiques, les effets de la transplantation hépatique sur l'hypertension porto-pulmonaire et les facteurs pronostiques éventuels de cette évolution.

II. MISE AU POINT SUR L'HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE

A. DEFINITION

L'hypertension porto-pulmonaire (HTPP) est un trouble grave de la fonction pulmonaire associé à une hypertension portale.

Elle est définie par l'EASL (European Association for the study of the liver) comme une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) précapillaire avec les critères suivants au cathétérisme cardiaque droit :

- ✓ Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos
- ✓ Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg
- ✓ Résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood ou $240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$
- ✓ chez un patient atteint d'hypertension portale d'origine cirrhotique ou non.

En effet, plusieurs causes non cirrhotiques ont été décrites dans la littérature, à savoir, la thrombose veineuse portale, la fibrose hépatique congénitale, l'hyperplasie nodulaire régénérative, le syndrome de Budd Chiari ou la schistosomiase hépatique (2).

L'absence de spécificité de la symptomatologie clinique et son retard d'expression justifient un dépistage annuel systématique par échographie cardiaque transthoracique (ETT) chez tous les candidats à la transplantation hépatique (3). En effet, 60% des patients atteints d'hypertension porto-pulmonaire sont asymptomatiques au moment du diagnostic (4).

On distingue 3 stades de gravité croissante du fait du taux de mortalité, basés sur la valeur de la Pression artérielle pulmonaire moyenne :

- légère si $25 < \text{PAPm} < 35$ mmHg
- modérée si $35 \leq \text{PAPm} < 50$ mmHg
- sévère si $\text{PAPm} \geq 50$ mmHg. (5)

B. EPIDEMIOLOGIE

Le premier cas d'hypertension porto-pulmonaire a été décrit en 1951 sur une autopsie (5).

Sa prévalence est estimée entre 2 et 8% des patients ayant une hypertension portale selon les études (3) (4) (6) (7) (8) (9) (10).

L'hypertension porto-pulmonaire est la 3^{ème} cause d'HTAP après la forme idiopathique et celle associée aux connectivites. L'hypertension portale est responsable de 8 à 15% des HTAP (10)(11).

L'incidence de l'HTAP chez les patients avec hypertension portale est beaucoup plus élevée que dans la population générale (1), l'association hypertension artérielle pulmonaire et hypertension portale n'est donc pas fortuite.

Suite à la nouvelle classification clinique de l'HTAP de 2008, l'hypertension porto-pulmonaire, fait partie des HTAP précapillaires de type 1 (12).

Tableau 1: Classification 2008 des hypertensions artérielles pulmonaires (13).

Définition	Caractéristiques	Groupes (G)
HP	PAPm $\geq$ 25 mmHg*	Tous
HP pré-capillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg* PAPO $\leq$ 15 mmHg Débit cardiaque normal ou diminué	G1 : HTAP idiopathique, héritable, associée aux médicaments et toxiques, associée aux connectivites, à l'infection VIH, à l'HTP, aux cardiopathies congénitales, aux schistosomias, à certaines anémies hémolytiques chroniques G3 : HP associées aux maladies respiratoires G4 : HP d'origine thromboembolique chronique G5 : HP de mécanismes multifactoriels ou incertains
HP post-capillaire	PAPm $\geq$ 25 mmHg* PAPO $>$ 15 mmHg Débit cardiaque normal ou diminué	G2 : HP associées aux cardiopathies gauches
Passive	GTP $\leq$ 12 mmHg	
Réactive	GTP $>$ 12 mmHg	

* : mesurée au cathétérisme cardiaque droit.

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; GPT : gradient de pression transpulmonaire (PAPm-PAPO) ; HP : hypertension pulmonaire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HTP : hypertension portale ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Le sexe féminin et l'hépatite auto-immune ont été démontrés comme étant des facteurs de risque de développer une hypertension porto-pulmonaire alors que l'hépatite C serait un facteur protecteur. Il existe en effet une surreprésentation des femmes parmi les patients ayant une hypertension porto-pulmonaire lorsqu'on les compare à la population des patients avec hypertension portale qui compte une majorité d'hommes (14).

Par contre, aucun lien statistique n'a été montré avec le score de MELD ou la sévérité de l'hypertension portale (1) (15).

C. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'hypertension porto-pulmonaire est peu connue (1).

L'aspect histopathologique des vaisseaux pulmonaires des patients avec hypertension porto-pulmonaire est identique à celui de l'HTAP idiopathique.

On retrouve à l'anatomopathologie un remodelage vasculaire pulmonaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre avec différents degrés de fibrose intimale, une hypertrophie de la média, aboutissant à des lésions plexiformes et des thromboses organisées.

L'hypertension portale induirait une HTAP par l'association de plusieurs mécanismes associés à des degrés divers :

1) Terrain génétique :

Il a été mis en évidence dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique des mutations des gènes codant pour les récepteurs du TGF B, sans que cela soit montré dans l'hypertension porto-pulmonaire.

2) Angiogenèse anormale :

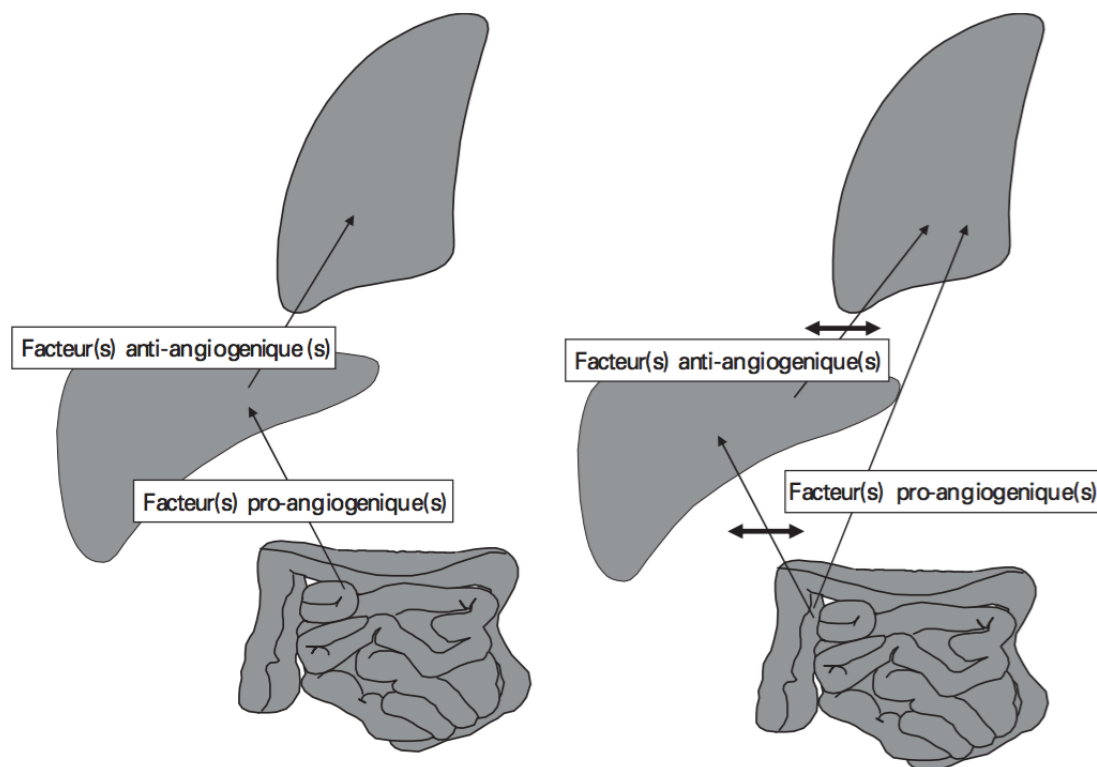
Présence d'une vasoprolifération par anomalie de la régulation de l'angiogenèse par le foie.

En effet les hépatocytes produisent deux puissants facteurs anti-angiogéniques,

- ✓ Endostatine
- ✓ Angiostatine

dont la synthèse est diminuée en cas d'hypertension portale, et cette carence s'associe à un surplus de facteurs pro-angiogéniques contenus dans le sang porte qui sont physiologiquement métabolisés ou éliminés par le foie. Il existe donc au cours de l'hypertension portale un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques.

Figure 1: Schéma de contrôle de l'angiogénèse pulmonaire par le foie et le système porte dans les conditions normales et en cas de maladies hépatiques et d'hypertension portale (1).



Physiologie hépato-portale normale

Maladie hépatique et/ou hypertension portale

3) Neurohormones :

La sérotonine produite par les cellules de la paroi intestinale et l'endothéline 1 produite par l'endothélium pulmonaire et le foie induisent une vasoconstriction pulmonaire et une prolifération des cellules musculaires vasculaires pulmonaires. Or, le poumon est normalement protégé des taux élevés de sérotonine libre dans le plasma par le métabolisme hépatique et le stockage dans les plaquettes, mais du fait de l'insuffisance hépatique et de la thrombopénie, son taux est habituellement augmenté dans l'hypertension portale.

4) Inflammation :

Les shunts porto-systémiques, la diminution de la phagocytose hépatique et les translocations bactériennes favorisent le passage de cytokines pro-inflammatoires et angiogéniques, de bactéries circulantes ou d'endotoxines bactériennes dans la circulation pulmonaire. Cela détruit l'endothélium pulmonaire et favorise l'adhérence des macrophages à la paroi des artères et des capillaires pulmonaires.

D. DIAGNOSTIC

1) Echographie cardiaque transthoracique :

L'échographie cardiaque par voie transthoracique (ETT) est l'examen de première intention pour le dépistage de la maladie.

Elle est réalisée : - devant des signes fonctionnels pulmonaires tels que la dyspnée d'effort, l'orthopnée, les syncopes, les douleurs thoraciques...

- systématiquement dans le cadre d'un bilan prétransplantation hépatique.

Une accélération du flux de régurgitation tricuspide supérieure à 2,8 m/s et/ou la présence de signes de dysfonction ventriculaire droite avec dilatation des cavités droites et/ou une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) > 35 mmHg suggèrent la présence d'une hypertension pulmonaire et imposent la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit qui permet de confirmer le diagnostic (3)(13).

La sensibilité de l'examen est de 100% avec une spécificité de 96% mais une valeur prédictive positive < 60% en cas de valeur seuil de PAPs à 30mmHg) (15).

Tableau 2: Symptômes de l'hypertension porto-pulmonaire

Symptômes de l'hypertension porto-pulmonaire
<u>Initiaux</u> ✓ dyspnée d'effort ✓ faiblesse, asthénie ✓ céphalées
<u>A un stade avancé</u> ✓ syncope ✓ douleur thoracique ✓ dyspnée de repos

2) Cathétérisme cardiaque droit :

C'est l'examen de référence dans l'hypertension porto-pulmonaire qui :

- ✓ confirme le diagnostic après suspicion lors de l'échographie cardiaque
- ✓ grade la sévérité
- ✓ permet le suivi sous traitement.

Cet examen a pour but d'évaluer l'état hémodynamique du patient avec l'étude :

- ✓ du régime des pressions
- ✓ du débit cardiaque
- ✓ des oxymétries étagées à la recherche d'éventuels shunts.

Il consiste à introduire dans une veine périphérique, la veine jugulaire interne ou la veine fémorale, une sonde de Swan Ganz reliée à un manomètre, et à la guider sous amplificateur de brillance jusque dans une artère pulmonaire. Une fois le cathéter arrivé dans l'artère pulmonaire, il est poussé le plus loin possible puis on gonfle le ballonnet pour obtenir la pression capillaire bloquée (PAPO). Le dégonflage du ballonnet permet la mesure de la pression artérielle pulmonaire (PAP). En retirant la sonde jusque dans le ventricule droit, on mesure la pression ventriculaire droite puis dans l'oreillette droite on obtient la pression de l'oreillette droite.

Un test au monoxyde d'azote est ensuite réalisé pour tenter de caractériser au mieux cette hypertension artérielle pulmonaire.

Le calcul du débit cardiaque se fait par la méthode de Fick qui consiste à mesurer le temps d'arrivée d'un liquide froid, souvent de l'eau glacée, injecté à une distance connue du bout de la sonde qui possède un capteur thermique.

Illustration 1: Mesure des pressions cardiaques au retrait de la sonde de Swan Ganz



Le débit cardiaque normal est compris entre 4 et 7 L/min soit 4,8 L/min en moyenne, mais celui-ci étant corrélé à la surface corporelle du patient, il est plus judicieux d'utiliser l'index cardiaque (Débit cardiaque/ surface corporelle) exprimé en L/min/m² pour comparer le débit cardiaque de sujets de taille différente.

Les normes de cet index cardiaque se situent entre 2,6 et 3,8 L/min/m².

En cas d'hypertension porto-pulmonaire, le cathétérisme cardiaque confirme une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire non réversible au monoxyde d'azote (NO). Ce test consiste en l'administration au patient de NO par voie inhalée avec un contrôle des valeurs hémodynamiques dans les suites. La réversibilité significative est définie par une baisse de la PAPm de plus de 10mmHg en atteignant une valeur inférieure à 40mmHg avec stabilité ou légère augmentation du débit cardiaque.

Les données hémodynamiques sont susceptibles de se modifier au cours du temps chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, nécessitant un contrôle par cathétérisme cardiaque droit et échographie cardiaque tous les 6 à 12 mois (16).

Il convient cependant de tenir compte des particularités de cette population de patients qui, du fait de l'hypertension portale, présente par l'intermédiaire de la vasodilatation splanchnique un syndrome hyperkinétique (3) se traduisant par une augmentation du débit cardiaque (DC). Cette augmentation du débit cardiaque, présente chez 30 à 50% des cirrhotiques, est responsable d'une augmentation artificielle de la PAPm sans réelle augmentation des résistances vasculaires pulmonaires ($RVP = \frac{PAPm - PAPO}{DC}$) (17) (18).

C'est pourquoi il est nécessaire de prendre en compte les résistances vasculaires pulmonaires et pas uniquement la pression artérielle pulmonaire dans la définition hémodynamique du syndrome porto-pulmonaire.

Dans ces conditions, les traitements médicaux de l'hypertension porto-pulmonaire, qui sont des vasodilatateurs, sont à utiliser avec précaution du fait d'une possible aggravation de cet hyperdébit cardiaque et de la rétention hydrosodée.

3) Bilan complémentaire

La surveillance clinico-biologique s'organise par la suite avec l'évaluation de la distance parcourue lors du test de marche des six minutes qui est, pour toutes les formes d'hypertension artérielle pulmonaire, bien corrélé au score de dyspnée NYHA (New York Heart Association) et donc au pronostic vital.

a) Test de marche des 6 minutes

Une distance parcourue en 6 minutes inférieure à 250 m est de mauvais pronostic.

La standardisation de l'épreuve de marche de six minutes (6MWT) est nécessaire afin d'en assurer sa reproductibilité.

Il s'agit d'un test de suivi des pathologies pulmonaires qui évalue la distance maximale parcourue en 6 min par le patient.

Le test doit être stoppé en cas d'apparition de douleur thoracique, d'étourdissement, de palpitations ou de dyspnée.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont régulièrement surveillées au cours du test.

Le terrain doit être standardisé, plat, sans obstacle avec une longueur sans virage d'au moins 25 m.

Ce test peut cependant être parfois biaisé par des facteurs confondants induisant une limitation des déplacements par une cause extrapulmonaire, comme l'ascite abondante dans notre population d'étude ou l'arthrose évoluée.

b) Score de dyspnée NYHA

Tableau 3: Score de dyspnée NYHA

Stade I	Dyspnée pour des efforts importants inhabituels : le patient n'a aucune gêne dans la vie courante.
Stade II	Dyspnée pour des efforts importants habituels tels que marche rapide ou en côte, montée des escaliers (> 2 étages).
Stade III	Dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que marche normale en terrain plat, montée des escaliers (= 2 étages).
Stade IV	Dyspnée permanente de repos.

c) BNP

La concentration plasmatique de Brain Natriuretic Factor (BNP) ou de la fraction NT-pro-BNP est le reflet de la distension des fibres musculaires myocardiques et représente un biomarqueur intéressant de l'évolutivité et du pronostic de l'HTPP (19).

E. PRONOSTIC

Le pronostic de l'hypertension porto-pulmonaire est effroyable.

Sans traitement médical vasoactif ou transplantation hépatique, la survie à 3 ans des patients avec hypertension porto-pulmonaire a été évaluée à 38 % (20) et la survie à 5 ans à 14% dans une étude monocentrique publiée en 2008 (21).

La médiane de survie sans traitement est de 6 mois (22), soit inférieure à celle des patients atteints d'une HTAP idiopathique, malgré des valeurs hémodynamiques souvent meilleures (20).

L'évolution naturelle se fait vers l'insuffisance cardiaque droite et le décès (23).

F. TRAITEMENT

L'objectif des traitements médicaux de l'hypertension porto-pulmonaire est d'améliorer les données hémodynamiques en diminuant la PAPm et si possible en normalisant les résistances vasculaires pulmonaires afin de pouvoir éventuellement proposer, dans un second temps, une transplantation hépatique.

Le contrôle de l'hypertension porto-pulmonaire par un traitement médical pour ensuite permettre une transplantation hépatique est primordial puisqu'environ 50% de ces patients décèdent rapidement de leur maladie hépatique si non transplantés (7) malgré le contrôle de la maladie pulmonaire.

Cette stratégie thérapeutique est qualifiée par les anglo-saxons de « Bridging therapy ».

1) Bêtabloquants et inhibiteurs calciques

Les Bêtabloquants sont contre indiqués en cas d'hypertension porto-pulmonaire modérée ou sévère car ils diminuent la tolérance à l'effort par leurs effets inotrope et chronotrope négatifs (24).

Il en va de même pour les inhibiteurs calciques qui dans le cas d'une hypertension portale augmentent le gradient de pression veineuse hépatique par vasodilatation mésentérique (25) (26).

2) Shunts porto-systémiques transjugulaires (TIPS)

Ils sont contre-indiqués dans l'hypertension porto-pulmonaire car ils aggravent la maladie en augmentant brutalement la précharge cardiaque.

3) Traitement spécifique de l'hypertension porto-pulmonaire

Les traitements proposés dans l'HTPP comme dans toute HTAP ont une action vasodilatatrice mais agissent surtout sur le remodelage vasculaire de par leur effet anti-proliférant (13).

Cependant, la réponse hémodynamique à ces traitements vasomodulateurs n'est pas constante, et Krowka émet en 2005 l'hypothèse d'un point de non retour dans l'altération des fonctions respiratoires, à partir duquel le patient ne pourra plus être amélioré par ces traitements (27).

Il existe différentes classes de traitements vasomodulateurs (1) :

Les études ayant validé l'indication et l'efficacité de ces traitements ont toutes été réalisées dans le cadre de l'hypertension artérielle pulmonaire et les résultats ont été extrapolés à l'hypertension porto-pulmonaire (6). Très rares sont les études évaluant ces traitements chez les patients avec hypertension porto-pulmonaire.

a) Analogues des prostacyclines :

Le développement de cette classe de médicaments résulte d'une étude ayant montré en 1992 la présence d'un taux de prostacyclines endogènes diminué chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire (28).

- Epoprosténol (Flolan®) : c'est une prostaglandine synthétique qui nécessite une surveillance stricte du fait de ses effets secondaires potentiels liés d'une part au produit (douleurs dans la mâchoire, flush, nausées, vomissements, diarrhées, syndrome grippal, thrombopénie) et d'autre part à son mode d'administration par perfusions intraveineuses sur cathéter tunnelisé (infections ou thrombose de voie centrale).

Plus efficace que le monoxyde d'azote, l'époprosténol pourrait être utilisé pour voir la réversibilité ou non de l'HTAP (29).

Depuis juillet 2014, le Veletri® a une AMM dans le traitement de l'hypertension pulmonaire. Il a une meilleure stabilité à température ambiante que le Flolan® (48h) permettant un changement de cassette journalier, rendant ainsi le traitement plus aisé à mettre en place en pratique.

L'époprosténol est très utilisé en traitement d'urgence pertransplantation hépatique et est souvent stoppé dans les 48 h suivant la transplantation hépatique. C'est le seul traitement pour lequel une amélioration de la survie des patients a été montrée (30) (31)(32).

- Trépostinil (Remodulin®) : en sous-cutané, intraveineux ou inhalé.

- Iloprost (Ventavis®): inhalation ou forme intraveineuse (33).

Ce sont deux alternatives à l'Epoprosténol qui sont plus faciles d'utilisation.

Les analogues des prostacyclines représentent la principale classe thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire mais, du fait de leurs contraintes d'utilisation, sont souvent

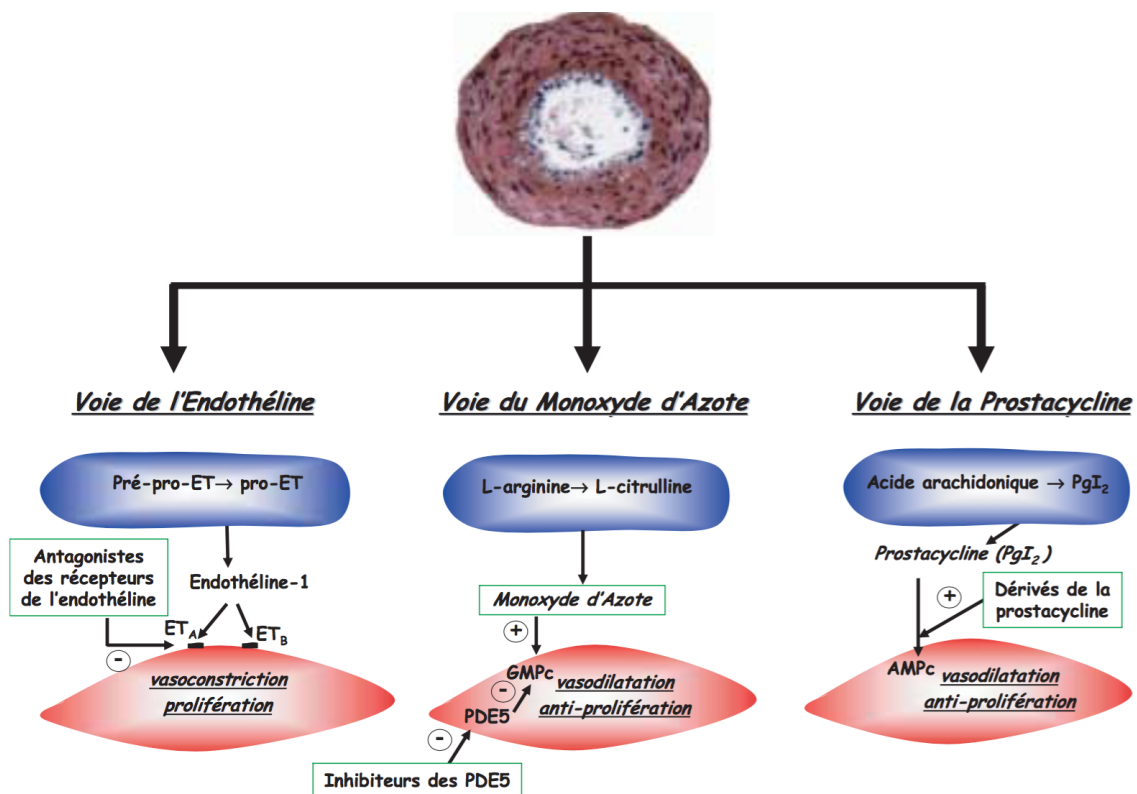
réservés aux formes très sévères en « bridge to transplantation » autrement dit en « pont médical avant la transplantation » (34) ou en pertransplantation hépatique immédiat.

b) Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :

- Bosentan (Tracleer®): c'est un antagoniste non spécifique des récepteurs A et B de l'endothéline. Du fait d'une toxicité hépatique idiosyncrasique chez 10% des patients traités, celui-ci avait été contre-indiqué dans l'hypertension porto-pulmonaire, mais une série de 11 patients publiée par Hoeper en 2005, rapporte une bonne efficacité du Bosentan sans effet secondaire majeur chez des patients atteints d'une cirrhose Child A (35), ce qui a été confirmé par une autre étude de 2013 portant sur 34 patients (36).

- Ambrisentan (Volibris®), antagoniste sélectif des récepteurs A de l'endothéline est également efficace dans l'amélioration des critères hémodynamiques de l'hypertension porto-pulmonaire, sans hépatotoxicité démontrée (37).

Figure 2: Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, des analogues de la prostacycline, et des inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (12)



c) Inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase :

- Sildenafil (Revatio®) semble être intéressant car efficace et bien toléré chez les patients ayant une hépatopathie sévère mais permettrait une amélioration non durable des symptômes avec une disparition du bénéfice à 12 mois (38) ce qui laisse à penser que les inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase sont insuffisants en monothérapie au long terme, alors que plusieurs études montrent leur efficacité en bithérapie (39) (40).

- Tadalafil (Adcirca®) : il est préféré au Sildenafil du fait de sa galénique avec une prise quotidienne contre 3 comprimés par jour pour le Sildénafil.

d) Combinaison de plusieurs de ces traitements : (41)

L'association clinique la plus fréquente est Tadalafil/ Ambrisentan pour plusieurs raisons :

- Nombre de prises quotidiennes inférieur : deux comprimés par jour contre cinq lors de l'association Sildénafil/Bosentan.
- Moins d'interactions médicamenteuses avec les anti-rejets après transplantation hépatique.
- Une seule étude de comparaison d'une bithérapie orale d'emblée réalisée (Tadalafil et Ambrisentan versus l'un ou l'autre en monothérapie) et qui a montré une supériorité de la bithérapie dans l'hypertension artérielle pulmonaire (42).
- Aucune étude n'a été menée dans l'hypertension porto-pulmonaire.

G. HTPP ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE

L'hypertension porto-pulmonaire modérée ($35\text{mmHg} < \text{PAPm} < 45\text{mmHg}$) à sévère ($\text{PAPm} > 45\text{mmHg}$) a longtemps été considérée comme une contre-indication à la transplantation hépatique (TH) (6) du fait de la surmortalité per et post-transplantation qu'elle engendrait :

En effet, une PAPm inférieure à 35mmHg n'engendre pas de surmortalité opératoire, mais Raevens retrouve dans son étude 50% de mortalité si PAPm entre 35 et 45 mmHg et 100% de mortalité si $\text{PAPm} > 45\text{mmHg}$. (43) (44) .

Immédiatement après la transplantation hépatique, la levée de l'obstacle au flux sanguin portal et la libération de métabolites vasoactifs par le greffon augmentent brusquement le remplissage ventriculaire droit en présence d'une résistance vasculaire pulmonaire fixée pouvant être responsable d'une défaillance cardiaque droite. En effet lors de cette reperfusion, le débit cardiaque augmente de 5 à 10% de façon habituelle mais cette augmentation est imprévisible et peut atteindre jusqu'à 300%, ce qui précipite la défaillance cardiaque (45) .

Cependant, le développement et l'utilisation des traitements de l'hypertension pulmonaire idiopathique dans l'hypertension porto-pulmonaire a révolutionné le devenir de ces patients (46) et autorise à présent la transplantation hépatique sans augmentation du risque opératoire si la PAPm est inférieure à 35mmHg au moment de l'intervention (75% de survie à 1an, 68% à 2 ans et 43% à 5ans selon Ashfaq (47)) , avec parfois possibilité de sevrage en vasodilatateurs en post-transplantation (8) (47).

L'évolution de l'hypertension artérielle pulmonaire en post-transplantation hépatique est imprévisible : on peut assister à une aggravation, une stabilisation, une amélioration voire une normalisation de cette hypertension porto-pulmonaire.

Le premier cas de résolution d'HTPP grave post-transplantation hépatique a été publié en 1993 par Yoshida dans Transplantation suite à l'utilisation de prostacyclines intra-veineuses en pré et post-transplantation hépatique avec arrêt des prostacyclines à 22 mois post-transplantation hépatique et normalisation de la PAPm. Depuis, plusieurs cas identiques ont été décrits mais aucun facteur prédictif de cette normalisation post-TH n'a pu être mis en évidence.

Parfois le traitement vasomoteur peut être arrêté en post-transplantation hépatique sans rechute de la maladie pulmonaire.

Certains cas d'apparition d'une hypertension porto-pulmonaire en post-transplantation hépatique ont même été décrits sans que la physiopathologie n'en soit comprise (48).

Devant l'amélioration de la survie des patients en post-transplantation hépatique en cas de contrôle préalable de la maladie par des traitements vasodilatateurs, un système d'exception au MELD a été mis en place progressivement à partir de 2002, avec une effectivité totale en 2012 (6) afin de prioriser la transplantation hépatique de ces patients et réduire le taux de décès sur liste d'attente, estimé à 7,8% (6).

En effet, une fois l'hypertension porto-pulmonaire contrôlée, il a été montré que ces patients mouraient de leur maladie hépatique (7) en cas d'absence de transplantation hépatique.

Afin de bénéficier de l'exception au MELD dans l'hypertension porto-pulmonaire, il est nécessaire d'obtenir une réduction de la PAPm < 35 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires $< 400 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ après instauration des traitements vasomoteurs. Ce score d'exception au MELD augmente de 10% tous les 3 mois si les cathétérismes cardiaques droits itératifs montrent une amélioration soutenue des valeurs hémodynamiques (6).

L'échec à réduire la PAPm sous la barre des 35mmHg est une contre-indication à l'exception au MELD et l'impossibilité de l'améliorer à moins de 50 mmHg reste une contre-indication à la transplantation hépatique et peut entraîner l'annulation de la transplantation hépatique en cas de découverte au bloc opératoire.

Il convient de souligner le fait que contrairement au syndrome hépato-pulmonaire, le syndrome porto-pulmonaire n'est pas une indication en soi à la transplantation hépatique.

H. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Tableau 4: Revue de la littérature sur l'hypertension porto-pulmonaire chez les greffés hépatiques

Auteur	Nb de patients	Objectif principal	Critères diagnostiques	Traitement	Suivi	Survie	Commentaire
PILATIS 2000	4	Identifier des critères simples chez des patients en bilan pré TH pouvant prédire la présence éventuelle et la sévérité d'une l'HTPP.	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ ou PAPO < 15mmHg	Aucun	Non précisé	50% de décès par défaillance cardiaque droite en post TH immédiat	
KROWKA 2000	43 (7+36)	Lien entre la mortalité cardio vasculaire et les valeurs hémodynamiques initiales.	RVP > 120 dyn·s·cm ⁻⁵ PAPm > 25 mmHg PAPO < 15 mmHg	Toute classe médicamenteuse	Non précisé	32% de mortalité cardio pulmonaire (14/43)	7 patients traités dans le centre et 36 patients repris de case reports ou petites series déjà publiées.
SUSSMAN 2006	4	Effet du contrôle médical de l'HTPP en pré TH sur le devenir en post TH	PAP > 35 mmHg PAPO < 15mmHg	Epoprostenol	18 mois	100% de survie à 18 mois.	Arrêt du traitement à 8 mois post TH
ASHFAQ 2007	11	Déterminer si le contrôle médical de l'HTPP en pré TH avait un impact sur la survie post TH	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ ou PAPO < 15mmHg	Epoprostenol pour 10 patients et diltiazem seul pour 1 patient	Médian 9,2 mois	63% de survie 30 mois après la TH	Durée moyenne de traitement avant diminution de la PAPm < 35mmHg de 7,4 mois. Survie médiane de 8 mois si échec du traitement vasodilatateur
SWANSON 2008	74 (19+43 +9+3) soit 12 avec TH	Etudier le devenir au long cours de l'HTPP en séparant les patients en 4 groupes de traitement	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ et PAPO < 15mmHg ou TPG > 12 mmHg.	Toute classe médicamenteuse majorité d'époprostenol	5 ans	1/survie 5ans 14% 2/ survie 5ans 45% 3/ survie 5ans 67% 4/ survie 5ans 25%	4 groupes: 1/pas de traitement 2/traitement médical, 3/traitement medical et TH, 4/TH seule.

Auteur	Nb de patients	Objectif principal	Critères diagnostiques	Traitement	Suivi	Survie	Commentaire
LE PAVEC 2008	8	Rechercher des facteurs pronostiques d'HTPP	PAPm > 25mmHg au repos ou > 30mmHg à l'effort et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ et PAPO < 15mmHg	Toute classe médicamenteuse	Moyen 42 mois	37,5% de décès d'origine cardio vasculaire (3/8)	
BOZBAS 2009	24	Identifier la prevalence de l'HTPP et l'impact de cette HTPP sur le devenir post TH.	PAPs > 30mmHg à l'échographie cardiaque	Non précisé	Non précisé	33,3% de mortalité globale et 4,2% de décès d'origine cardio pulmonaire	Diagnostic de l'HTPP par échographie cardiaque sans confirmation par cathétérisme cardiaque droit
HOLLATZ 2012	11	Décrire une cohorte de patients menés avec succès à la TH par un traitement vasodilatateur autre que époprosténol	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ PAPO < 15mmHg	Sildenafil oral ou Treprostinil SC	7 à 60 mois	100% à 30 mois	Arrêt des traitements pour 7 patients sur 11 après TH (64%)
KHADERI 2014	7	Etude du devenir au long cours des patients avec HTPP transplantés hépatiques et des potentiels effets de la transplantation hépatique sur l'HTPP.	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ PAPO < 15mmHg	Epoprosténol en pré et per opératoire avec parfois un relai par vasodilatateurs oraux en post TH.	2,8 à 9,3 ans	85,7% après un suivi moyen de 7,8 ans.	Arrêt de tout traitement vasodilatateur chez tous les patients
VERMA 2016	28	Etude du devenir de patients transplantés hépatiques avec HTPP pour identifier les sous-groupes pouvant tirer bénéfice de la TH	PAPm > 25mmHg et RVP > 240 dyn·s·cm ⁻⁵ PAPO < 15mmHg	Toute classe médicamenteuse	5 ans	53,8% de survie à 5 ans dont 19,2 % de cause cardio vasculaire.	8 patients sur les 28 recevaient des traitements vasoactifs en pré TH.

TH: transplantation hépatique, HTPP: hypertension porto-pulmonaire, PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne, PAPO: pression artérielle pulmonaire d'occlusion, RVP: résistances vasculaires pulmonaires, TPG: gradient trans-pulmonaire, SC: sous cutané.

J. CONCLUSION

La prise en charge d'un patient ayant une hypertension porto-pulmonaire est complexe et doit être multidisciplinaire avec concertation entre les hépatologues, les chirurgiens, les cardiologues et les pneumologues.

La transplantation hépatique n'est actuellement plus contre-indiquée à condition que l'hypertension porto-pulmonaire soit stabilisée en préopératoire par des traitements vasomodulateurs, assurant dans cette situation, une morbi-mortalité périopératoire similaire à celle des patients sans hypertension porto-pulmonaire. Cette stratégie thérapeutique associant traitement médical par vasomodulateurs puis transplantation hépatique après contrôle médical est qualifiée par les anglo saxons de « Bridging Therapy »

Cependant, les rares études qui se sont intéressées à cette population de patients concernent un nombre très faible de cas et sont anciennes alors que la prise en charge médicale a récemment évolué. Le devenir de ces patients est par ailleurs peu renseigné.

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à cette population afin d'étudier leur devenir et rechercher d'éventuels facteurs pronostiques de la normalisation de l'hypertension artérielle pulmonaire après la transplantation hépatique.

III. IS PORTO PULMONARY HYPERTENSION AN OBSTACLE TO LIVER TRANSPLANTATION? A French multicentric retrospective study.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Porto pulmonary hypertension (PoPH) is defined by the presence of pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension.

Liver transplantation (LT) can be performed safely in patients with medically controlled PoPH, whereas perioperative mortality remains high in case of uncontrolled PoPH. Evolution of pulmonary arterial hypertension after LT remains unpredictable. Prognostic factors need to be identified in order to select patients who will the most benefit from LT.

AIM: The aim was to study outcomes after LT in patients with PoPH and to identify factors associated with normalization of pulmonary hypertension after LT.

METHODS: This is a retrospective multicentric study of patients with PoPH who underwent LT between 2008 and 2016 in eight French transplant centers. Pulmonary artery pressure was established by right catheterization before and after LT. Primary endpoint was the normalization of pulmonary artery pressure after LT.

RESULTS: A total of 24 liver transplanted patients from eight French liver transplant centers were included between 2008 and 2016. On analysis, five (20.8%) patients had died, of whom two (8.3%) from right heart failure. After liver transplantation, pulmonary arterial pressure was normalized in 14 patients (60.8%) with adapted vasoactive medical treatment and liver transplantation, demonstrating recovery from PoPH.

In multivariate analysis, the use of vasoactive combination therapy was the only prognostic factor for pulmonary arterial hypertension normalization after liver transplantation.

CONCLUSION: Treatment of PoPH with a combination of vasoactive drugs allows LT with acceptable postoperative cardiovascular-related mortality (8.3%) and normalization of pulmonary hypertension in 61% of the patients.

Key words: outcome, vasoactive medication, prognostic factors, multicentric study, liver transplantation, porto pulmonary hypertension.

A. INTRODUCTION

Porto pulmonary hypertension (PoPH) is defined by the European Respiratory Society and the European Association for the study of the liver (ERS- EASR) as the presence of pulmonary arterial hypertension associated with cirrhotic or non-cirrhotic portal hypertension.

Natural history of PoPH without medical treatment or liver transplantation (LT) is pejorative with a slow increase in pulmonary hypertension. Mortality rate is 60% at 1 year (10) and 86% at 5 years, mostly related to the evolution of the liver disease (21)(46).

Up to 60% of the patients are asymptomatic at the time of diagnosis (4) and may remain symptoms-free for several months. Initial presentation is typically aspecific with symptoms such as: dyspnea on exertion, peripheral oedema, chest pain, or syncope. Therefore, transthoracic echocardiography with measures of systolic pulmonary arterial pressure is systematically performed as a screening test before LT (3). Diagnosis is suggested by either elevation of the right ventricular systolic pressure $> 40\text{mmHg}$ or right ventricular dysfunction on echocardiography and requires confirmation by right heart catheterization (3)(13).

The European Respiratory Society based the definition of PoPH on hemodynamic parameters measured during right heart catheterization: (i) mean pulmonary arterial pressure (mPAP) $> 25\text{mmHg}$ at rest, (ii) pulmonary vascular resistance (PVR) $> 240 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$ or > 3 Wood Units and (iii) pulmonary occlusion pressure $< 15\text{mmHg}$.

Prevalence of PoPH ranges between 0.5 and 5% (3)(4)(6)(7)(8)(9) among patients with portal hypertension. The risk of PoPH is independent from the severity of associated liver disease but could be associated to female gender and autoimmune hepatitis (14).

Although PoPH is characterized by mechanisms similar to those of other forms of pulmonary arterial hypertension (PAH), its exact pathophysiology remains unknown (1).

Perioperative mortality after LT in patients with PoPH seems to be related to the severity of the condition: mild PoPH (mPAP inferior to 35mmHg) does not increase mortality risk after LT, but moderate disease (mPAP between 35 and 50mmHg) is associated with 50% perioperative mortality. Severe disease (mPAP superior to 50mmHg) is universally fatal (9)(43).

Hence, uncontrolled PoPH is a contraindication to LT. However, small series suggest an excellent outcome after LT with low cardiac-related mortality if mPAP can be reduced to less than 35mmHg (7)(46)(47)(49) before transplant, acting as a “Bridging therapy”.

The evolution of pulmonary hypertension after LT is unpredictable: pulmonary artery pressures may either return to normal (31), remain stable with vasoactive drugs, or deteriorate. No prognostic factors have been identified until now to predict the evolution of pulmonary hypertension after LT and the need for vasoactive drugs after LT (31).

The aim of our study was to observe outcomes after LT in patients with PoPH and to identify factors associated with normalization of pulmonary arterial hypertension after LT.

B. PATIENTS AND METHODS

All patients with PoPH who underwent LT between 2008 and 2016 in 8 French transplant centers (Besançon, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Montpellier, Strasbourg, Toulouse and Tours) were retrospectively included. The study was approved by the regional ethics committee (number 2016-059).

PoPH was established by right heart catheterization before or during LT according to the definition of the European Respiratory Society. Patients whose PoPH diagnosis was either performed after LT or on echocardiography only were not included.

Identification of recipients with pre transplant PoPH was retrieved from the list of the French national transplant agency (Agence de la biomédecine) and from local data in each transplant center. Since 2008, patients with PoPH can benefit from exceptions to the French MELD-score based liver allocation system and are listed by the National French Transplant Agency (ABM). Medical records of selected patients were reviewed for characteristics of the underlying liver disease, cardiac hemodynamic values, vasodilator treatment and post liver transplant outcomes.

Prognostic factors

Several parameters at the time of diagnosis were tested for pulmonary hypertension normalization after LT: (i) gender and age (ii) hemodynamic values: mPAP (more or less than 50 mmHg), PVR (more or less than 500 dynes.s.cm⁻⁵), cardiac index (CI) (more or less than 3.8 mL/min/m²), (iii) NYHA score (NYHA I-II or III-IV), (iv) hepatocellular carcinoma, (v) combination therapy or monotherapy.

Combination therapy was defined by the association of at least two therapeutic classes among the three usually used in PoPH: Endothelin receptor antagonists (ERA), Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDI) and Prostanoids.

As right heart catheterization was not available after treatment onset and before LT for the majority of patients, the endpoint of the study was the normalization of pulmonary artery pressure after LT.

Statistics

Quantitative values were described as median with extremes ranges into brackets. Qualitative values were described as absolute numbers and percentages. Quantitative variables (haemodynamic parameters and pulmonary symptoms) were compared at the time of diagnosis and after LT using the paired t-test. All *p*-values were two-sided and considered significant when < 0.05.

Kaplan-Meier curves were used for normalization of pulmonary hypertension after LT and patient survival after LT. Univariate analysis of prognostic factors for pulmonary hypertension normalization was performed with the Wilcoxon test. Factors with $p < 0.3$ in univariate analysis and factors previously identified as important in the literature as mPAP in this case (46) were considered for multivariate analysis using step by step logistic regression with the Cox model. Odds ratios (OR) are displayed with 95% confidence interval (IC95%). Statistical significance was set at 0.05.

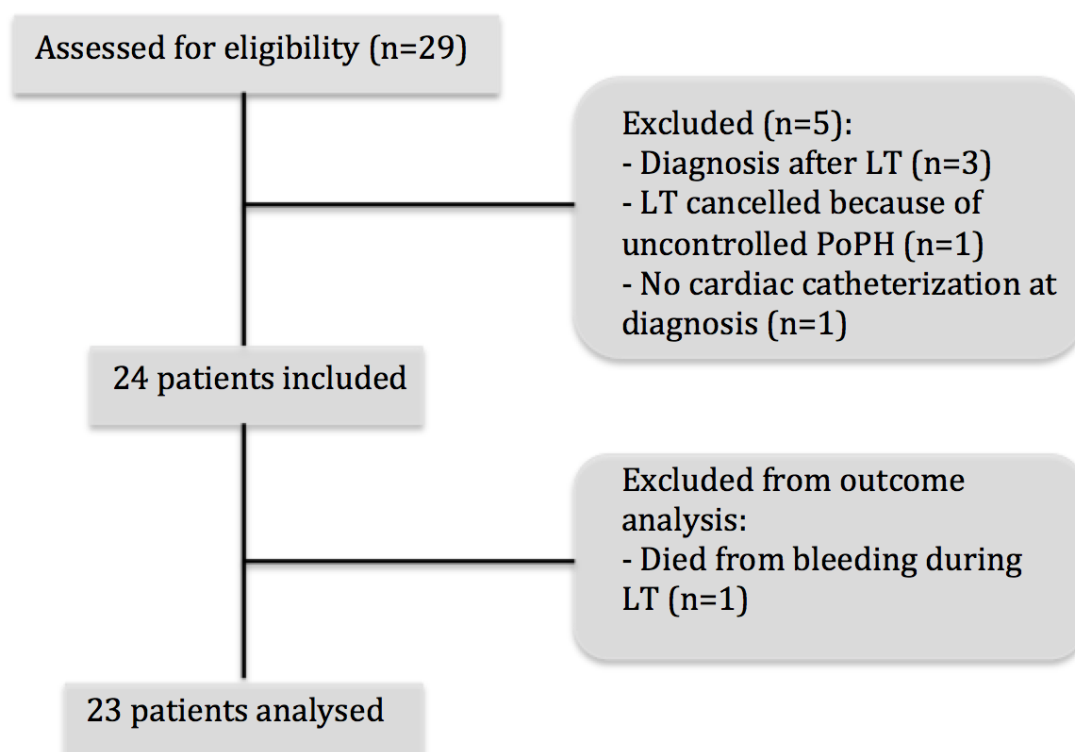
Statistical analysis was performed using XLstat Version 2014.06.01, with GraphPad PRISM Version 5.0. for graphs.

C. RESULTS

Twenty-four patients were included for analysis (see **Figure 3** for flowchart). One patient died intra-operatively of disseminated intravascular coagulation and was not taken into account in the analysis of pulmonary hypertension normalization and patient survival.

Median follow-up was 47 months (range=0-94).

Figure 3: Flow chart



Characteristics of the patients are displayed in **Table 5**. Almost half of the patients were female (n=11, 46%) and median age at diagnosis was 54 (range = 42-66) years old.

Half of the patients had a hepatocellular carcinoma (n=12, 50%). Main cause of cirrhosis was alcohol consumption (n=17, 70.8%) and none of them had non-cirrhotic portal hypertension.

They had a severe liver disease, most of them were Child C (n=12, 50%) and only two of them were Child A (8.3%).

Table 5: Characteristics of the patients

Number of patients		N=24	%
Gender	Male	13	54.0
	Female	11	46.0
Median age at diagnosis [min-max] (years)		54 [42-66]	
Aetiology of the Liver disease	alcohol	10	41.7
	alcohol/ hepatitis C virus	5	20.8
	alcohol/ NASH	2	8.3
	Hepatitis C virus	5	20.8
	Primary biliary cirrhosis	2	8.3
	Hepatocellular carcinoma	12	50.0
Child-Pugh Score	A	2	8.3
	B	10	41.7
	C	12	50.0
NYHA at diagnosis	I	2	8.3
	II	12	50.0
	III	9	37.5
	IV	1	4.2
PoPH Meld exception		2	8.3
Median waiting time between diagnosis and LT [min-max] (months)		13.5 [0-88]	
PoPH Treatment	Endothelin receptor antagonists	3	12.5
	Phosphodiesterase type-5 inhibitors	7	29.2
	Prostanoids	1	4.2
	Combined therapy	13	54.1

NASH: nonalcoholic steatohepatitis, PoPH: portopulmonary hypertension.

At diagnosis, 21 patients (87.5%) presented dyspnea on exertion (NYHA functional class II or III), one patient had dyspnea at rest (4.2%) and the two last one (8.3%) were asymptomatic (NYHA I).

Eight patients (33.3%) were taking beta-adrenergic blocking agents at diagnosis that were systematically stopped shortly after diagnosis.

At diagnosis, median mPAP was 46 mmHg (range=28-55) and median PVR was 434.5 dynes.s.cm⁻⁵ (range=286-1620). Seven patients (29.1%) presented with severe disease (mPAP≥ 50mmHg), 13 patients (54.2 %) with moderate disease (35≤ mPAP<50mmHg) and 4 patients (16.7%) with mild disease (mPAP<35mmHg).

The diagnosis of PoPH was established in the operating room at the beginning of the LT procedure through pulmonary artery catheterization in 5 of 24 patients (20.8 %). PoPH was moderate in three of these patients (mPAP=38-40-46 mmHg and respectively PVR=312-400-356 dynes.s.cm⁻⁵). In the other two patients, PoPH was severe (mPAP=54 and 50 mmHg and respectively PVR=1145 and 1620 dynes.s.cm⁻⁵).

Medical treatment of PoPH was introduced for all patients shortly after diagnosis. Three therapeutic classes were represented: Endothelin receptor antagonists (ERA), Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDI) and Prostanoids. One patient was treated by prostanoids only (4.2%), 13 patients (54.1%) received a combination therapy (ERA/PDI/prostanoids), seven patients (29%) were treated by PDI only (Sildenafil or Tadalafil) and 3 patients (12.5%) received ERA (Bosentan or Ambrisentan).

Treatments were well tolerated. One patient presented cytotoxicity as a side effect one month after the beginning of Bosentan, which was replaced by Sildenafil.

Monitoring of pulmonary hypertension after LT was performed with right heart catheterization, except for two patients who had echocardiography only.

Hemodynamic values (mPAP, PVR), NYHA dyspnea score and six-minute walk test were compared at diagnosis and after LT. Results are displayed in **Figure 4**.

Two haemodynamic parameters were significantly improved after LT: median mPAP 46 mmHg (range=28-55) at diagnosis versus 33 mmHg (range=20-60) after LT, $p=0.01$ and median PVR 434.5 dynes.s.cm⁻⁵ (range=286-1620) at diagnosis vs 230 dynes.s.cm⁻⁵ (range=77-1624) after LT $p=0.003$. Regarding clinical parameters, the median 6MWT was not significantly improved after LT (392.5m at diagnosis (range=70-575) and 369m after liver transplantation (range=180-489) $p=0.5$).

Five patients (20.8%) died during follow up. Two patients (8.3%) died specifically from right heart failure at day 3 and day 8 post transplant; they both had mild PoPH at diagnosis (35mmHg <mPAP< 50mmHg). One of these patients had right heart catheterization 5 months before LT that showed satisfactory parameters (PVR=296 dynes.s.cm⁻⁵, mPAP=31 mmHg). Other causes of death after LT included hepatocellular carcinoma recurrence (at 6 months) and ischemic cholangitis (at 9 months) for the last one while Epoprostenol was about to be ceased after PAH normalization.

Among the 23 patients available for long-term analysis, pulmonary artery pressure increased in two patients (8.7%), leading to death, remained stable under treatment in 8 patients (34.8%), and normalized in 14 patients (60.8%). In patients with PAH recovery, median time between diagnosis - corresponding to treatment introduction - and normalization was 11.5 months

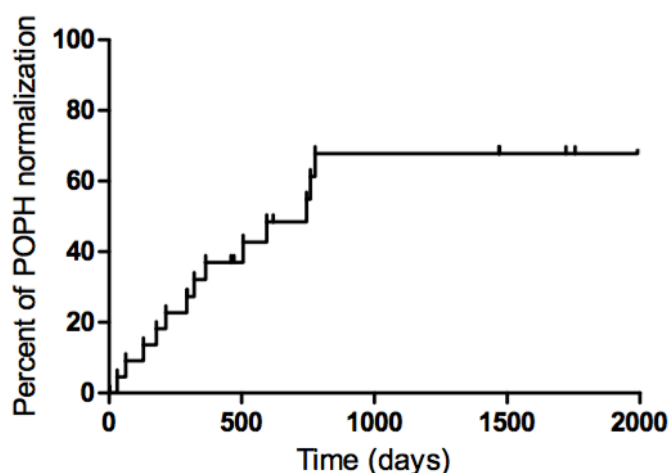
(range=1-66). Among these patients, PoPH normalization appeared after LT in five patients (35.7%) and before LT in nine patients (64.3 %).

Treatment was stopped without disease recurrence in 8 patients among them (61.5%). All patients diagnosed before LT were under specific treatment at the time of liver transplantation. For patients whose treatment was ceased after LT, the median duration of therapy after liver transplant was 18.5 months (range=5-60).

When focusing on the five patients with PoPH diagnosed in the operating room before the procedure, one died from right heart acute failure three days after LT, two remained stable under treatment without normalization and two presented an arterial pulmonary pressure normalization followed by vasoactive treatment removal.

Time to PAH normalization from the time of diagnosis is displayed in **Figure 5**. Median normalization time was 24.8 months (range=1- 66). One-year normalization rate was 34.8%.

Figure 5: Global Kaplan Meier curve of PoPH normalization, from the time of diagnosis.



In univariate analysis, the impact of the following parameters: gender, hemodynamic values at diagnosis (cardiac index, mPAP, PVR), dyspnea NYHA score and age at diagnosis, hepatocellular carcinoma, PoPH medical treatment (combination therapy or monotherapy) was tested for the time to PAP normalization. None of these factors reached statistical significance but PAH normalization tended to be more frequent in symptomatic patients at diagnosis (NYHA III-IV), or treated by combination therapy (often ERA/PDI, but sometimes ERA or PDI /prostanoids) or aged more than 55. **Table 6**.

Results of univariate and multivariate analysis are reported in **Table 6**. In multivariate analysis, only the use of a combination therapy was identified as the only good prognostic factor for PAH normalization (OR=15.4 IC95% [0.98-241.94] p=0.05).

Table 6: Bivariate and multivariate analysis of prognostic factors of PoPH normalization after LT

Bivariate analysis		Multivariate analysis		
	<i>p</i>	OR	95%IC	<i>p</i>
Gender (male/female)	<i>p=1.00</i>			
Age at diagnosis (more or less 55)	<i>p=0.23</i>	8.89	[0.27-290.09]	<i>p= 0.22</i>
NYHA score (I.II/III.IV)	<i>p=0.23</i>	1.007	[0.07-15.72]	<i>p= 0.99</i>
hepatocellular carcinoma	<i>p=1.00</i>			
mPAP (more or less 50)	<i>p=0.36</i>	0.067	[0.002-1.85]	<i>p= 0.11</i>
PVR (more or less 500)	<i>p=1.00</i>			
Cardiac index (more or less 3.8)	<i>p=1.00</i>			
Treatment (mono/bitherapy)	<i>p=0.04</i>	15.41	[0.98-241.94]	<i>p= 0.05</i>

The fishers exact test realized to compare PAH normalization in patients with normal or high cardiac index at diagnosis ($> 3.8\text{mL/min/m}^2$) didn't find any significant difference as well ($p=0.41$).

D. DISCUSSION

Treatment of PoPH with a combination of vasoactive drugs allows LT with acceptable postoperative cardiovascular-related mortality (8.3%) and normalization of pulmonary hypertension in 61% of the patients. Among these patients, 64.3% normalized before LT and 35.7% after LT.

According to the French Transplant Agency, postoperative mortality during the first month after LT was 4.8% at a national level (52). In the present study, the one-month mortality rate was 8.3% with two death of cardiovascular causes. Hence, for patients with PoPH who require LT, the mortality rate is increased but remain acceptable.

There was an over representation of female patients with PoPH, as suggested by Kawut et al (14), HCV infection was present in 42% of the patients, which did not support HCV infection as a protective factor that was suggested by the same author (14).

In the recent recommendations of the ILTS (10), right heart catheterization should be performed when systolic PAP is above 50 mmHg on doppler echocardiography. Nevertheless, five patients in the present study had diagnosis of PoPH during LT, among whom two had a systolic PAP of 45 and 46 mmHg pre operatively. Right heart catheterization should then be

performed in case of clinical suspicion or sPAP above 45 mmHg, and be repeated every 3 months on the waiting list.

Epoprostenol has been advocated by Montani (12) as the reference treatment for pulmonary hypertension (30)(31). However, this drug is delivered by continuous injection and may be constraining for cirrhotic patients. The two major therapeutic classes used were PDI and ERA, whose administration is more convenient and allowed pulmonary hypertension normalization in 9 of the cases (39.1%)(1)(19)(34)(41)(42).

Therapeutic studies on vasoactive medication for pulmonary hypertension have not been performed in the specific subgroup of patients with portal hypertension and PoPH, as cirrhosis was mostly an exclusion criteria. The main difference between isolated Pulmonary HT and PoPH remains the hyper circulatory state of portal hypertension (50), caused by pronounced splanchnic arterial vasodilatation and reduced systemic vascular resistance (17)(18) and the subsequent increase of the cardiac output. As cardiac output depends on the patient's build, therefore cardiac index (cardiac output/body surface area) seemed us to be more accurate to compare patients. As mPAP is closely related to the cardiac index, the hyper dynamic state could overestimate the severity of pulmonary hypertension associated with cirrhosis. The hyper dynamic state and the cardiac index should therefore be taken into account in the future studies on PoPH and its medical treatment.

As the current classification of pulmonary hypertension is only based on mPAP thresholds criteria, it may be interesting to take into account the cardiac index in cirrhotic patients.

In our experience, the presence of a pulmonary hypertension is not an indication to LT, even of some patients may benefit from a MELD exception to the French liver score for PoPH. The indication for LT was based on the underlying liver disease, and associated pulmonary hypertension was considered in order to assess and prevent the cardiovascular risk of the transplantation. Our findings are consistent with the recently published experience in the UK (51) and ILTS recommendations (10). Furthermore, LT does not always cure the pulmonary hypertension with only 17.4 % of the patients being drug-free at 1-year post transplantation.

Interestingly, the only significant prognostic factor in our study was vasoactive combination therapy, but age at diagnosis and mPAP at diagnosis would probably have been significant with more patients.

Among the two patients who died secondary to acute right heart failure, one patient was diagnosed with moderate PoPH intraoperatively and the other one was treated by phosphodiesterase type-5 inhibitors in monotherapy. None of them benefited from a combination therapy.

Krowka and al did not identified cardiac output as a prognostic survival factor in their study published in 2000, however, low PVR and low mPAP were identified as good prognostic factors (46).

We chose not to use Child Pugh score as a prognostic factor because of its fluctuation on the waiting list.

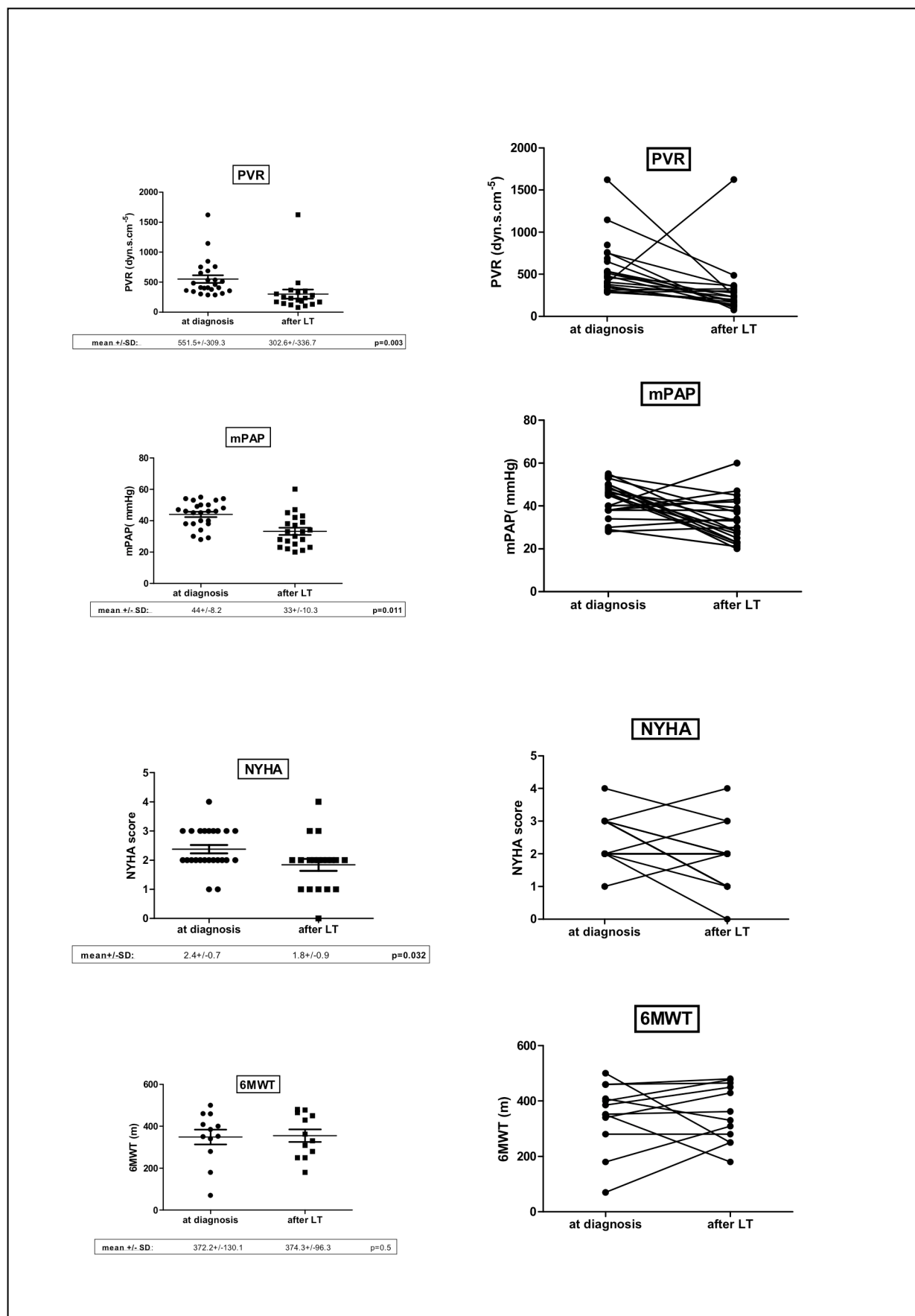
We chose not to consider BNP and 6MWT as prognostic factors because of the lack of reproductibility of these two variables, especially in cirrhotic patients (fluctuation of BNP levels, impossibility of walking due to ascites or arthrosis).

The main limit of this study are its retrospective nature and the rarity of the pathology, hence the large inclusion period and the necessity of 8 LT centers with the absence of PoPH treatment standardization.

Prospective studies focusing on the treatment of pulmonary hypertension in the specific group of cirrhotic patients need to be performed, and decreasing protocols should be established after LT to really assess the impact of LT on pulmonary hypertension.

Unfortunately, data of right heart catheterization were not available for all patients after medical treatment onset and before LT. Hence; this study mostly reflects the impact of the global management of PoPH, i.e. vasoactive treatments and LT.

Figure 4: Comparison of data at diagnosis and after liver transplantation. . Left panel : means and standart deviation at diagnosis and after LT. Right panel : values for each patient at diagnosis and after LT. A : PVR, B : mPAP, C : NYHA, D : 6MWT



A : Pulmonary vascular resistances at diagnosis and after liver transplantation
B : Mean pulmonary arterial pressure at diagnosis and after liver transplantation
C : Dyspnea NYHA score at diagnosis and after liver transplantation
D : Six-minute walk test at diagnosis and after liver transplantation

REFERENCES

1. Chabot F, Gomez E, Boyer L, Kheir A, Le Pavec J, Sitbon O, et al. [Porto-pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2006 Dec;23(6):629–41.
2. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrech D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 15;178(6):637–43.
3. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatol Baltim Md*. 2006 Dec;44(6):1502–10.
4. Pilatis ND, Jacobs LE, Rerkpattanapipat P, Kotler MN, Owen A, Manzarbeitia C, et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2000 Jan;6(1):85–91.
5. Wells JT, Runo JR, Lucey MR. Portopulmonary hypertension. *Hepatol Baltim Md*. 2008 Jul;48(1):13–5.
6. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):367–74.
7. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: an update. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2012 Aug;18(8):881–91.
8. Khaderi S, Khan R, Safdar Z, Stribling R, Vierling JM, Goss JA, et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension patients after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2014 Jun;20(6):724–7.
9. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012 Apr;141(4):906–15.
10. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1440–52.
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023–30.
12. Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Humbert M. [Pulmonary arterial hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2005 Sep;22(4):651–66.
13. Thevenot T, Degano B, Briquez C, Sztrymf B, Seronde M-F, Rival G, et al. L'hypertension porto-pulmonaire. *Hépato-Gastro Oncol Dig*. 2011 Sep 1;18(4):378–90.
14. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatol Baltim Md*. 2008 Jul;48(1):196
15. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatol Baltim Md*. 2003 Feb;37(2):401–9.
16. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jun 1;41(6):1407–32.
17. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(36):2804–11.
18. Porres-Aguilar M, Mukherjee D. Portopulmonary hypertension: an update. *Respirol Carlton Vic*. 2015 Feb;20(2):235–42.
19. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493–537.

20. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Sep;11(9):1107–11.

21. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Nov;8(11):2445–53.

22. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb;17(2):492–8.

23. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1114–24.

24. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006 Jan;130(1):120–6.

25. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861–80.

26. Bozbas SS, Bozbas H. Portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 14;22(6):2024–9.

27. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension and the issue of survival. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Sep;11(9):1026–7.

28. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992 Jul 9;327(2):70–5.

29. Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2007 Nov 1;13(11):1506–14.

30. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):641–8.

31. Sussman N, Kaza V, Barshe N, Stripling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006 Sep;6(9):2177–82.

32. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1627–37.

33. Melgosa MT, Ricci GL, García-Pagan JC, Blanco I, Escribano P, Abalde JG, et al. Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 Mar;16(3):348–56.

34. O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jais X, Chaumais M-C, et al. Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension. *Drug Saf*. 2016 Apr;39(4):287–94.

35. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan

- therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):502–8.
36. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jaïs X, Montani D, O’Callaghan DS, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):96–103.
 37. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest*. 2011 Jan;139(1):109–14.
 38. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):563
 39. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D’Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2012 Jun;18(6):686–95.
 40. Krowka MJ, Swanson KL. How should we treat portopulmonary hypertension? *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):466–7.
 41. Gall H, Sommer N, Milger K, Richter MJ, Voswinckel R, Bandorski D, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):5.
 42. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834–44.
 43. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Jun;35(6):1646–60.
 44. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 1997 Sep;3(5):494–500.
 45. Ramsay MA. Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2000 Jul;6(4):451–2.
 46. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2000 Jul;6(4):443–50.
 47. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 May;7(5):1258–64.
 48. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Apr;23(2):145–50.
 49. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D’Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2012 Jun;18(6):686–95.
 50. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology Baltim Md*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121–31.
 51. Verma S, Hand F, Armstrong MJ, de Vos M, Thorburn D, Pan T, et al. Portopulmonary Hypertension: Still an appropriate consideration for liver transplantation? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2016 Sep 4;
 52. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/synthese.htm accessed last on 14/09/2016.

REYMOND Maud

42 pages – 4 tableaux – 5 figures – 1 illustration

Résumé :

L'objectif de ce travail était de faire dans un premier temps une mise au point sur les connaissances actuelles dans la littérature sur l'hypertension porto-pulmonaire qui est une complication pulmonaire rare mais de mauvais pronostic de l'hypertension portale.

Cette pathologie, peu étudiée, a longtemps été considérée comme contre-indication à la transplantation hépatique du fait de sa morbi-mortalité élevée en per opératoire. Si sévère et non contrôlée médicalement, elle complique effectivement la transplantation hépatique, mais l'avènement des traitements vasoactifs de l'hypertension artérielle pulmonaire à l'hypertension porto-pulmonaire a permis de contrôler la maladie et de mener les patients à la greffe hépatique avec de bons résultats, tant sur le plan hépatique que pulmonaire.

Nous nous sommes intéressés secondairement, dans une cohorte française rétrospective multicentrique de 24 patients, aux caractéristiques de ces patients ainsi qu'à l'évolution de leur maladie avant puis après la transplantation, durant un suivi moyen de 3,8 ans.

La survie est en effet satisfaisante après contrôle de la maladie puisque l'on retrouvait 8,3% de décès de cause cardio-pulmonaire en post transplantation immédiat et plus de 60% de nos patients normalisaient leur hypertension porto-pulmonaire en post transplantation hépatique.

L'association de deux classes thérapeutiques dans le traitement médical de l'hypertension porto-pulmonaire en pré transplantation semble être un facteur de bon pronostic par rapport à une monothérapie.

Mots clés : hypertension porto-pulmonaire, transplantation hépatique, devenir, facteurs pronostiques, étude multicentrique, cirrhose.

Jury

Président de Jury : Professeur Ephrem SALAME, Chirurgie digestive, Faculté de médecine - Tours

Membres du jury : Professeur Thierry LECOMTE, Gastro-Entérologie, Faculté de médecine - Tours

Professeur Frédéric PATAT, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de médecine - Tours

Docteur Pascal MAGRO, Pneumologie - Tours

Docteur Jean-Marc PERARNAU, Hépatogastro-Entérologie - Tours

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2016