

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 27 septembre 2019

Par **Philippe-Olivier, Raimana DONNOT**

Né le 17 juillet 1990 à PAPEETE

**Caractéristiques et facteurs de risque de mortalité des
patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Sylvain PALAT

Examineurs :

M. le Professeur MELLONI Boris, président du jury

Mme le Professeur FAUCHAIS Anne-Laure, juge

M. le Professeur LY Kim Heang, juge

M. le Professeur VINCENT François, juge

M. le Docteur PALAT Sylvain, directeur de la thèse

M. le Docteur FAVARD Florent, membre invité.



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
le 27 septembre 2019

Par **Philippe-Olivier, Raimana DONNOT**

Né le 17 juillet 1990 à PAPEETE

Caractéristiques et facteurs de risque de mortalité des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Sylvain PALAT

Examineurs :

M. le Professeur MELLONI Boris, président du jury

Mme le Professeur FAUCHAIS Anne-Laure, juge

M. le Professeur LY Kim Heang, juge

M. le Professeur VINCENT François, juge

M. le Docteur PALAT Sylvain, directeur de la thèse

M. le Docteur FAVARD Florent, membre invité.



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2020)	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine (CS)	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2020)	HEMATOLOGIE
CAIRE François (CS)	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (en disponibilité jusqu'au 31-12-2018)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien (CS)	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud (CS)	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE (CS CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE)
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît (en détachement jusqu'au 04-11-2020)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)	NEUROCHIRURGIE

MOUNAYER Charbel (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (CS)
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS) (faisant fonction de CS en CANCEROLOGIE)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe (CS)	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël (du 01-09-2018 au 31-08-2019)	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
--	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31-08-2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2016 au 31-08-2019)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2017 au 31-08-2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-08-2021)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01-09-2018 au 31-08-2019
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BONNAUD François	du 01-09-2017 au 31-08-2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01-09-2017 au 31-08-2019
DENIS François	du 01-09-2017 au 31-08-2019
GAINANT Alain	du 01-09-2017 au 31-08-2019
MERLE Louis	du 01-09-2017 au 31-08-2019
MOULIES Dominique	du 01-09-2017 au 31-08-2019
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2020
VALLAT Jean-Michel	du 01-09-2017 au 31-08-2019
VIROT Patrice	du 01-09-2018 au 31-08-2019

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie 31/10/20 1er contrat	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
BAUDRIER Fabien 31/10/19 1er contrat	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie 31/10/19 2e contrat	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DAURIAT Benjamin 31/10/20 1er contrat	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane 31/10/20 1er contrat	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie 31/10/20 1er contrat	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde A (fin de fonction au 01/09/19) 2e contrat	NATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine 31/10/19 fin de fonctions définitive	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
HUMMEL Marie 31/10/20 1er contrat	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody 31/10/19 1er contrat	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine 02/05/19 2e contrat	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
PIHAN Franck 31/10/20 1er contrat	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud 31/10/20 1er contrat	CHIRURGIE-ANATOMIE
TCHU HOI NGNO Princia 31/10/20 1er contrat	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TALLA Perrine 06/11/20 1er contrat	BIOLOGIE CELLULAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo 31/10/20 1er contrat	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde 31/10/20 1er contrat	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AZAÏS Julie 31/10/19 1er contrat	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain 31/10/19 2e contrat	OPHTALMOLOGIE
BEEHARRY Adil 31/10/20 1er contrat Faculté de Médecine	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David 31/10/19 2e contrat	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs GERIATRIE 16/11/19 1er contrat	BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUSQUET Pauline 08/01/19 1er contrat	PEDIATRIE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine 31/10/19 2e contrat	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki (délégation pour mission d'étude pour 1 an) 31/10/19 fin de fonctions définitive	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat	MEDECINE INTERNE A
COMPAGNAT Maxence 31/10/19 2e contrat	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DARNIS Natacha 30/04/19	PEDOPSYCHIATRIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat	RHUMATOLOGIE
DIDOT Valérian 31/10/19 1er contrat	CARDIOLOGIE
EL OUAFI Zhou 31/10/20 1er contrat	NEPHROLOGIE
EVRARD Bruno 31/10/19 1er contrat	REANIMATION
FAURE Bertrand 31/10/19 1er contrat	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte 31/10/19 1er contrat	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

FROGET Rachel 31/10/20 1er contrat	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GHANEM Khaled 31/10/20 1er contrat	ORL
GEYL Sophie 31/10/20 1er contrat	GASTROENTEROLOGIE
GOUDELIN Marine 31/10/19 1er contrat	REANIMATION
GUTIEREZ Blandine 31/10/20 1er contrat	MALADIES INFECTIEUSES
HARDY Jérémy 31/10/19 1er contrat	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan 31/10/19 1er contrat	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LACOSTE Marie 31/10/19 1er contrat	MEDECINE INTERNE
LAFON Thomas 01/09/19 fin de fonctions définitive	MEDECINE D'URGENCE
LAHMADI Sanae 31/10/19 1er contrat	NEUROLOGIE
LEGROS Maxime 31/10/20 1er contrat	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMANN Lauriane 31/10/19 1er contrat	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François 31/10/19 2e contrat	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie 31/10/19 2e contrat	CARDIOLOGIE
MICLE Liviu-Ionut 31/10/20 1er contrat	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey 31/10/20 1er contrat	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène 30/04/20 1er contrat	RADIOTHERAPIE
ORSONI Xavier 31/10/20 1er contrat	UROLOGIE
PLAS Camille 31/10/20 1er contrat	MEDECINE INTERNE B
PRUD'HOMME Romain 31/10/19 1er contrat	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
QUILBE Sébastien 31/10/20 1er contrat	OPHTALMOLOGIE

ROUCHAUD Aymeric
31/08/19 fin de fonctions définitive

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)

SALLE Henri
31/10/19 2e contrat

NEUROCHIRURGIE

SANGLIER Florian
31/10/19 1er contrat

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

SIMONNEAU Yannick
31/10/20 1er contrat

PNEUMOLOGIE

TRICARD Jérémy
31/10/20 1er contrat

CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE

VAIDIE Julien
31/10/20 1er contrat

HEMATOLOGIE CLINIQUE

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE

VITALE Gaetano

CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE 01/05/19

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

CARLESSO-CROUZIL Olivia 31/10/20 1er contrat

SEVE Léa 31/10/19 1er contrat

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

LERAT Justine
(du 01/05/16 au 31/10/20)

O.R.L.

MATHIEU Pierre-Alain
(du 01/05/16 au 31/10/20)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE

Remerciements

M. le Professeur Boris Melloni

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse après m'avoir guidé tout au long de ces 4 années d'internat. Merci pour la bienveillance et la compréhension dont vous avez toujours su faire preuve.

Mme le Professeur Anne-Laure Fauchais

Merci de répondre présente (comme à chaque fois) en ce jour si important pour moi. C'est un honneur de pouvoir compter dans mon jury un médecin mais surtout une femme de votre qualité.

M. le Professeur Kim Heang LY

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury après m'avoir parfaitement accueilli en MIA et aidé dans ma recherche de sujet de thèse. Ces 6 mois en médecine interne auront été pour moi passionnants et extrêmement enrichissants, avec un encadrement exceptionnel.

M. le Professeur François Vincent

Merci infiniment pour votre aide et votre disponibilité toujours bienvenues malgré votre emploi du temps chargé. J'ai apprécié tous les jours passés dans votre service.

M. le Docteur Florent Favard

Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. De part ta compétence et la pertinence de tes prises en charges, tu resteras un exemple pour moi tout au long de ma carrière.

M. le Docteur Sylvain Palat

Sache que ça à été un grand plaisir pour moi de travailler avec toi, que ce soit en MIA ou bien au travers de ma thèse que tu as parfaitement su diriger par tes conseils toujours avisés. J'ai particulièrement apprécié ton pragmatisme mais aussi ta bonne humeur au quotidien.

A mes chefs, M. Touraine, M. Vergnenègre, Magali, Marie-Thérèse, Thomas, Julia, Laurence, Brigitte, Adel, Guillaume V, Patricia D, Liliane, Yannick, Stéphanie C, Guillaume G, Sylvie, Mme Fauchais, Holy, M. Liozon, Julie, Elias, Fabrice, M Molina, M. Pichon qui m'ont tant appris pendant ces 4 longues années.

Aux équipes de pathologie respiratoire, des EFR, de la fibroscopie, du CLAT, de MIRMIT et de réanimation à Brive, de MIA et d'UOTC qui m'ont aussi beaucoup transmis surtout à mes débuts.

Merci à Stéphanie D pour sa patience et sa disponibilité dans la réalisation et l'explication des stats. J'espère que ma recette te plaira !

A mes co internes, Nelly, Sophie HostynE (engagement planner), Benoit Aguido, Valentin, Thomas le cass', Matthieu Pénélope, Adeline, Xavier N'galenc (le renard des surfaces, merci pour la relecture), Stéphanie Delaums' (et ses chaussures léopard), Plami, l'adjudant Hummel, jéjé salle, alex, Lachose, Ninus et nutella, Magalie and Anders, avec j'ai pu travailler sérieusement mais toujours dans la (très) bonne humeur. A bientôt j'espère !

A mes amis irremplaçables les Tauraa (de Taravao), les Cruz, Mathieu, Elie lasuck, Oli et Chacha, Elisabeth, Sirinette...

A ma belle famille au top qui m'a tout de suite adopté et parfaitement soutenu : Mathide, Sylvie et Laurent (les kaina) Josette (et son couscous) et George le Prince d'Auberive, Fofo et Louise, Evelyne.

A ma (grande) famille qui a toujours cru en moi notamment : les TatieS Eliane (ma deuxième maman), Agnès (tavana marché), Evelyne, Fanfan, tonton Oliver (à bientôt à la Réunion pour ramasser tes litchee), Patrick the king of Moorea, Isabelle, Bertrand. A Mamie Madeleine toujours en parfaite forme, à Papi Bernard et Mémé Lisa qui me manquent et à Papi Joseph que j'aurais tant aimé connaître.

A mes cousins et cousines, Guinouchette (pas dormir !!) Moana (taote niho), Simon, coco Yan et coco Patou, Manu... merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes parents, derrière moi depuis le début, qui ont toujours tout fait pour que je réussisse. Malgré la distance et les épreuves je sais que vous êtes avec moi et je pense fort à vous tous les jours, je vous aime !!!

A Petite, la femme de ma vie, que j'aime plus que tout et qui me complète si bien depuis déjà 7 ans. Je te dédie ma thèse, à laquelle tu t'es dévouée corps et âme, comme à tout ce qui me concerne : tu es parfaite ! J'ai hâte de découvrir avec toi la nouvelle vie qui nous attend, maintenant c'est du go !!!

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION	19
I.1. PHYSIOLOGIE DE LA VASCULARISATION PULMONAIRE	19
I.1.1. GENERALITES.....	19
I.1.2. ANATOMIE DE LA VASCULARISATION PULMONAIRE	19
I.1.3. ASPECTS GENERAUX DE L'HEMODYNAMIQUE PULMONAIRE	20
a) Les résistances vasculaires pulmonaires	20
b) Régulation du tonus vasculaire pulmonaire	20
I.2. HYPERTENSION PULMONAIRE	21
I.2.1. GENERALITES ET DEFINITIONS	21
I.3. HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	22
I.3.1. GENERALITES.....	22
a) Définitions	22
b) Physiopathologie de l'HTP de l'HTAP	22
c) Epidémiologie.....	23
I.3.2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	23
a) Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic.....	23
b) Confirmation du diagnostic et diagnostic différentiel.....	24
c) Evaluation pronostique initiale	26
I.3.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	27
a) Objectifs	27
b) Moyens thérapeutiques disponibles	27
c) Stratégies thérapeutiques	30
I.3.4. SPECIFICITES CHEZ LA PERSONNE AGEE.....	31
a) Définitions de la personne âgée	31
b) Enjeux et Spécificités de l'HTAP chez la personne âgée.....	31
II. ARTICLE	33
CONCLUSION.....	43
REFERENCES	44
Annexes	56
Serment d'Hippocrate	61

Table des illustrations

Figure 1 : Courbe de survie des patients atteints d'HTAP selon le groupe d'âge	53
Figure 2 : Répartition des patients de moins de 65 ans selon les critères de Boucly et al.	54
Figure 3 : Répartition des patients de 65 ans et plus selon les critères de Boucly et al.	54
Figure 4 : Répartition des patients de moins de 65 ans en fonction du risque de mortalité ERS /ESC 2015	55
Figure 5 : Répartition des patients de 65 ans et plus en fonction du risque de mortalité ERS /ESC 2015	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'HTAP selon leur âge	48
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, pronostiques et mortalité des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge.....	50
Tableau 3 : Caractéristiques paracliniques des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge.....	51
Tableau 4 : Traitements des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge.....	52
Tableau 5 : Analyse multivariée sur le décès chez les patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP	52
Tableau 6 : Modèle de Cox évaluant la survie des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP	52
Tableau 7 : Répartition des décès en fonction de l'âge chez les patients atteints d'HTAP.....	53

Liste des abréviations

AIC : accident ischémique constitué
AIT : Accident ischémique transitoire
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti vitamine K
BNP : Brain natriuretic peptide
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DLCO/VA : DLCO / Volume alvéolaire
EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ERS : European Respiratory Society
ESC : European Society of Cardiology
FAN : Facteurs anti nucléaires
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
HR : Hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension pulmonaire
Ic : Index cardiaque
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International normalized ratio
MVO : Maladie veino occlusive = HTP avec composante veineuse
NO : Monoxyde d'azote
NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA : New York Heart Association
OMS : Organisation mondiale de la santé
PaO₂ : Pression sanguine partielle en oxygène
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne
PCap : Pression capillaire pulmonaire
PDE-5 : Phosphodiesterase 5
POD : Pression de l'oreillette droite
PVP : Pression veineuse pulmonaire
Qc : Débit cardiaque
Qp : débit sanguin pulmonaire
RVP : Résistance vasculaire pulmonaire
SvO₂ : Saturation en oxygène veineux mixte
TAPSE : Tricuspid annula plane systolic excursion
TM6 : Test de marche de 6 minutes
TVRA : Test de vasoréactivité aigue
UW : unité wood (mmHg l⁻¹ min)
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus d'immunodéficience humaine.
VmaxIT : Vitesse maximale de régurgitation tricuspide

I. INTRODUCTION

I.1. PHYSIOLOGIE DE LA VASCULARISATION PULMONAIRE

I.1.1. GENERALITES

Après la naissance et la fermeture du foramen ovale, la fonction respiratoire des poumons débute en permettant les échanges gazeux en relais du placenta. La circulation pulmonaire est unique, de par sa fonction, mais aussi ses caractéristiques hémodynamiques.

Alors que la circulation bronchique, provenant de la vascularisation systémique, fournit du sang oxygéné aux effecteurs de la respiration (vaisseaux, arbre bronchique, plèvre...), la circulation pulmonaire, dépendant quant à elle des artères pulmonaires, assure l'hématose à partir du sang pauvre en oxygène provenant des cavités cardiaques droites.

Par ailleurs, contrairement à la circulation bronchique, la circulation pulmonaire absorbe l'ensemble du débit cardiaque en maintenant une pression artérielle intravasculaire basse malgré un débit sanguin élevé. Les artères pulmonaires possèdent pour cela des parois plus minces et pauvres en cellules musculaires lisses responsables d'un tonus vasculaire plus faible. De plus, il semblerait qu'une production prédominante de substances vasodilatatrices couplées à une production plus faible de vasoconstricteurs accentue ce phénomène. Le tonus vasculaire est influencé par de nombreux facteurs, dont l'hypoxie chronique par le biais d'un remodelage intravasculaire. Notons que de nombreux déterminants génétiques et environnementaux semblent également entrer dans cette physiopathologie complexe et souvent multifactorielle.^{1,2}

I.1.2. ANATOMIE DE LA VASCULARISATION PULMONAIRE

L'embryogénèse est responsable de la segmentation de la circulation pulmonaire avec au départ un réseau artériel parallèle aux voies respiratoires, puis un réseau capillaire se développant au niveau des alvéoles pulmonaires, et enfin un réseau veineux se drainant dans le cœur gauche.

Dès la naissance et la fermeture du foramen ovale, le sang pauvre en oxygène est acheminé du ventricule droit vers les poumons au travers de l'artère pulmonaire principale. Si celle-ci présente au départ un diamètre conséquent et initialement comparable à celui de l'aorte (<3cm), la raréfaction progressive du tissu élastique est finalement responsable de la diminution du calibre de ses parois.

Après son origine, l'artère pulmonaire principale se divise en deux branches principales droite et gauche, dont le calibre lui est inférieur de moitié. Le réseau se découpe ensuite pour alimenter chaque lobe avant d'entrer dans le poumon. Là, chaque artère lobaire se subdivise en branches épousant l'arbre bronchique.

Dans le même temps, soulignons l'hétérogénéité structurelle des vaisseaux composant la circulation pulmonaire. En effet, on retrouve tout d'abord des artères pulmonaires (calibre >2000 µm) élastiques car essentiellement composées de fibres élastiques, progressivement remplacées par des artères musculaires (calibre de 2000 à 150 µm) au fur et à mesure des divisions.

Ces artères dites musculaires du fait d'un rapport couche musculaire/diamètre externe plus important, présentent un calibre toujours inférieur à celui d'artères systémiques similaires.

Plus en aval, à proximité des bronches terminales, on distingue des artérioles dont la paroi vasculaire se raréfie de plus en plus en cellules musculaires lisses au profit des péricytes et des cellules endothéliales.

Enfin, au niveau des alvéoles, les artérioles se ramifient en capillaires invisibles à l'œil nu (8 à 10 μm). Ceux-ci ne sont constitués que d'une seule couche de cellules endothéliales et couvrent une surface d'environ 125m^2 chez l'homme adulte.

C'est à travers l'interface formée par le contact entre alvéole et capillaire qu'ont lieu les échanges gazeux avant que le sang enrichi en oxygène et appauvri en dioxyde de carbone ne soit acheminé vers les veinules localisées dans les septa interlobulaires. Celles-ci se rejoignent en veines pulmonaires qui se jettent dans le cœur gauche.^{1 2}

I.1.3. ASPECTS GENERAUX DE L'HEMODYNAMIQUE PULMONAIRE

a) Les résistances vasculaires pulmonaires

La circulation pulmonaire est un système à haut débit sanguin mais basse pression et résistance, celle-ci représentant environ un dixième de la résistance vasculaire systémique.

La résistance vasculaire pulmonaire (RVP) correspond au rapport suivant :

[pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) – différence de pression veineuse pulmonaire (PVP)] / débit sanguin pulmonaire moyen (Qp) ce qui correspond à $\frac{1}{2} \text{ PAPm} - \text{PVP} = Qp \cdot \frac{1}{4} \text{ RVP}$ (mmHg l⁻¹ min ou UW)

La résistance vasculaire pulmonaire moyenne normale est inférieure à 2 mmHg l⁻¹ min, soit 2 UW².

b) Régulation du tonus vasculaire pulmonaire

Contrairement à la circulation systémique, la circulation pulmonaire est toujours soumise à un tonus de repos minimal et à une vasodilatation complète, responsables du faible niveau de résistance.

Tout d'abord, la production préférentielle de médiateurs vasodilatateurs tels que l'oxyde nitrique, la prostacycline et l'adénosine l'emporte sur celle des vasoconstricteurs (endothéline 1, angiotensine II, prostaglandines).

Le système nerveux autonome exerce lui aussi un contrôle sur le tonus vasculaire par interaction avec des médiateurs humoraux et les forces hémodynamiques. L'innervation autonome pulmonaire se fait au travers des nerfs parasympathiques (cholinergique pour la vasodilatation) et sympathiques (adrénergique pour la vasoconstriction).

Il y a aussi une hétérogénéité du débit sanguin du haut vers le bas (liée à la gravité) mais aussi du centre vers la périphérie (diminution de la pression pulmonaire moyenne) et des variations liées à la ventilation. Or, ces mécanismes de compensation et d'adaptation garantissent un rapport ventilation/perfusion globalement stable.

En situation pathologique, par exemple suite à une hypoxie chronique et donc une diminution de la pression partielle alvéolaire en oxygène, on assiste à une vasoconstriction réactionnelle qui permet de redistribuer l'apport sanguin vers les régions les mieux ventilées et réduire l'effet shunt.

Notons la différence fondamentale avec la circulation systémique où l'hypoxie tissulaire entraîne une vasodilatation qui permet d'augmenter l'apport tissulaire en oxygène.^{1 2}

I.2. HYPERTENSION PULMONAIRE

I.2.1. GENERALITES ET DEFINITIONS

L'hypertension pulmonaire (HTP) correspond à une augmentation anormale de la pression dans la circulation pulmonaire, normalement caractérisée par des pressions basses (PAPm : 14 ± 3.3 mmHg) et des résistances faibles (Résistance vasculaire pulmonaire (RVP) < 2 UW).

Depuis les dernières recommandations ERS/ESC de 2015, et jusqu'à présent, l'hypertension pulmonaire était définie par une PAPm supérieure à 25 mmHg.³

Le 6^e symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire propose depuis juin 2018 le seuil d'une **PAPm supérieure à 20 mmHg**, au repos, mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit.

Remarquons que suite à cette nouvelle définition, l'hypertension pulmonaire limite (PAPm comprise entre 21 et 24 mmHg) est abandonnée. Cette dernière était d'ailleurs associée à une capacité d'exercice limitée, à un taux d'hospitalisation et à une mortalité augmentés.⁴

Lors du cathétérisme cardiaque, la mesure de nombreux paramètres hémodynamiques et notamment de la pression capillaire pulmonaire (PCap) est indispensable pour classer les hypertensions pulmonaires selon leur caractère pré-capillaire (PCaP < 15 mmHg) pour les groupes I, III, IV, V, ou post-capillaire (PCap > 15 mmHg et RVP < 3 UW) pour le groupe II. Ces différents groupes sont également définis en fonction de leur étiologie, déterminée à l'occasion du bilan clinique et paraclinique :

- Etiologies diverses pour le groupe I correspondant à l'HTAP,
- Insuffisance cardiaque gauche pour le groupe II,
- Pathologie respiratoire dans le groupe III,
- Origine thromboembolique pour le groupe IV,
- Et multifactorielle ou de cause inconnue dans le Ve groupe.³ (Annexe 1)

I.3. HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

I.3.1. GENERALITES

a) Définitions

L'HTAP qui est une HTP du groupe I est maintenant définie par :

- Une Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 20 mmHg au repos, et mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit, associée à
- Une pression capillaire pulmonaire (PCap) inférieure à 15 mmHg et
- Une résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 3 unités de Wood. (mmHg/l/min) .

Par opposition, l'HTP post-capillaire isolée est définie par une PAPm supérieure à 20 mmHg, une PCap supérieure à 15 mmHg, et une RVP inférieure à 3 UW.

L'HTP mixte (pré et post capillaire combinée) est définie par une PAPm supérieure à 20 mmHg, une PCap supérieure à 15 mmHg et une RVP supérieure à 3 UW.

L'HTAP peut être liée à de nombreuses causes : idiopathique, héritable et génétique (par mutation du gène BMPR2 notamment), médicamenteuse, liée à une connectivite, une hypertension portale, une infection par le VIH, ou la bilharziose, ou consécutive à une cardiopathie congénitale.

Parmi le groupe I, du fait de spécificités que nous n'aborderons pas dans ce travail, on distingue des sous-groupes distincts correspondant aux HTAP répondeuses aux inhibiteurs calciques, à l'HTAP avec composante veineuse (ex MVO) et à l'HTAP persistante du nouveau-né.⁴

b) Physiopathologie de l'HTP et de l'HTAP

Dans ce groupe très hétérogène au plan étiologique, plusieurs mécanismes communs aux différentes affections concourent à la survenue d'une obstruction vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre. Cela conduit finalement à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires responsables de l'HTP. Actuellement, on distingue trois mécanismes en cause :

- Le remodelage vasculaire qui touche l'ensemble des tuniques du vaisseau pulmonaire et consiste en une prolifération de cellules musculaires lisses jusqu'au niveau artériolaire. Cette prolifération anormale étant responsable d'une hypertrophie de la media, ainsi que d'une accumulation de myofibroblastes et de matrice extracellulaire dans l'intima.
- La vasoconstriction qui correspond à un dysfonctionnement de la cellule endothéliale, notamment au niveau des canaux potassiques. Il en résulte un défaut de production des médiateurs vasodilatateurs (monoxyde d'azote, prostacycline) et d'un excès de synthèse des médiateurs vasoconstricteurs (endothéline 1, thromboxane).

Ces deux phénomènes, en augmentant la pression vasculaire pulmonaire liée à la diminution de calibre des vaisseaux, sont responsables de lésions endothéliales. Celles-ci, activent à leur tour les voies de la coagulation au niveau intimal.

- La coagulopathie thrombotique et le dysfonctionnement plaquettaire accentuent in fine l'atteinte vasculaire en provoquant une thrombose in situ et en entretenant l'état pro inflammatoire.

Enfin, l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires provoque un phénomène compensatoire en amont responsable d'une hypertrophie puis d'une dilatation, et finalement d'une insuffisance ventriculaire droite.

Cette défaillance du ventricule droit limitant dans un premier temps le débit cardiaque à l'effort puis au repos.¹

c) Epidémiologie

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 15 et 50 cas par million d'individus. En occident, l'HTAP idiopathique (30 à 50% des HTAP) et l'HTAP associée à une connectivite (15 à 30%) sont les 2 sous types les plus fréquents. Au contraire, les pays en voie de développement sont dominés par les cardiopathies congénitales (Chine) et les causes infectieuses (schistosomiasis au Brésil)⁵.

Historiquement, l'HTAP était associée à la femme, d'âge moyen. Cependant, en parallèle à l'augmentation de l'espérance de vie, on constate un vieillissement de la population des patients atteints d'HTAP. Le registre COMPERA l'a clairement illustré en montrant que 64% de patients diagnostiqués d'une HTAP entre 2007 et 2011 avaient plus de 65 ans.^{5 6}

Le sexe féminin reste toutefois un facteur de risque important puisque l'on retrouve une proportion de femmes allant de 62 à 80% selon les registres.^{6 7 8 9 10 11}

Paradoxalement, le sexe masculin est lui associé à une survie moindre.^{11 12 13}

I.3.2. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

a) Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic

Signes cliniques d'HTP :

L'hypertension pulmonaire, au travers d'une atteinte progressive de la fonction ventriculaire droite, est responsable d'une symptomatologie prédominant initialement à l'effort, puis persistante au repos.

Le tableau clinique peu spécifique, regroupe d'une part les signes de dysfonction systolique droite voire globale que sont : la dyspnée, la fatigabilité, la syncope.

D'autre part, la dysfonction diastolique droite s'accompagne quant à elle de signes congestifs tels que les œdèmes des membres inférieurs, le reflux hépato jugulaire, la turgescence jugulaire.

On note également d'autres signes tels que les palpitations ou les douleurs thoraciques expliquées respectivement par des troubles du rythme cardiaque et des événements ischémiques liés à la dilatation des cavités droites.

Par ailleurs, l'auscultation cardiaque retrouve principalement un dédoublement large du 2^e bruit du cœur (B2) et un éclat du 2^e bruit pulmonaire (P2) de B2. On peut également citer un clic d'éjection pulmonaire, un 3^e bruit surajouté en regard du ventricule droit (B3), un souffle tricuspide.

Du fait des étiologies variées, le tableau clinique peut être affecté par la pathologie sous-jacente à l'HTP.¹⁴

Dépistage échographique de l'HTP :

Deux grands cas de figure peuvent conduire à la réalisation d'une échographie cardiaque : la suspicion clinique d'HTP ou le dépistage systématique dans une population à risque.

Il s'agit alors d'une part, de déterminer la PAPs au travers de l'évaluation de la vitesse maximale de régurgitation tricuspide (VmaxIT) et de l'estimation de la pression auriculaire droite (POD) grâce au diamètre et aux variations respiratoires de la veine cave inférieure.

Vmax correspond au gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule droit, c'est à dire à la vélocité maximale du flux (Vmax) entre les deux cavités.

Au final, en utilisant la formule de Bernoulli, on obtient : $PAPs = 4 \times ((V_{maxIT})^2 + POD)$.

Ce n'est qu'en cas d'élévation de la PAPs au-delà de 35 mmHg, que l'on pourra évoquer une hypertension pulmonaire.

Par ailleurs, l'échographie cardiaque, associée au doppler reste l'examen de dépistage de référence en permettant également une estimation de la probabilité échographique d'hypertension pulmonaire.³ (Annexe 2)

Ainsi, la recherche des signes échographiques indirects d'HTP, plus fiables que l'estimation de la PAPs, et recommandée en première intention par les sociétés savantes, permet de classer les patients en groupes de probabilité échographique faible, modérée ou élevée. Ces groupes conditionnant la suite du bilan diagnostique et notamment l'indication du cathétérisme cardiaque droit.^{3,4}

Ces signes sont les suivants :

- Rapport VD/VG > 1,
- Index d'excentricité du VG > 1,1,
- Diamètre de l'artère pulmonaire > 25 mm,
- Surface de l'oreillette droite > 18cm²,
- Diamètre de la veine cave inférieure > 21 mm avec collapsus inspiratoire < 50%,
- Vitesse maximale de la fuite pulmonaire en diastole > 2,2 m/s,
- Temps d'accélération pulmonaire < 105ms.³

b) Confirmation du diagnostic et diagnostic différentiel

Le diagnostic d'HTP n'est affirmé qu'après la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, examen de référence pour le diagnostic.

Le cathétérisme cardiaque droit :

Même s'il fait office de gold standard, sa réalisation n'est pas toujours obligatoire et doit être discutée en fonction du contexte clinique, de la probabilité échographique d'HTP (lorsqu'elle est faible ou modérée), mais aussi de la présence d'une maladie respiratoire ou d'une cardiopathie gauche.

Ces deux derniers cas de figure incitent par exemple à poser l'indication de cathétérisme au cas par cas, en fonction de la sévérité de la symptomatologie, de la pathologie sous-jacente et du retentissement.

Le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif, réalisé sous anesthésie locale, au cours duquel, une sonde est placée dans les cavités droites.¹⁵

Il permet, en plus de la détermination précise de la PAPm, de préciser le caractère pré capillaire (PCap ≤ 15 mmHg), post capillaire (PCap > 15 mmHg) ou mixte (PCap > 15 mmHg et RVP ≥ 3 UW) et de déterminer les RVP, indispensables au diagnostic précis d'HTAP.

Le cathétérisme cardiaque permet également une évaluation hémodynamique précise au travers de paramètres tels que le débit cardiaque (Qc) et l'index cardiaque (Ic), la pression dans l'oreillette droite ou la saturation en oxygène veineux mixte (SvO₂). Ces données offrent des informations pronostiques importantes dans le suivi des patients.

Enfin, dans les cas d'HTAP idiopathique, héritable ou médicamenteuse, l'examen permet d'effectuer un test de vasoréactivité au monoxyde d'azote (NO). En cas de positivité du test définie par une baisse de la PAPm d'au moins 10 mmHg pour atteindre une PAPm inférieure ou égale à 40 mmHg, sans effondrement du débit cardiaque, un traitement vasodilatateur par inhibiteurs calciques devra être prescrit.^{3,4}

On définit ainsi :

- L'HTP pré capillaire, correspondant aux groupes I, III, IV, et V selon les paramètres suivants :
 - PAPm > 20 mmHg
 - PCap ≤ 15 mmHg
 - (RVP ≥ 3 UW pour le groupe I)
- L'HTP post capillaire, correspondant au groupe II :
 - PAPm > 20 mmHg
 - PCap > 15 mmHg
 - RVP < 3 UW
- L'HTP mixte (pré et post capillaire) :
 - PAPm > 20 mmHg
 - PCap > 15 mmHg
 - RVP ≥ 3 UW⁴

Le bilan étiologique :

Evidemment indispensable, il conditionne toute la prise en charge.

Il est tout d'abord question de rechercher les arguments en faveur d'une origine respiratoire (groupe III) ou cardiaque gauche (groupe II, majoritaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans)¹⁶ puis thromboembolique (groupe IV).

Au terme de cette première étape, et en cas de bilan négatif, on cherchera à différencier une HTP du groupe I (HTAP) ou du groupe 5 selon la démarche suivante (Annexe 3) :³

- *L'interrogatoire :*
Il peut permettre d'identifier des antécédents familiaux ou des facteurs de risque d'HTAP (connectivite, prise de médicaments ou toxiques incriminés, infection par le VIH...)
- *L'examen physique :*
Recherche des signes pouvant orienter vers la pathologie sous-jacente (arthralgies, sclérose cutanée, signes d'hypertension portale...)
- *L'échographie cardiaque :*
Recherche une atteinte ventriculaire gauche systolique ou diastolique, une valvulopathie, ainsi qu'une cardiopathie congénitale. Cette dernière étant responsable d'une atteinte du groupe I.
- *Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :*
Au travers de la spirométrie et de la pléthysmographie, elles mettent en évidence une atteinte pulmonaire restrictive ou obstructive habituellement responsable d'une HTP du groupe III, bien que parfois, l'HTAP puisse-elle même être en cause (compression bronchique par dilatation de l'artère pulmonaire).¹⁷
Notons que quel que soit l'étiologie sous-jacente (HTP liée à une pathologie pulmonaire ou réelle HTAP) on pourra constater une diminution de la diffusion alvéolo-capillaire corrélée à la sévérité de l'HTP.¹⁸
- *Le test de marche de 6 minutes :*

Il fait partie des EFR mais présente une utilité essentiellement pronostique. Il doit être interprété prudemment car influencé par de nombreux facteurs (sexe, âge, poids, comorbidités...).^{19 20}

Associé à la mesure de la saturation en oxygène, de la fréquence cardiaque, ainsi qu'au score de Borg, il gagne en pertinence pronostique.^{21 22}

– *L'angioscanner thoracique :*

Lors d'un bilan de dyspnée, ou parfois de manière fortuite, il peut permettre de dépister une HTP en mettant en évidence une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire au-delà de 29 mm, un diamètre de l'artère pulmonaire supérieur à celui de l'aorte, une dilatation des cavités droites.

Cependant, grâce à une évaluation parenchymateuse, vasculaire, médiastinale et cardiaque, son rôle principal est d'orienter le diagnostic. On recherchera pour cela, des signes de pathologie pulmonaire chronique (emphysème, atteinte interstitielle...) ou embolique grâce à l'injection de produit de contraste.

De plus, la mise en évidence d'anomalies cardiaques ou œsophagiennes par exemple, peut orienter vers une étiologie malformative ou une connectivite.

Enfin, on pourra distinguer une HTP avec composante veineuse (MVO) en présence d'épaississements des septa interlobulaires, de nodules flous centrolobulaires, d'adénopathies médiastinales.³

– *La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion :*

Elle doit être systématique et permet en cas de probabilité normale ou faible d'exclure le diagnostic d'HTP post embolique de manière quasi certaine (sensibilité : 90-100% et spécificité : 94-100%).

Par contre, la présence de défauts de perfusion systématisés segmentaires non concordant en ventilation devra faire évoquer le diagnostic.²³

– *L'échographie hépatique avec doppler du tronc porte :*

Elle recherche une hypertension portale et pourra, en cas d'anomalie et de suspicion de pathologie hépatique, être complétée par une mesure du gradient de pression veineuse hépatique lors d'un cathétérisme cardiaque droit ou par une endoscopie digestive haute.³

– *Le bilan biologique :*

Il consiste en des dosages de sérologies virales : VHB, VHC, VIH, ainsi qu'en la recherche des marqueurs de l'auto-immunité : facteurs antinucléaires complétés en cas de positivité significative par la recherche d'anticorps anti centromères, anti SCL-70, anti ADN natif et anti RNP.

c) Evaluation pronostique initiale

Elle est fondamentale afin de déterminer la gravité de la maladie et l'attitude thérapeutique. Elle se base sur de nombreux paramètres, cliniques et paracliniques.

Au plan clinique, on retient la présence et l'intensité des signes d'insuffisance cardiaque droite, la présence de syncopes et le niveau d'intensité de la dyspnée.²⁴

L'évaluation clinique est complétée par les critères paracliniques que sont le taux sanguin de BNP ou le NT-proBNP, la distance au test de marche de 6 minutes, la morphologie et la fonction des cavités droites, les capacités fonctionnelles à l'effort.

On retient également certains paramètres hémodynamiques tels que la POD, l'IC, et la pression sanguine partielle en oxygène (PaO₂).²⁵

Au final, cette évaluation multidimensionnelle de l'HTAP permet de classer les patients en 3 groupes en fonction du risque de mortalité à 1 an (Annexe 4) :

- *Un groupe à faible risque* (mortalité < 5%) où les patients présentent souvent une maladie non évolutive, une dyspnée de stade I ou II NYHA, une distance de marche > 440m et aucun signe de dysfonction ventriculaire droite.
- *Un groupe à risque modéré* (mortalité : 5 – 10%) caractérisé par une dyspnée de stade III NYHA, une maladie lentement évolutive, une diminution modérée de la distance de marche et des capacités à l'effort, des signes de dysfonction ventriculaire droite.
- *Un groupe à risque élevé* (mortalité > 10%) avec évolutivité rapide, dyspnée de repos, signes d'insuffisance cardiaque droite sévère et dysfonction des organes secondaires.

Cette évaluation du statut est primordiale puisqu'elle conditionne non seulement le pronostic, mais aussi la stratégie thérapeutique. Celle-ci ayant pour objectif de garder ou d'amener le patient dans le groupe à faible risque de mortalité.^{3,4}

I.3.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

a) Objectifs

L'objectif principal est l'amélioration de la survie. Cependant, la prise en charge doit également permettre le ralentissement de la progression de la maladie, l'amélioration de la qualité de vie, des symptômes et des capacités à l'effort.

b) Moyens thérapeutiques disponibles

Mesures générales :

Celles-ci, diverses et variées comprennent la rééducation et le maintien de l'activité physique, avec cependant la contre-indication aux efforts intenses.²⁶ On peut également citer la prévention vaccinale des infections respiratoires.²⁷

La grossesse, du fait du risque important de décès, apparaît toujours formellement contre indiquée chez les patientes atteintes d'HTP.^{28 29}

Concernant la méthode de contraception de choix, notons que si aucun consensus n'est actuellement défini, le BOSENTAN pourrait inhiber l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Enfin, le soutien psychosocial et l'éducation du patient prennent également tout leur sens dans le contexte de maladie grave et chronique.³

Traitements non spécifiques :

Ils comprennent :

- L'oxygénothérapie chez les patients présentant une hypoxémie inférieure à 60 mmHg.
- L'anticoagulation orale par AVK dans les cas d'HTAP idiopathique, héritable ou iatrogène.

Notons que l'INR cible recommandé compris entre 1,5 et 2,5 suffirait à diminuer les phénomènes thrombotiques.^{30 31}

- Le traitement diurétique qui, en cas d'insuffisance cardiaque droite, tient également une place fondamentale dans la prise en charge globale des malades en permettant une amélioration de la survie.^{3 32}

Traitement vasodilatateur (inhibiteurs calciques) :

Les inhibiteurs calciques (Nifédipine, Diltiazem, Amlodipine) sont indiqués en cas de test de vasoréactivité aigue positif, chez les patients atteints d'HTAP idiopathique, héritable ou iatrogène.

Ce test consiste en l'inhalation de NO lors d'un cathétérisme cardiaque droit et sa positivité est définie par une baisse de la PAPm de plus de 10 mmHg jusqu'à un niveau inférieur ou égal à 40 mmHg, avec un débit cardiaque non diminué.

Ils doivent être débutés à doses faibles, puis augmentés progressivement à la dose maximale tolérée (120 à 240 mg pour la Nifédipine ; 240 à 720 mg pour le Diltiazem ; jusqu'à 20mg pour l'Amlodipine).

Notons que la mise en évidence de ces patients répondeurs, certes minoritaires (moins de 10 % des patients atteints d'HTP idiopathique ou iatrogène) représente un enjeu important puisque leur pronostic apparaît excellent.^{31 32}

De plus, ce n'est qu'après réévaluation et en cas de réponse insuffisante qu'un traitement supplémentaire devra être instauré.³

Traitements spécifiques de l'HTAP :

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline.

Dans la pathogénèse de l'HTAP, il a été démontré une activation anormale de la voie de l'endothéline tant au niveau plasmatique que pulmonaire. C'est en se liant à deux isoformes de récepteurs (type A et B) présentes au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, des fibroblastes et des cellules inflammatoires que l'endothéline exerce un effet vasodilatateur.

Ainsi, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, en inhibant ces derniers, permettent donc de lutter contre les phénomènes de prolifération cellulaire et de vasoconstriction.³³

o L'Ambrisentan :

Il contre l'effet pro hypertenseur de l'endothéline en se liant spécifiquement aux récepteurs A.

Son principal effet indésirable est la perturbation du bilan hépatique (0,8 à 3 % des cas) qui justifie une surveillance mensuelle du bilan hépatique ainsi qu'une contre-indication en cas d'élévation initiale des transaminases à 3 fois la normale.

Enfin, il n'est pas responsable d'interactions médicamenteuses notables.³⁴

o Le Bosentan :

C'est un double antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline.

Notons que chez 7 à 10 % des patients, une élévation dose-dépendante et réversible des aminotransférases hépatiques justifie une surveillance mensuelle du bilan hépatique. On retient également une contre-indication en cas d'élévation des transaminases à 3 fois la normale et une interaction avec les contraceptifs hormonaux.^{35 36}

o Le Macitentan :

Il a montré un gain en terme de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'HTAP naïfs de traitements ou en complément d'un autre traitement spécifique.

Si aucune toxicité hépatique n'a été rapportée, des anémies significatives inférieures à 8 g/dl ont été rapportées chez les patients traités par 10 mg de Macitentan.³

- Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et stimulateurs de la guanylate cyclase.

L'effet vasodilatateur puissant du NO passe par l'activation de la guanylate cyclase soluble qui stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) lui-même responsable de la relaxation des muscles lisses vasculaires. Le GMPc étant hydrolysé en GMP par des phosphodiesterases dont la phosphodiesterase 5 (PDE-5).

Les inhibiteurs de la PDE-5 sont donc à l'origine d'une augmentation de la concentration de GMPc et in fine d'une vasodilatation pulmonaire en plus d'une activité antiproliférative.^{37 38 39}

- Le Sildénafil :

Administré par voie orale à la dose de 20 mg trois fois par jour, ou par voie intraveineuse, c'est un puissant inhibiteur sélectif de la PDE-5.

Il présente principalement des effets indésirables liés à la vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices, épistaxis).^{40 41}

- Le Tadalafil :

Inhibiteur sélectif de la PDE-5, il a l'avantage de n'être administré qu'une seule fois par jour. Ses effets secondaires sont similaires à ceux du Sildénafil.

- Le Vardénafil :

A raison de 2 prises de 5 mg par jour, il présente des effets indésirables similaires à ceux du Sildénafil et du Tadalafil.⁴²

- Le Riociguat :

Le riociguat (Adempas®) est le premier stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble. Il renforce la voie NO-Guanylate cyclase soluble – GMPc en ralentissant la dégradation du GMPc mais aussi en stimulant sa production.

Au final, l'action vasodilatatrice est même complétée d'effets antiprolifératifs et antifibrotiques.⁴³

La posologie maximale du Riociguat est de 2,5 mg trois fois par jour et son principal effet secondaire est la syncope.

- Analogues de la prostacycline et des agonistes des récepteurs de la prostacycline.

La prostacycline est un eicosanoïde produit principalement par les cellules endothéliales. Elle exerce un effet antiagrégant puissant ainsi qu'un effet vasodilatateur important au niveau des cellules musculaires lisses.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une réduction de l'expression de la prostacycline synthétase dans les artères pulmonaires des patients atteints d'HTAP a justifié l'utilisation clinique d'analogues de la prostacycline possédant des effets pharmacologiques similaires.^{44 45}

- Le Béraprost :

C'est le premier analogue de la prostacycline chimiquement stable et actif par voie orale.

Notons que s'il a montré une efficacité en terme d'amélioration de la capacité d'exercice jusqu'à 3 à 6 mois, il n'a montré aucune amélioration hémodynamique ni bénéfique à long terme.

Il a pour principaux effets indésirables les céphalées, les bouffées de chaleur, la diarrhée.⁴⁶

- L'Époprostenol :

Analogue synthétique de la prostacycline, il possède une demi-vie extrêmement courte (3 à 5 minutes) et ne reste stable à température ambiante que 8h. Après refroidissement, il nécessite une administration continue par une pompe à perfusion et un cathéter tunnelisé.

Au travers d'une seule étude, c'est le seul traitement à avoir démontré une réduction de mortalité dans l'HTAP idiopathique.^{47 48}

L'Époprostenol doit être instauré entre 2 et 4 ng/kg/min. Il doit ensuite être augmenté selon la tolérance (bouffées de chaleur, céphalées, diarrhées, douleurs des membres inférieurs) jusqu'à la dose optimale comprise entre 20 et 40 ng/kg/min.

Des événements indésirables graves liés au système d'administration peuvent survenir : dysfonctionnement de la pompe, infections locales, obstructions de cathéter, septicémies.

Du fait de sa demi vie, il est formellement contre indiqué d'interrompre brutalement le traitement au risque de conduire à un effet rebond, une dégradation symptomatique voire même un décès.⁴⁹

- L'Iloprost :

C'est un analogue stable de la prostacycline disponible par voie intraveineuse, orale et inhalée.

Par voie inhalée les prises doivent être répétées six à neuf fois par jour à raison de 2,5 à 5 µg / inhalation et sont accompagnées principalement de bouffées de chaleur et de douleurs à la mâchoire.

L'administration intraveineuse continue à quant à elle montré une efficacité similaire à l'Epoprostenol chez les patients atteints d'HTAP et d'hypertension pulmonaire post embolique.^{50 51}

- Le Tréprostinil :

C'est un analogue tricyclique de l'Epoprostenol et de la Benzidine, suffisamment stable pour être administré à température ambiante par voie intraveineuse ou sous cutanée.

Son principal effet secondaire est la douleur au point d'injection et sa dose optimale, obtenue après augmentation progressive soit être comprise entre 20 et 80 ng/kg/min.

Notons que les formes orale et inhalée existent également.⁵²

- Le Selexipag :

C'est un agoniste sélectif des récepteurs IP de la prostacycline. Il est administré par voie orale jusqu'à 1600 µg 2 fois par jour.^{53 54}

c) Stratégies thérapeutiques

La démarche thérapeutique consiste tout d'abord en l'instauration des mesures générales et la réalisation du test de vasoréactivité qui permettra s'il est positif, l'administration d'inhibiteurs calciques à forte dose. Rappelons que seuls les patients présentant une HTAP idiopathique, héritable ou iatrogène sont éligibles.

Ensuite, chez les patients non répondeurs au test de vasoréactivité, en cas de risque faible à modéré, une monothérapie ou une association orale seront possibles.

Chez les patients naïfs de traitement à *risque élevé*, une association comprenant un analogue de la prostacycline intraveineux et un inhibiteur de la PDE-5 doit être proposée, en privilégiant l'Epoprostenol.

Dans le cas des patients à *risque intermédiaire*, c'est une bithérapie orale qui est recommandée.

Pour les patients à *faible risque de mortalité*, il est possible d'initier une monothérapie ou une bithérapie.

Par la suite, au terme des réévaluations thérapeutiques et en cas de non atteinte des objectifs ; une escalade thérapeutique devra être envisagée :

Association de deux molécules en cas d'inefficacité de la monothérapie, trithérapie en cas d'inefficacité d'un double traitement.

Cette utilisation simultanée de plusieurs classes médicamenteuses est justifiée par une action combinée sur les trois voies responsables de la pathogénèse de l'HTAP (voie de l'endothéline, du NO et de la prostacycline).³

I.3.4. SPECIFICITES CHEZ LA PERSONNE AGEE

a) Définitions de la personne âgée

Le processus de vieillissement est un phénomène extrêmement complexe faisant intervenir des mécanismes physiologiques et psychologiques nombreux, médiés par des interactions génétiques et environnementales.

Le vieillissement peut donc être défini par l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr.⁵⁵

S'il apparaît comme une évolution naturelle et physiologique, le vieillissement s'accompagne bien souvent de pathologies diverses et variées.

Le concept de personne âgée, très hétérogène, est lui aussi difficile à définir, ce d'autant que l'espérance de vie a fortement augmenté dans le monde et notamment dans les pays développés. De nombreux paramètres tels que l'incapacité et la dépendance, mais aussi des aspects socio culturels et économiques (âge de la retraite définissant parfois la personne âgée) entrent en jeu de manière certaine. Ainsi, il faudrait peut-être plus tenir compte de l'âge physiologique, probablement mieux approprié mais difficilement quantifiable en pratique clinique.

Si l'OMS et de nombreux pays développés ont retenu l'âge chronologique de 65 ans comme définition arbitraire de la personne âgée, il apparaît clair que cela ne s'applique pas partout dans le monde de manière aussi pertinente. L'ONU a d'ailleurs retenu quant à elle, le seuil de 60 ans pour faire référence à la personne âgée.⁵⁶

b) Enjeux et Spécificités de l'HTAP chez la personne âgée

Avec le vieillissement de la population, les personnes âgées représentent une part de plus en plus importante parmi les patients atteints d'HTP et d'HTAP. S'ils sont plus susceptibles d'appartenir aux groupes II et III, l'augmentation de la proportion des patients âgés de plus de 65 ans dans le groupe I a été clairement mise en évidence par le registre COMPERA avec 64% de patients âgés de plus de 65 ans au diagnostic entre 2007 et 2011.⁶ De plus, Hyduk et al ont également mis en évidence que la prévalence du diagnostic d'HTAP chez les plus de 65 ans avait été multipliée par 3,4 entre 1980 et 2002.⁵⁷

Par ailleurs, ces patients âgés présentent de nombreuses spécificités liées à leurs comorbidités ou à leur poly-médication notamment. Par exemple, les patients âgés sont souvent atteints d'une dysfonction cardiaque gauche le plus souvent diastolique et responsable d'une élévation de la PCap.

Dans ce cas, en présence d'une HTP, les patients présenteront parfois des caractéristiques hémodynamiques à la fois pré et post capillaires, correspondant maintenant au phénotype d'HTP mixte.⁴

Ces spécificités influencent évidemment fortement la stratégie et le choix des thérapeutiques au profit de prises en charge souvent moins agressives. Ces différences de traitement pouvant en partie, expliquer la différence de mortalité : 22% dans le groupe des personnes âgées, contre 12% chez les plus jeunes (mortalité toutes causes et tous groupes confondus : 18,4%) dans le registre COMPERA.⁶

Rose et al ont mis en évidence une proportion plus importante de dyspnées de stade III à IV NYHA chez les patients âgés, une distance de marche plus basse malgré des PAPm inférieures, ainsi que des RVP et une PCap plus hautes.

Au vu de ces singularités, ils proposent également le concept de phénotype de patients âgés parmi ceux présentant une HTAP.⁵⁸

Dans le même temps, il n'existe pas de recommandations thérapeutiques spécifiques à la prise en charge de l'HTAP chez cette personne âgée si particulière.
Afin de guider leur prise en charge thérapeutique, il apparaît donc intéressant de préciser les caractéristiques, notamment la morbi-mortalité, et d'identifier les facteurs de risque de décès des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP.

II. ARTICLE

PATIENTS ET METHODES

Format de l'étude.

Cette étude rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Limoges a analysé les dossiers des 127 patients inscrits dans le registre d'HTP du Limousin, entre 2005 et 2019, consignés et exploitables au travers du logiciel en ligne PAHTOOL.

Après vérifications de l'ensemble des dossiers grâce au logiciel CROSSWAY, nous avons retenu les patients du groupe I effectivement atteints d'HTAP, vivants ou décédés. Ceux inscrits dans la cohorte pour une hypertension pulmonaire de groupe II, III, IV ou V ainsi que les maladies veino-occlusives ou les HTP thromboemboliques chroniques ont été exclus en raison d'une prise en charge et d'un pronostic spécifique.

Cependant, les patients porteurs d'une cardiopathie gauche avec HTP mixte (12 patients) ainsi que les patients classés dans le groupe III avec HTP sévère ($PAPm > 35$ mmHg et/ou $Ic < 2L/min/m^2$) (4 patients) ont été retenus.

La cohorte étant antérieure aux nouvelles définitions de l'HTP, les patients classés « HTP limite » par une PAPm comprise entre 21 et 25 mmHg, et présentant les critères d'inclusion ont été retenus.

Variables étudiées.

Au plan clinique, nous avons évalué le sexe, l'âge moyen, l'âge au diagnostic, le statut vivant ou décédé, perdu de vue, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), la cause du décès, l'étiologie de l'HTP, les signes fonctionnels et les signes physiques, les signes d'insuffisance cardiaque, les antécédents, les expositions tabagique et alcoolique. La variable facteur de risque cardiovasculaire correspondait à la présence d'une HTA et/ou d'un diabète et/ou d'une dyslipidémie. La variable comorbidité cardiovasculaire et cardiopathie était définie par la présence d'une cardiopathie et/ou d'une arythmie cardiaque et/ou d'une coronaropathie et/ou d'un AVC et/ou d'une AOMI et/ou avec facteur de risque cardiovasculaire.

Au niveau paraclinique, le bilan hémodynamique réalisé lors d'un cathétérisme cardiaque droit en salle de coronarographie par un cardiologue expérimenté a permis de recueillir la PAPm, la Pcap, la POD, l'index cardiaque, le débit cardiaque, la SVO2 et les RVP avant TVRA. Les fréquences de réalisation du TVRA, de l'utilisation de NO, du test de remplissage ont également été relevées tout comme la PCap et la PAPm post TVRA et post test de remplissage.

Lors du bilan initial ou dans les mois suivants, une échographie cardiaque a été réalisée et a permis de rechercher une dilatation des cavités cardiaques et la présence d'un épanchement péricardique classé minime, modéré ou sévère.

Des explorations fonctionnelles respiratoires systématiques et réalisées dans le service d'EFR permettaient de noter la distance au test de marche de 6 minutes, la saturation en oxygène de départ et de fin de test, le DLCO et le rapport DLCO/VA. Nous avons également relevé au bilan initial le taux de NT-proBNP, la créatininémie, l'hémoglobininémie, la positivité des FAN, la réalisation ou non de la gazométrie artérielle ainsi que la PaCO2.

Les traitements des patients ont été recueillis : oxygénothérapie, anticoagulants oraux, inhibiteurs calciques et thérapeutiques spécifiques.

En plus d'évaluer les critères ERS/ESC 2015 (Annexe 4), nous avons testé les critères d'évaluation simplifiée de Boucly et al. afin d'estimer leur applicabilité aux patients âgés. Ces critères de bon pronostic sont les suivants :

- La dyspnée de classe fonctionnelle NYHA I à II,
- La distance au test de marche supérieure à 440m,
- La pression auriculaire droite (POD) < 8 mmHg,
- L'index cardiaque (Ic) $\geq 2,5$ l/min/m².⁵⁹

Ces 4 paramètres non invasifs et faciles d'application, permettent en fonction de leur présence et association, de prédire le risque de mortalité sans transplantation à 1an.

Nous avons évalué et comparé la morbidité des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP, d'HTP mixte et d'HTP sévère du groupe III à celle des patients de moins de 65 ans, au travers des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et pronostiques précédemment cités et préconisées par les recommandations ERS/ESC 2015 (tableaux 1 2, 3 et 4). Nous avons également comparé la mortalité imputable à l'HTP entre les 2 groupes.

Analyses statistiques.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.2.2). La valeur $p < 0,05$ a été jugée significative.

Les variables quantitatives sont décrites selon la moyenne \pm écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile.

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95 % calculés selon la méthode exacte. Le descriptif se fait par groupe patients âgés (65 ans et plus) *versus* jeunes (moins de 65 ans).

Les comparaisons entre les groupes pour les variables qualitatives ont été conduites à l'aide du test χ^2 de Pearson si les conditions d'application étaient respectées, ou d'un test exact de Fisher dans le cas contraire.

Les comparaisons entre les groupes pour les variables quantitatives ont été conduites à l'aide du test t de Student (variables qui suivent une distribution normale), et à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney (variables non distribuées normalement).

Une analyse de régression de Cox à plusieurs variables a été effectuée pour déterminer les facteurs de risque de mortalité globale.

Approbation du comité d'éthique

Cette étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Conformément à la loi française, l'approbation formelle d'un comité d'éthique n'est pas requise pour ce type d'étude rétrospective.

RESULTATS

Caractéristiques de la population générale.

Notre population comprenait 65 patients, dont 42 femmes et 23 hommes (tableau 1). Les patients présentaient un âge moyen de 63 ± 15 ans, pour un âge moyen d'apparition des symptômes de 64 ± 15 ans et un délai diagnostique de 8 ± 9 mois. On comptabilisait 12 (18,5%) perdus de vue.

Au plan étiologique (tableau 1), 18 HTAP (27,7%) étaient idiopathiques, 5 (7,7%) étaient médicamenteuses ou toxiques, 22 HTAP (33,8%) étaient liées à une connectivite dont 21 (95,5%) sclérodermies, 1 (4,5%) lupus et 7 (31,8%) autres connectivites associées. 2 HTAP (3,1%) étaient dues au VIH, 8 (12,3%) à une Hypertension portales, et 6 HTP (9,2%) étaient multifactorielles. 12 patients (18,5%) présentaient une cardiopathie gauche (HTP mixte) et 4 patients présentaient une HTP avec pathologie respiratoire associée incriminable (classés groupe III sévères).

Vis à vis des principales comorbidités, 45 patients (69,2%) présentaient au moins une comorbidité cardiaque et cardiovasculaire, 36 (55,4%) une cardiopathie, 19 (30,6%) une arythmie cardiaque, 14 (22,2%) une coronaropathie.

Trente neuf patients (60,0%) avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire avec HTA chez 29 patients (44,6%), dyslipidémie chez 19 patients (30,1%) et diabète pour 16 patients (25,4%). 19 patients (29,2%) avaient une BPCO. On comptait 26 patients (40,0%) fumeurs dont 11 actifs (42,3%) et 13 patients (20,0%) présentaient une consommation alcoolique pathologique.

Au niveau clinique (tableau 2), 44 patients (67,7%) présentaient des signes fonctionnels, principalement la dyspnée pour 31 patients (47,7%). Ils ressentaient surtout une dyspnée de stade II (n=20 ; 30,8%) ou III NYHA (n=22 ; 33,8%). 21 patients (32,3%) étaient asthéniques et 7 patients (10,8%) déploraient une douleur thoracique.

On notait des œdèmes des membres inférieurs chez 19 patients (29,2%), une turgescence jugulaire chez 11 patients (16,9%) et un reflux hépato-jugulaire chez 12 patients (18,5%).

Au plan paraclinique (tableau 3), 64 patients (98,5%) ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque, où l'on notait en moyenne une PAPm pré-TVRA à 40 ± 12 mmHg, une PCap pré-TVRA à 14 ± 7 mmHg et des RVP pré-TVRA à 7 ± 5 UW. La POD pré-TVRA était mesurée à 11 ± 7 mmHg et l'IC à 3 ± 1 (l/min/m²).

Le test de remplissage vasculaire avait été réalisé chez 7 patients (10,8%) et s'était avéré positif dans 2 cas (3,1%). La PCap moyenne après remplissage était de $16,4 \pm 6,3$ mmHg.

L'échographie cardiaque réalisée chez 48 patients (73,8%) a trouvé 1 dilatation de l'oreillette droite (1,5%), 6 épanchements péricardiques minimes (12,5%) et 1 épanchement modéré (2,1%).

La distance de marche moyenne au test de 6 minutes était de 326m pour une saturation moyenne de départ à $96 \pm 3\%$ et une saturation de fin d'examen à $94 \pm 4\%$.

Enfin, on notait un NT-proBNP moyen à 2505 ± 4018 ng/l, et des FAN positifs chez 17 patients (45,9%) sur 37.

Concernant les traitements (tableau 4), 13 patients (20,0%) recevaient de l'oxygène au long cours, 32 (49,2%) un traitement diurétique et 29 (44,6%) un traitement anticoagulant.

Cinq patients (7,7%) étaient traités par inhibiteurs calciques, 23 (35,4%) par BOSENTAN, 7 (10,8%) par AMBRISANTAN, 9 (13,8%) par TADALAFIL, 5 (7,7%) par SILDENAFIL, 2

(3,1%) par EPOPROSTENOL et 2 (3,1%) par MACITENTAN. 1 patient (1,5%) avait été traité par SITAXENTAN.

Parmi les 65 patients (tableau 2), 23 décès (35,4%) ont été relevés avec un délai moyen entre le diagnostic et le décès de 26 ± 25 mois. Les principales causes de décès étaient pour 4 patients (17,4%) l'insuffisance cardiaque droite, pour 2 patients (8,7%) le sepsis. Un patient (4,3%) était décédé de mort subite et pour les 9 patients restant (39,1%) la cause du décès n'avait pas été identifiée.

Concernant la répartition pronostique ERS/ESC 2015 (tableau 2) on notait 2 patients (3,1%) à faible risque (groupe vert), 21 (32,3%) à risque modéré (groupe jaune) et 31 (47,7%) à fort risque de mortalité (groupe rouge).

Cinq patients (11,4%) ne présentaient aucun critère de Boucly et al., 12 patients (27,3%) en comptaient 1, 12 patients (27,3%) en avaient 2, 13 patients (29,5%) possédaient 3 critères et 2 patients (4,5%) avaient tous les critères de Boucly et al.

Caractéristiques des patients âgés.

Les 65 patients étaient répartis en 2 groupes en fonction de leur âge : un groupe de patients « jeunes » âgés de moins de 65 ans comprenant 25 patients et un groupe de patients « âgés » de 65 ans et plus avec 40 patients.

La répartition par sexe n'était pas significativement différente entre les 2 groupes avec 13 femmes (52,0%) dans le groupe des moins de 65 ans et 29 femmes (72,5%) dans le groupe des 65 ans et plus.

Vis à vis des comorbidités, les différences significatives concernaient la présence d'une comorbidité cardiaque et/ou cardiovasculaire (32 patients, 80,0% *versus* 13 patients, 52,0% ; $p=0,0127$) et la présence de facteurs de risque cardiovasculaires plus fréquentes dans le groupe des 65 ans et plus (30 patients, 75,0% *versus* 9 patients, 36,0% ; $p=0,0037$).

De plus, il y avait moins de BPCO (8 patients, 20,0% *versus* 11 patients, 44,0% ; $p=0,0273$) chez les patients âgés.

Il existait aussi une différence significative en matière de tabagisme puisque les moins de 65 ans comprenaient 17 (68,0%) fumeurs *versus* 9 (22,5%) fumeurs chez les plus de 65 ans ($p=0,0001$).

Parmi ces patients fumeurs on notait également une différence significative en terme de tabagisme actif avec 10 patients (58,9%) dans le groupe des moins de 65 ans contre seulement 1 fumeur actif (11,1%) ($p=0,03$).

Le reste des comorbidités n'était pas statistiquement différentes entre les 2 groupes.

Concernant les étiologies d'HTAP, on ne retrouvait pas de différence significative de répartition entre les deux groupes, hormis pour le lupus érythémateux : 1 patient (20,0%) dans le groupe des moins de 65 ans contre 0 patient (0,0%) dans le groupe des 65 ans et plus ($p=0,0469$). Il n'y avait pas de différence significative en terme de d'HTP avec cardiopathie gauche concomitante (HTP mixte) et d'HTP avec maladie respiratoire incriminable (groupe III sévère). Notons que la prévalence des sclérodermies, 2 fois plus importante chez les patients âgés ($n=17$, 42,5% *versus* $n=2$, 20,0% n'était pas statistiquement significative ($p=0,0622$)).

Cliniquement, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, notamment en terme de niveau de dyspnée NYHA.

Au niveau hémodynamique, nous n'avons trouvé de différence statistiquement significative qu'en terme de PAPm, plus faible chez les patients âgés. En effet, la PAPm avant TVRA était mesurée à 37 ± 10 mmHg dans le groupe des patients de 65 ans et plus contre 45 ± 15 mmHg dans le groupe des jeunes ($p=0,0436$). Les RVP semblaient plus basses chez les patients âgés (8 ± 6 versus 6 ± 4 $p=n.s.$)

Pour la PAPm après TVRA, on notait 49 mmHg dans le premier groupe contre 35 mmHg dans le groupe des 65 ans et plus ($p=0,0172$).

La fréquence de réalisation et la positivité du test de remplissage étaient similaires dans les 2 groupes et il n'y avait aucune différence significative de traitement entre les 2 groupes.

Le reste des caractéristiques des sujets, similaires dans les 2 groupes est résumé dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Etude des facteurs de risque de mortalité.

La mortalité était significativement plus importante chez les patients âgés avec 18 décès (45,0%) contre 5 décès (20,0%) dans le groupe des moins de 65 ans ($p=0,0403$), sans différence significative du délai moyen de décès (25 ± 23 mois versus 26 ± 25 mois).

Dans le groupe des patients décédés on retient un âge plus avancé ($68,04 \pm 9,51$ années contre $60,64 \pm 17,11$ années dans le groupe des patients vivants ($p=0,0403$), plus de connectivites (12 patients, 50,0% versus 10 patients, 23,3% ; $p=0,0254$), une positivité de FAN plus fréquente (8 patients, 80,0% versus 9 patients, 33,3% ; $p=0,0301$), plus de coronaropathies (8 patients, 38,1% versus 6 patients, 14,3% ; $p=0,0321$), plus de douleurs thoraciques (5 patients, 20,8% versus 2 patients, 4,7% ; $p=0,0379$) et un taux de NT-proBNP plus élevé (4783 ± 5968 versus 1366 ± 1755 , $p=0,0187$). On remarque une tendance en faveur d'une fréquence plus importante d'HTA (15 patients, 100% versus 14 patients, 93,3% ; $p=0,053$) et d'hypothyroïdie (4 patients, 80% versus 1 patient, 14,3% ; $p=0,0580$).

L'analyse multivariée sur le décès (tableau 5) a montré que l'âge ≥ 65 ans (OR=35,4 ; IC95%[3,2-1229,5] ; $p=0,0135$), les facteurs de risque cardiovasculaires (OR=21,0 ; IC95%[1,7-882,5] ; $p=0,0435$) et l'alcoolisme (OR=39,6 ; IC95%[2,1-3350,6] ; $p=0,0278$) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité.

Analyse de survie

Le modèle de cox permettant d'identifier les facteurs influençant la survie (tableau 6), on constate qu'un âge au diagnostic supérieur ou égal à 65 ans (HR=59,8 ; IC95%[5,1-700,9] ; $p=0,00112$), est associé à une survie plus faible. Si le NT-proBNP (HR=1,0 ; IC95% [1,00015-1,000] ; $p<0,0001$) et la présence d'une comorbidité (HR=0,3 ; [0,1-1,1] ; $p=0,07369$) ne semblent pas influencer négativement la survie, ils sont nécessaires à la construction du modèle qui apparaît valide après stratification sur ces valeurs.

L'analyse de Kaplan-Meier permet de visualiser le temps de survie des patients des 2 groupes (figure 1).

Bien que le délai moyen de décès ne soit pas statistiquement différent entre les 2 groupes de patients (25 ± 23 mois versus 26 ± 26 mois), on observe un temps de survie durant les 32 premiers mois suivant le diagnostic plus faible chez les patients de 65 ans et plus.

En catégorisant la variable « délai de décès » en « délai de survie \leq 32 mois » ou « délai de survie $>$ 32 mois » on obtient 2 patients décédés (12,5%) dans un délai \leq 32 mois chez les moins de 65 ans contre 14 patients (87,5%) chez les 65 ans et plus ($p=0,0567$) (tableau 7).

Critères de Boucly et al. et critères ERS/ESC 2015.

Concernant la répartition des critères de faible risque de mortalité de Boucly et al. on ne constate aucune différence significative :

Dans le groupe des plus de 65 ans on retient 2 patients (7,7%) avec 0 critères contre 3 patients (16,7%) chez les moins de 65 ans, 7 patients (26,9%) avec 1 critère contre 5 (27,8%), 9 patients (34,6%) avec 2 critères contre 3 patients (16,7%), 7 patients (26,0%) avec 3 critères contre 6 (33,3%) et 1 patient (3,8%) contre 1 patient (5,6%) présentant tous les critères de faible mortalité (tableau 2, figures 2 et 3).

Toujours en fonction de l'âge, il n'y a pas non plus de différence significative de répartition des critères de risque faible, modéré et élevé de mortalité, définis par les recommandation ERS/ESC 2015. On note dans le groupe à faible risque : 1 patient (2,5%) de 65 ans et plus et 1 patient de moins de 65 ans (4,0%). Dans le groupe à risque modéré il y a 14 patients (35,0%) de 65 ans et plus et 7 patients (28,8%) de moins de 65 ans. Dans le groupe à risque élevé, on dénombre 18 patients (45,0%) de 65 ans et plus et 13 patients (52,0%) de moins de 65 ans (tableau 2, figures 4 et 5).

DISCUSSION

Cette étude rétrospective monocentrique portait sur 65 malades atteints d'HTP de groupe I avec néanmoins 12 HTP mixtes et 4 HTP de groupe III sévères. Elle a identifié une surmortalité dans le groupe des patients de plus de 65 ans et plus par rapport aux patients plus jeunes mais les outils d'évaluation pronostique habituels n'ont pas permis de prédire cette morbi-mortalité accrue. Chez les patients âgés, les comorbidités cardiovasculaires et cardiaques ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaires étaient surreprésentées de manière significative, ces derniers étant même des facteurs indépendants de mortalité.

Critères d'inclusion.

Pour définir le groupe des sujets âgés nous avons retenu le seuil de 65 ans et plus qui avait déjà été employé par Shapiro et al⁶⁰ et Yigla et al⁶¹ et qui correspondait à la définition de l'OMS. Notons que d'autres auteurs comme Ginoux⁶³ et al ont même défini un sous groupe de patients très âgés, de 65 à 75 ans. Le rationnel de cette distinction s'étant également fait en fonction des différences qui existent à l'état basal, notamment en terme de PAPm, entre patients jeunes et plus âgés.⁵⁸

Le choix des critères d'inclusion a été une première difficulté : il nous a paru intéressant de porter notre intérêt sur les HTAP et les HTP pouvant s'en rapprocher à savoir les HTP mixtes et les HTP sévères du groupe III. Nous avons donc exclu les HTP de groupe II et groupe III non sévères ainsi que les HTP possédant un pronostic encore plus péjoratif telles que la maladie veino-occlusive ou les HTP de prise en charge spécifique comme les HTP thromboemboliques chroniques. Ces critères d'exclusion ne s'opposaient pas à la présence d'une pathologie pulmonaire chronique ou d'antécédents et de pathologies cardiovasculaires dans la mesure où ceux-ci apparaissaient en tant que comorbidités et non en tant qu'étiologies de l'HTP.

Caractéristiques des 2 groupes.

Nous retrouvons une surmortalité dans le groupe des patients âgés de 65 ans et plus (45,0% *versus* 20,0% ; $p=0,0403$) en accord avec la littérature.⁵⁷ L'hypothèse du vieillissement vasculaire, notamment des artères pulmonaires, est illustré par des niveaux de PAPm physiologiques au repos différents avant 45 ans (14 ± 3 mmHg) et après 60 ans (16 ± 3 mmHg).⁶⁴ Les différences sont encore plus flagrantes à l'effort avec une élévation plus importante des pressions et une élévation moindre du débit cardiaque chez les sujets âgés.^{65 66} L'étiologie de l'HTP influence la morbi-mortalité³ et la présence d'une connectivite comme la sclérodermie par exemple, grève fortement le pronostic des malades par rapport aux HTAP idiopathiques.⁶⁷ Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative concernant la diversité étiologique des HTP entre les 2 groupes. Il y avait cependant 2 fois plus de sclérodermies dans le groupe des patients âgés ($n=17$, 42,5% *versus* $n=5$, 20,0% ; $p=0,06$). Une éventuelle participation cardiaque gauche (post capillaire) à la physiopathologie de l'HTP, non vue au cathétérisme cardiaque, rend délicate l'adjonction d'une thérapeutique spécifique et modifie la prise en charge. Les patients dont le cathétérisme cardiaque était en faveur d'une participation cardiaque gauche étaient exclus de l'étude. Malheureusement, le test de remplissage recommandé récemment³ pour dépister l'origine post capillaire occulte a été peu effectué (7 malades) en raison de l'ancienneté du bilan initial chez la plupart des

patients inclus. Cependant, le niveau moyen des RVP dans les 2 groupes, largement supérieur à 3 UW, nous conforte sur le caractère pré-capillaire de ces HTP.

Entre les 2 groupes d'âge, nous n'avons pas montré de différence concernant la fréquence des HTP sévère du groupe III même si la BPCO, principale comorbidité respiratoire, était plus rare chez les patients âgés ($n=8$, 20,0% *versus* $n=11$, 44,0% ; $p=0,0273$). Cette prévalence inférieure est à mettre en parallèle avec un tabagisme passé et actif moins important dans ce groupe ($p=0,0313$). L'inadéquation entre distribution similaire des maladies respiratoires incriminables et différence significative en terme de BPCO est probablement expliquée par une majorité de BPCO légères à modérées, bien équilibrées et donc non retenues comme étiologie de l'HTAP. Au contraire, les comorbidités cardiovasculaires et cardiaques ($p=0,0127$) et les facteurs de risque cardiovasculaire ($p=0,0029$) étaient significativement plus présents dans le groupe des patients âgés, ce que Ginoux et al a également identifié sur une série de 248 malades.⁶³

Données de mortalité.

Les délais diagnostiques et de décès moyen équivalents dans les deux groupes semblent exclure la possibilité de décès plus importants par retard de traitement ou mort naturelle chez les patients plus âgés, contrairement à l'étude de Ginoux et al où les délais diagnostiques étaient plus importants dans le groupe des patients âgés de plus de 65 ans (7 ± 48 mois) et encore plus chez les patients très âgés de plus de 75 ans (16 ± 32 mois).⁶³

La présentation clinique comparable entre les 2 groupes, notamment en terme de dyspnée initiale, était cohérente avec les données de la littérature^{62 57} et ne permettait donc pas d'expliquer la surmortalité du groupe des patients âgés. De même, la surmortalité ne pouvait pas non plus être expliquée par une présentation hémodynamique plus grave puisque c'est le profil hémodynamique des patients de moins de 65 ans qui était le plus sévère en terme de PAPm (49 mmHg *versus* 35 mmHg ; $p=0,0436$) et de RVP (8 UW *versus* 6 UW ; $p=n.s.$). A l'inverse, O. Frachon et al rapportait, chez les patients âgés de 65 ans et plus, un profil hémodynamique comparable avec PAPm et RVP équivalentes.⁶² Par contre, Ginoux et al. au travers du sous groupe de patients très âgés (> 75 ans) identifiait un profil hémodynamique plus péjoratif avec notamment un index cardiaque plus bas ($2,21 \pm 0,7L/min/m^2$) et des résistances plus élevées ($6,7 \pm 3,4$ UW).⁶³

Dans la série de Frachon et al, l'altération du DLCO, la valeur médiane de NT-proBNP et le recours à l'oxygénothérapie plus importants, faisait formuler l'hypothèse d'une moins bonne tolérance ventriculaire droite chez le sujet âgé ainsi qu'un poids des comorbidités plus important.⁶² Dans notre étude au contraire, le NT-proBNP médian était non significativement plus élevé dans le groupe des jeunes ($3387 \pm 5444ng/l$ *versus* 1956 ± 2745 ng/l ; $p=n.s.$). Cette donnée, associée au profil hémodynamique à tendance plus sévère dans notre étude chez les moins de 65 ans fait évoquer un effet centre avec des patients jeunes à tendance plus grave que nous n'expliquons ni par le délai diagnostique moyen (6 ± 5 mois *versus* 9 ± 11 mois ; $p=n.s.$), ni par le tabagisme également plus fréquent dans les autres études dans cette tranche d'âge, ni par la proportion de sclérodermies qui était plus faible dans notre groupe de patients jeunes.

La distance de marche moindre dans le groupe âgé est plus délicate d'interprétation car même si elle constitue un critère indépendant de mortalité dans plusieurs études, elle est aussi influencée par les comorbidités.^{19 20} Les 2 groupes de patients étaient également globalement comparables sur le versant thérapeutique, même si, du fait de la construction du registre, nous n'avons pas pu étudier les différences de combinaisons thérapeutiques après l'évaluation initiale. Ginoux et al, au travers d'une cohorte d'HTP pré-capillaires tout venant, notait quant

à elle plus de thérapies combinées et d'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'Epoprosténol chez les patients jeunes.⁶³

Les facteurs de risque de mortalité dégagés par l'analyse univariée (connectivité, positivité des FAN, coronaropathie, NT-proBNP élevé, douleur thoracique) chez les patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP apparaissent fiables tant au plan statistique ($p < 0,05$) que physiopathologique puisqu'ils sont déjà reconnus comme associés à un mauvais pronostic.³

Le poids des comorbidités, plus importantes chez les patients les plus âgés semble jouer un rôle primordial dans l'augmentation de la mortalité. En effet, après ajustement sur le score de comorbidité de Charlson, Ginoux et al. a montré une survie des patients, identique quelque soit le groupe d'âge.⁶³ Dans notre étude, les facteurs de risque cardiovasculaires étaient tout comme l'âge et l'alcoolisme des facteurs indépendants de mortalité, l'association statistique avec l'alcoolisme n'ayant à notre connaissance jamais été décrite. Chez les patients de 65 ans et plus nous avons remarqué un temps de survie raccourci et une mortalité augmentée durant les 32 mois suivant le diagnostic. Ce délai rejoint celui retrouvé par Frachon⁶² et al et Shapiro et al⁶⁰ qui retiennent une médiane de survie de 32 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Evaluation pronostique

Il s'agit de la première étude qui évalue spécifiquement les outils pronostiques de l'HTAP du sujet âgé. Alors que nous avons montré une mortalité plus importante chez les patients âgés, nous n'avons pas retrouvé de différence pronostique entre les 2 groupes d'âge en utilisant les outils ERS/ESC 2015 (Tableau 2, Figures 4 et 5) et les critères de Boucly et al. (Tableau 2, Figures 2 et 3).

Ainsi, sous réserve des faibles effectifs du présent travail, les critères ERS/ESC 2015 recommandés dans l'évaluation pronostique de l'HTP et les critères de Boucly et al., devraient être validés dans une étude à plus grande échelle concernant la sous population des patients de 65 ans et plus en tenant compte des comorbidités notamment cardiovasculaires.

Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de l'étude et le support de type registre induit des données manquantes, que nous avons tenté de compléter rétrospectivement grâce au logiciel informatique Crossway. Pour l'estimation de la gravité de l'atteinte cardiaque droite, indispensable à l'évaluation pronostique, on peut évoquer une sous estimation puisque la recherche de signes échographiques d'insuffisance cardiaque droite n'était pas optimale. En effet, le registre ne consignait que la surface de l'oreillette droite (en cm), la fonction ventriculaire droite (selon l'amplitude de déplacement de l'anneau tricuspide TAPSE en mm) et la présence ou l'absence d'épanchement péricardique. La dilatation ventriculaire droite ou la présence d'un septum paradoxal par exemple n'étaient pas relevées.

En raison du format du registre et de nombreux décès survenus au domicile, un pourcentage important des causes de décès (80,0% pour les moins de 65 ans et 27,8% chez les 65 ans et plus) n'était pas renseigné.

Sur le versant pronostique les critères de Boucly, n'ont été étudiés que dans l'HTAP médicamenteuse et toxique, idiopathique, et héritable. Hors, notre population comprenait également des HTAP multifactorielles, liées au VIH, à une hypertension portale, aux connectivites, aux cardiopathies congénitales. Il y avait également des HTP mixtes des HTP sévères du groupe III.

De plus, ces critères présentent un meilleur rendement dans le suivi à un an alors que nous ne les avons évalués qu'au diagnostic.⁵⁹

CONCLUSION

Cette étude rétrospective portant sur 65 patients atteints d'HTAP a identifié chez les patients de 65 ans et plus, une surmortalité essentiellement durant les 32 premiers mois, que les outils d'évaluation pronostique habituels n'ont pas permis de prédire.

Dans le groupe des patients âgés, les comorbidités cardiovasculaires et cardiaques et les facteurs de risque cardiovasculaire étaient surreprésentés, ces derniers apparaissant même comme des facteurs indépendants de décès. Au contraire, la BPCO et le tabagisme étaient plus rares. Paradoxalement le NT-proBNP et le profil hémodynamique des patients âgés semblaient meilleurs avec une PAPm moyenne et des RVP plus faibles que celui des patients de moins de 65 ans sans que nous n'en ayons l'explication.

Alors que cette étude était la première à évaluer les critères de Boucly et al. et ERS/ECS 2015 spécifiquement chez les patients de 65 ans et plus, d'autres études prospectives et de plus forte puissance semblent nécessaires afin de valider ces outils pronostiques dans le sous-groupe des personnes âgées.

ÉTAT DU FINANCEMENT

Aucun des auteurs ne déclare de sources de financement pour ce travail.

DÉCLARATION DE DIVULGATION

Aucun des auteurs ne déclare de conflits d'intérêts

REFERENCES

1. Karthik Suresh et Larissa A. Shimoda, « Lung Circulation », *Comprehensive Physiology* 6, n° 2 (15 mars 2016): 897-943, <https://doi.org/10.1002/cphy.c140049>.
2. N.W. Morrell, « Pulmonary Circulation », in *Reference Module in Biomedical Sciences* (Elsevier, 2014), <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00216-6>.
3. Nazzareno Galiè et al., « 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) », *European Heart Journal* 37, n° 1 (1 janvier 2016): 67-119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
4. Nazzareno Galiè et al., « An Overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension », *European Respiratory Journal*, 14 décembre 2018, 1802148, <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>.
5. Edmund M. T. Lau et al., « Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension », *Nature Reviews Cardiology* 14, n° 10 (8 juin 2017): 603-14, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>.
6. Marius M. Hoepfer et al., « Elderly Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the COMPERA Registry », *International Journal of Cardiology* 168, n° 2 (septembre 2013): 871-80, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>.
7. A. J. Peacock et al., « An Epidemiological Study of Pulmonary Arterial Hypertension », *European Respiratory Journal* 30, n° 1 (14 mars 2007): 104-9, <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>.
8. Yi Ling et al., « Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186, n° 8 (15 octobre 2012): 790-96, <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0383OC>.
9. T. Thenappan et al., « Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: A Reappraisal of the NIH Risk Stratification Equation », *European Respiratory Journal* 35, n° 5 (1 mai 2010): 1079-87, <https://doi.org/10.1183/09031936.00072709>.
10. David B. Badesch et al., « Pulmonary Arterial Hypertension », *Chest* 137, n° 2 (février 2010): 376-87, <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>.
11. Wai-Ting Nicola Lee et al., « Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension in the UK », *European Respiratory Journal* 40, n° 3 (septembre 2012): 604-11, <https://doi.org/10.1183/09031936.00196611>.
12. Pilar Escribano-Subias et al., « Survival in Pulmonary Hypertension in Spain: Insights from the Spanish Registry », *European Respiratory Journal* 40, n° 3 (septembre 2012): 596-603, <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>.
13. Raymond L. Benza et al., « The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension », *Chest* 141, n° 2 (février 2012): 354-62, <https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>.
14. Gabor Kovacs et al., « Definition, Clinical Classification and Initial Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 », *International Journal of Cardiology*, 27 août 2018, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.083>.
15. Maciej Grymuza et al., « Right heart catheterization procedures in patients with suspicion of pulmonary hypertension – experiences of a tertiary center », *Advances in Interventional Cardiology* 4 (2017): 295-301, <https://doi.org/10.5114/aic.2017.71610>.
16. Meredith E. Pugh et al., « Causes of Pulmonary Hypertension in the Elderly », *Chest* 146, n° 1 (juillet 2014): 159-66, <https://doi.org/10.1378/chest.13-1900>.
17. Xing-Guo Sun et al., « Pulmonary Function in Primary Pulmonary Hypertension », *Journal of the American College of Cardiology* 41, n° 6 (19 mars 2003): 1028-35.
18. Pia Trip et al., « Severely Reduced Diffusion Capacity in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Patient Characteristics and Treatment Responses », *The European Respiratory Journal* 42, n° 6 (décembre 2013): 1575-85, <https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>.
19. Jason S. Fritz et al., « Baseline and Follow-up 6-Min Walk Distance and Brain Natriuretic Peptide Predict 2-Year Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension », *Chest* 143, n° 2 (1 février 2013): 315-23, <https://doi.org/10.1378/chest.12-0270>.

20. Gianluigi Savarese et al., « Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension? A Meta-Analysis of 22 Randomized Trials », *Journal of the American College of Cardiology* 60, n° 13 (25 septembre 2012): 1192-1201, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>.
21. S. Provencher et al., « Heart Rate Responses during the 6-Minute Walk Test in Pulmonary Arterial Hypertension », *The European Respiratory Journal* 27, n° 1 (janvier 2006): 114-20, <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00042705>.
22. G. Paciocco et al., « Oxygen Desaturation on the Six-Minute Walk Test and Mortality in Untreated Primary Pulmonary Hypertension », *The European Respiratory Journal* 17, n° 4 (avril 2001): 647-52.
23. Jing-jing Meng et al., « [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission code du travail and code du travail pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism] », *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 36, n° 3 (mars 2013): 177-81.
24. Robyn J. Barst et al., « Functional Class Improvement and 3-Year Survival Outcomes in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry », *Chest* 144, n° 1 (juillet 2013): 160-68, <https://doi.org/10.1378/chest.12-2417>.
25. N. Nickel et al., « The Prognostic Impact of Follow-up Assessments in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension », *The European Respiratory Journal* 39, n° 3 (mars 2012): 589-96, <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>.
26. Derliz Mereles et al., « Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension », *Circulation* 114, n° 14 (3 octobre 2006): 1482-89, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397>.
27. S. Rich et al., « Primary Pulmonary Hypertension. A National Prospective Study », *Annals of Internal Medicine* 107, n° 2 (août 1987): 216-23.
28. Xavier Jaïs et al., « Pregnancy Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era », *The European Respiratory Journal* 40, n° 4 (octobre 2012): 881-85, <https://doi.org/10.1183/09031936.00141211>.
29. Alexander G. Duarte et al., « Management of Pulmonary Arterial Hypertension during Pregnancy: A Retrospective, Multicenter Experience », *Chest* 143, n° 5 (mai 2013): 1330-36, <https://doi.org/10.1378/chest.12-0528>.
30. V. Fuster et al., « Primary Pulmonary Hypertension: Natural History and the Importance of Thrombosis », *Circulation* 70, n° 4 (octobre 1984): 580-87.
31. S. Rich, E. Kaufmann, et P. S. Levy, « The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 327, n° 2 (9 juillet 1992): 76-81, <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>.
32. Nazzareno Galiè et al., « Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension », *Journal of the American College of Cardiology* 62, n° 25 Suppl (24 décembre 2013): D60-72, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>.
33. A. Giaid et al., « Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 328, n° 24 (17 juin 1993): 1732-39, <https://doi.org/10.1056/NEJM199306173282402>.
34. Michael D. McGoon et al., « Ambrisentan Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Who Discontinued Bosentan or Sildenafil Due to Liver Function Test Abnormalities », *Chest* 135, n° 1 (janvier 2009): 122-29, <https://doi.org/10.1378/chest.08-1028>.
35. R. N. Channick et al., « Effects of the Dual Endothelin-Receptor Antagonist Bosentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Randomised Placebo-Controlled Study », *Lancet (London, England)* 358, n° 9288 (6 octobre 2001): 1119-23, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06250-X).
36. Nazzareno Galiè et al., « Bosentan Therapy in Patients with Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study », *Circulation* 114, n° 1 (4 juillet 2006): 48-54, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715>.
37. John Wharton et al., « Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172, n° 1 (1 juillet 2005): 105-13, <https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1587OC>.
38. Benedetta Tantini et al., « Antiproliferative Effect of Sildenafil on Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells », *Basic Research in Cardiology* 100, n° 2 (mars 2005): 131-38, <https://doi.org/10.1007/s00395-004-0504-5>.
39. Hossein A. Ghofrani et al., « Differences in Hemodynamic and Oxygenation Responses to Three Different Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A

- Randomized Prospective Study », *Journal of the American College of Cardiology* 44, n° 7 (6 octobre 2004): 1488-96, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.060>.
40. Tarvinder P. Singh et al., « A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Oral Sildenafil Therapy in Severe Pulmonary Artery Hypertension », *American Heart Journal* 151, n° 4 (avril 2006): 851.e1-5, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.006>.
 41. Nazzareno Galiè et al., « Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 353, n° 20 (17 novembre 2005): 2148-57, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>.
 42. Zhi-Cheng Jing et al., « Vardenafil in Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183, n° 12 (15 juin 2011): 1723-29, <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0093OC>.
 43. Hossein-Ardeschir Ghofrani et al., « Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 369, n° 4 (25 juillet 2013): 330-40, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>.
 44. D. A. Jones, C. W. Benjamin, et D. A. Linseman, « Activation of Thromboxane and Prostacyclin Receptors Elicits Opposing Effects on Vascular Smooth Muscle Cell Growth and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Cascades », *Molecular Pharmacology* 48, n° 5 (novembre 1995): 890-96.
 45. Nazzareno Galiè, Alessandra Manes, et Angelo Branzi, « Prostanoids for Pulmonary Arterial Hypertension », *American Journal of Respiratory Medicine: Drugs, Devices, and Other Interventions* 2, n° 2 (2003): 123-37.
 46. Robyn J. Barst et al., « Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension », *Journal of the American College of Cardiology* 41, n° 12 (18 juin 2003): 2119-25.
 47. R. J. Barst et al., « A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 334, n° 5 (1 février 1996): 296-301, <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>.
 48. L. J. Rubin et al., « Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol). Results of a Randomized Trial », *Annals of Internal Medicine* 112, n° 7 (1 avril 1990): 485-91.
 49. A. K. Doran et al., « Guidelines for the Prevention of Central Venous Catheter-Related Blood Stream Infections with Prostanoid Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension », *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, n° 160 (juillet 2008): 5-9, <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x>.
 50. T. Higenbottam et al., « Long-Term Intravenous Prostaglandin (Epoprostenol or Iloprost) for Treatment of Severe Pulmonary Hypertension », *Heart (British Cardiac Society)* 80, n° 2 (août 1998): 151-55.
 51. Horst Olschewski et al., « Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 347, n° 5 (1 août 2002): 322-29, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>.
 52. Gerald Simonneau et al., « Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, n° 6 (15 mars 2002): 800-804, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>.
 53. Gérald Simonneau et al., « Selexipag: An Oral, Selective Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension », *The European Respiratory Journal* 40, n° 4 (octobre 2012): 874-80, <https://doi.org/10.1183/09031936.00137511>.
 54. Olivier Sitbon et al., « Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension », *The New England Journal of Medicine* 373, n° 26 (24 décembre 2015): 2522-33, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>.
 55. Patrick Boudelais, L'âge du vieillissement, *Odile Jacob (1997)*
 56. <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
 57. Alexandra Hyduk et al., « Pulmonary Hypertension Surveillance--United States, 1980-2002 », *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)* 54, n° 5 (11 novembre 2005): 1-28.
 58. Jonathan A. Rose et al., « Effect of Age on Phenotype and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension Trials », *Chest* 149, n° 5 (2016): 1234-44, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.008>.
 59. Athénaïs Boucly et al., « Risk Assessment, Prognosis and Guideline Implementation in Pulmonary Arterial Hypertension », *The European Respiratory Journal* 50, n° 2 (2017), <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>.
 60. Brian P. Shapiro, Michael D. McGoon, et Margaret M. Redfield, « Unexplained Pulmonary Hypertension in Elderly Patients », *Chest* 131, n° 1 (janvier 2007): 94-100, <https://doi.org/10.1378/chest.06-1571>.

61. Mordechai Yigla et al., « Unexplained Severe Pulmonary Hypertension in the Elderly: Report on 14 Patients », *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 6, n° 2 (février 2004): 78-81.
62. I. Frachon et al., « Hypertension artérielle pulmonaire du sujet âgé. La cohorte d'un centre régional », *Revue des Maladies Respiratoires* 27, n° 1 (janvier 2010): 30-36, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2009.11.003>.
63. Marylise Ginoux et al., « Impact of Comorbidities and Delay in Diagnosis in Elderly Patients with Pulmonary Hypertension », *ERJ Open Research* 4, n° 4 (octobre 2018): 00100-02018, <https://doi.org/10.1183/23120541.00100-2018>.
64. D. Chemla et al., « Haemodynamic Evaluation of Pulmonary Hypertension », *European Respiratory Journal* 20, n° 5 (1 novembre 2002): 1314-31, <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00068002>.
65. Weir EK, Reeves JT., « Pulmonary vascular physiology and patho- physiology », vol.38, *Marcel Dekker Inc., New York 1989*.
66. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H., « Pulmonary arte- rial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review », *Eur Respir J* 2009;34:888—94.
67. David Launay, Marc Humbert, et Eric Hachulla, « [Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis] », *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 35, n° 12 Pt 2 (décembre 2006): 1929-37.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'HTAP selon leur âge

	Age<65ans N=25	Age≥65ans N=40	Total N=65	p-value
	Nombre (%) ou Moyenne (écart type)			
Sexe				n.s.
Femme	13 52,0%	29 72,5%	42 64,6%	
Homme	12 48,0%	11 27,5%	23 35,4%	
Age moyen (années)	47 12	73 5	63 15	<0,0001
Age moyen d'apparition des symptômes	48 13	73 6	64 15	<0,0001
Délai diagnostique (mois)	6 5	9 11	8 9	n.s.
Poids (Kg)	75 21	71 17	73 19	n.s.
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	26 7	27 5	27 6	n.s.
HTAP Idiopathique	8 32,0%	10 25,0%	18 27,7%	n.s.
HTP multifactorielle	4 16,0%	2 5,0%	6 9,2%	n.s.
HTAP médicamenteuses et toxiques	1 4,0%	4 10,0%	5 7,7%	n.s.
HTAP liées à une connectivite	5 20,0%	17 42,5%	22 33,8%	0,0622
<i>Parmi les connectivites :</i>				
Sclérodermie	4 80,0%	17 100,0%	21 95,5%	n.s.
Lupus érythémateux	1 20,0%	0 0,0%	1 4,5%	0,0469
Autre	2 40,0%	5 29,4%	7 31,8%	n.s.
HTAP par infection à VIH	2 8,0%	0 0,0%	2 3,1%	n.s.
HTAP par hypertension portale	4 16,0%	4 10,0%	8 12,3%	n.s.
HTP et cardiopathie gauche (HTP mixte)	5 20,0%	7 17,5%	12 18,5%	n.s.
Comorbidité cardiovasculaire et cardiaque	13 52,0%	32 80,0%	45 69,2%	0,0127
cardiopathie	11 45,8	25 62,5%	36 55,4%	n.s.
Arythmie cardiaque	6 25,0%	12 33,3%	19 30,6%	n.s.
Coronaropathie	4 16,7%	10 27,0%	14 22,2%	n.s.
AOMI	4 16,7%	6 16,2%	10 15,9%	n.s.
AVC (AIT et AIC)	2 8,3%	2 5,4%	4 6,3%	n.s.
Facteur de risque cardiovasculaire	9 36,0%	30 75,0%	39 60,0%	0,0037
HTA	9 36,0%	20 50,0%	29 44,6%	n.s.
Diabète	5 20,8%	11 29,7%	16 25,4%	n.s.
Dyslipidémie	4 16,7%	14 37,8%	19 30,1%	n.s.
HTP sévère du groupe III	1 2,5%	3 12,0%	4 6,2%	n.s.
BPCO	11 44,0%	8 20,0%	19 29,2%	0,0273
Pneumopathie interstitielle	0 0,0%	2 5,0%	2 3,1%	n.s.
Embolie pulmonaire	0 0,0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.
Démence	0 0,0%	2 5,4%	2 3,2%	n.s.
Syndrome de Raynaud	4 16%	9 22,5%	13 20,0%	n.s.
Hypothyroïdie	3 12,0%	2 5,0%	5 7,7%	n.s.
Splénectomie	1 4,0%	0 0,0%	1 1,5%	n.s.
Syndrome dépressif	3 12,0%	4 10,0%	7 10,8%	n.s.
Exposition à des toxiques	3 12,0%	0 0,0%	3 4,6%	0,0556
Tabagisme	17 68,0%	9 22,5%	26 40,0%	0,0001
<i>Parmi les fumeurs :</i>				
Tabac sevré	5 29,4%	7 77,8%	12 46,1%	0,0923
Tabac actif	10 58,9%	1 11,1%	11 42,3%	0,0313
Alcool	6 24,0%	7 17,5%	13 20,0%	n.s.

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension pulmonaire
VIH : Virus d'immunodéficience humaine
HTA : hypertension artérielle
AVC : accident vasculaire cérébral.

AIT : accident ischémique transitoire
AIC : accident ischémique constitué
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, pronostiques et mortalité des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge

	Age<65ans N=25	Age≥65ans N=40	Total N=65	p-value
	Nombre (%) ou Moyenne (écart type)			
Signes fonctionnels	16 64,0%	28 70,0%	44 67,7%	n.s.
Dyspnée	10 40,0%	21 52,5%	31 47,7%	n.s.
Asthénie	6 24,0%	15 37,5%	21 32,3%	n.s.
Douleur thoracique	1 4,0%	6 15,0%	7 10,8%	n.s.
Lipothymie, malaise à l'effort	2 8,0%	4 10,0%	6 9,2%	n.s.
Signes cliniques	17 68,0%	20 50,0%	37 56,9%	n.s.
Turgescence jugulaire	5 20,0%	6 15,0%	11 16,9%	n.s.
Œdèmes des membres inférieurs	8 32,0%	11 27,5%	19 29,2%	n.s.
Reflux hépato jugulaire	4 16,0%	8 20,0%	12 18,5%	n.s.
Classe fonctionnelle NYHA				0,0467
0	3 12,0%	1 2,5%	4 6,2%	n.s.
1	7 28,0%	7 17,5%	14 21,5%	n.s.
2	3 12,0%	17 42,5%	20 30,8%	n.s.
3	11 44,0%	11 27,5%	22 33,8%	n.s.
4	1 4,0%	4 10,0%	5 7,7%	n.s.
Groupe pronostique ERS/ESC 2015				n.s.
Bon (Vert)	1 4,0%	1 2,5%	2 3,1%	n.s.
Modéré (Jaune)	7 28,0%	14 35,0%	21 32,3%	n.s.
Sévère (Rouge)	13 52,0%	18 45,0%	31 47,7%	n.s.
Nombre de critères de Boucly				n.s.
0	3 16,7%	2 7,7%	5 11,4%	n.s.
1	5 27,8%	7 26,9%	12 27,3%	n.s.
2	3 16,7%	9 34,6%	12 27,3%	n.s.
3	6 33,3%	7 26,9%	13 29,5%	n.s.
4	1 5,6%	1 3,8%	2 4,5%	n.s.
Perdus de vue	7 28,0%	5 12,5%	12 18,5%	n.s.
Transplantation pulmonaire	1 4,0%	0 0,0%	1 1,5%	n.s.
Décédés	5 20,0%	18 45,0%	23 35,4%	0,0403
Délai moyen de décès (mois)	25 23	26 26	26 25	n.s.
Cause du décès :				
<i>Parmi les décédés :</i>				
Mort subite	0 0,0%	1 5,6%	1 4,3%	0,1100
Insuffisance cardiaque droite	0 0,0%	4 22,2%	4 17,4%	0,0753
Sepsis	0 0,0%	2 11,1%	2 8,7%	0,0981

NYHA : New York Heart Association
ERS : European Respiratory Society
ESC : European society of cardiology.

Tableau 3 :Caractéristiques paracliniques des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge

	Age<65ans N=25	Age≥65ans N=40	Total N=65	p-value
	Nombre (%) ou Moyenne (écart type)			
NT-proBNP (ng/l)	3387 5444	1956 2745	2505 4018	n.s.
Hémoglobine (g/dl)	13,4 2,9	12,7 2,0	12,9 2,3	n.s.
Créatininémie (µmol/l)	93 37	92 39	92 38	n.s.
FAN positifs	6/14 42,9	11/23 47,8	17/37 45,9	n.s.
Cathétérisme cardiaque droit	24 96%	40 100%	64 98,5%	n.s.
PAPm avant TVRA (mmHg)	45 15	37 10	40 12	0,0436
POD avant TVRA (mmHg)	13 8	10 6	11 7	n.s.
Ic avant TVRA (l/min/m ²)	3 1	3 1	3 1	n.s.
RVP avant TVRA (UW)	8 6	6 4	7 5	n.s.
PCap avant TVRA (mmHg)	14 8	13 72	14 7	n.s.
Qc avant TVRA (l/min)	5 2	4 1	5 1	n.s.
SVO2 avant TVRA (%)	75	.	75	n.s.
Réalisation du TVRA	24 100,0%	40 100,0%	64 100,0%	n.s.
Médicament : NO	7 28,0%	6 15,0%	13 20,0%	n.s.
Positivité du TVRA	0 0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.
PAPm après TVRA (mmHg)	49 11	35 10	41 12	0,0172
Test de remplissage vasculaire réalisé	2 8,0%	5 12,5%	7 10,48%	n.s.
Positivité du test de remplissage	1 50,0%	2 40,0%	3 42,8%	n.s.
PCap après test de remplissage	22 9	14,2 2,5	16,4 6,3	<0,0001
Echographie cardiaque réalisée	21 84,0%	27 67,5%	48 73,8%	n.s.
Dilatation oreillette gauche	0 0,0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.
Dilatation ventricule droit	0 0,0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.
Dilatation oreillette droite	0 0,0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.
Epanchement péricardique				n.s.
Absent	9 14,3%	8 29,6%	17 35,4%	n.s.
Minime	3 14,3%	3 11,1%	6 12,5%	n.s.
Modéré	0 0,0%	1 3,7%	1 2,1%	n.s.
Sévère	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	n.s.
TM6 réalisé	16 64,0%	20 50,0%	36 55,4%	n.s.
Distance moyenne parcourue (m)	365 145	300 118	326 132	n.s.
Pourcentage de la théorique	60 25	70 22	66 24	n.s.
SpO2 au départ (%)	96 4	96 2	96 3	n.s.
SpO2 à la fin (%)	95 5	94 3	94 4	n.s.
EFR	18 72,0%	36 90,0%	54 83,1%	n.s.
DLCO (%)	48 11	55 18	52 16	n.s.
DLCO/VA (%)	65 17	64 20	65 19	n.s.

NT-proBNP : Pro brain natriuretic peptide

FAN : Facteurs antinucléaires

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

TVRA : Test de vasoréactivité aigue

POD : Pression de l'oreillette droite

Ic : index cardiaque

RVP : Résistances vasculaires pulmonaires

Qc : débit cardiaque

SvO2 : Saturation veineuse en oxygène

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

TM6 : Test de marche de 6 minutes

SpO2 : Saturation transcutanée en oxygène

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

PaCO2 : Pression partielle de dioxyde de carbone

Tableau 4 : Traitements des patients atteints d'HTAP en fonction de leur âge

	Age<65ans N=25	Age≥65ans N=40	Total N=65	p-value
	Nombre (%) ou Moyenne (écart type)			
Oxygénothérapie	5 20,0%	8 20,0%	13 20,0%	n.s.
Diurétiques	13 52,0%	18 45,0%	31 47,7%	n.s.
Anticoagulants	11 44,0%	16 40%	27 41,5%	n.s.
Inhibiteurs calciques	1 4,0%	4 10,0%	5 7,7%	n.s.
Bosentan	8 32,0%	14 35,0%	22 33,8%	n.s.
Ambrisentan	2 8,0%	5 12,5%	7 10,8%	n.s.
Tadalafil	5 20,0%	4 10,0%	9 13,8%	n.s.
Sildenafil	1 4,0%	4 10,0%	5 7,7%	n.s.
Epoprostenol	1 4,0%	1 2,5%	2 3,1%	n.s.
Macitentan	2 8,0%	0 0,0%	2 3,1%	n.s.
Sitaxentan	0 0,0%	1 2,5%	1 1,5%	n.s.

Tableau 5 : Analyse multivariée sur le décès chez les patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP

	β	OR	ICà95%	p-value
Alcool	3.7	39,6	[2,1-3350,6]	0,0378
Age≥65ans	3,6	35,4	[3,2-1229,5]	0,0135
Facteurs de risque cardiovasculaire	3.0	21,0	[1,7-882,5]	0,0435
DLCO/VA	-0.07	0,9	[0,8-1,0]	0,0293
Dyspnée	-4.2	0,01	[0,01-0,2]	0,0126

Tableau 6 : Modèle de Cox évaluant la survie des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP

	β	HR	ICà95%	p-value
Age≥65ans	4,1	59,8	[5,1-700,9]	0,00112
NT-proBNP	0,0003	1,0	[1,00015-1,000]	<0,0001
comorbidité	-1,1	0,3	[0,1-1,1]	0,07369

IMC : Indice de masse corporelle

DLCO/VA : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone / Volume alvéolaire

NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Tableau 7 : Répartition des décès en fonction de l'âge chez les patients atteints d'HTAP

	Age<65ans N=5	Age≥65ans N=18	Total N=23	p-value
	Nombre (%) ou Moyenne ± Ecart type			
Décédé	5 20,0%	18 45,0%	23 35,4,0%	0,0403
Délai de décès (mois)	25,2 ± 23,13	25,83 ± 25,62	25,70 ± 24,59	n.s.
Délai de décès ≤ 32 mois	2 12,5%	14 87,5%	16 100,0%	0,0567
Délai de décès > 32 mois	3 42,9%	4 57,1%	7 100,0%	0,3798

Figure 1 : Courbe de survie des patients atteints d'HTAP selon le groupe d'âge

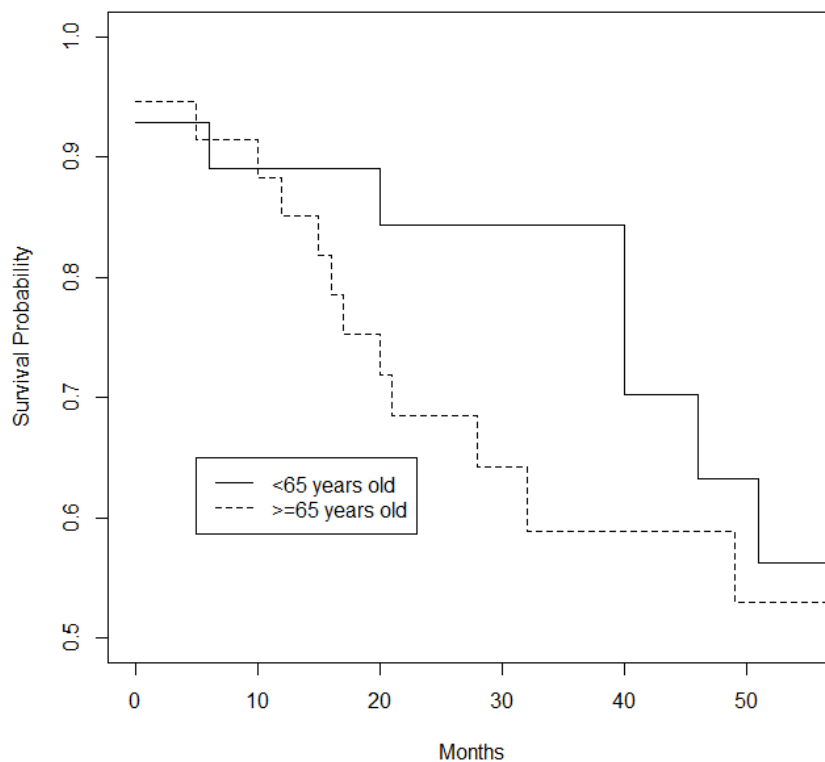


Figure 2 : Répartition des patients de moins de 65 ans selon les critères de Boucly et al.

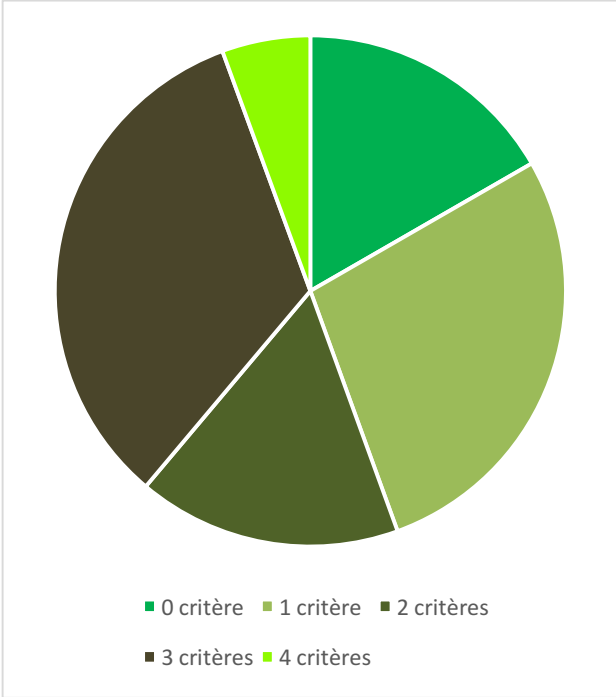


Figure 3 : Répartition des patients de 65 ans et plus selon les critères de Boucly et al.

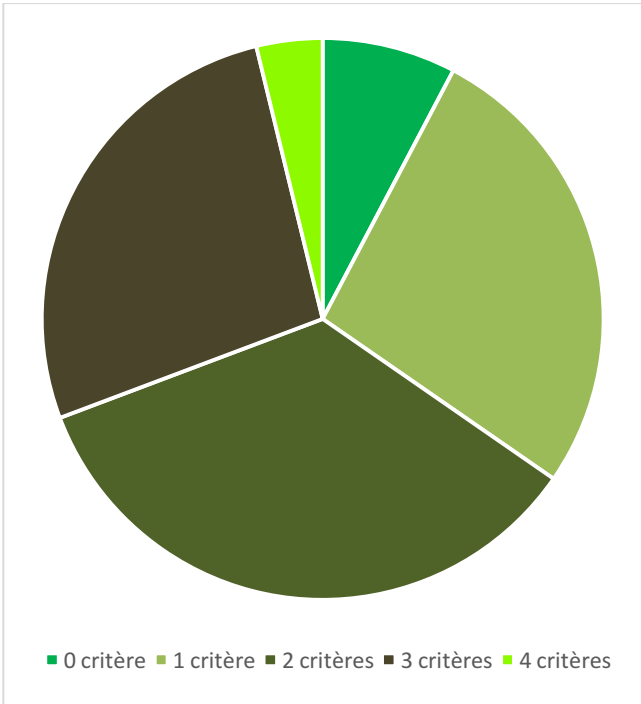


Figure 4 : Répartition des patients de moins de 65 ans en fonction du risque de mortalité ERS /ESC 2015

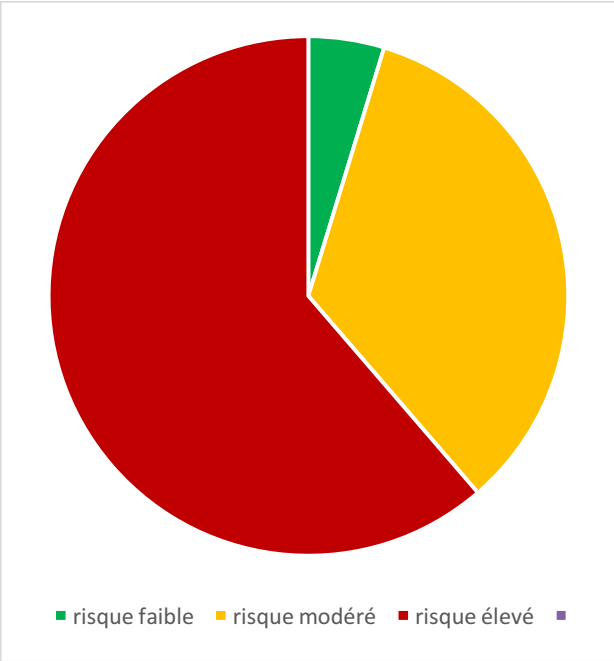
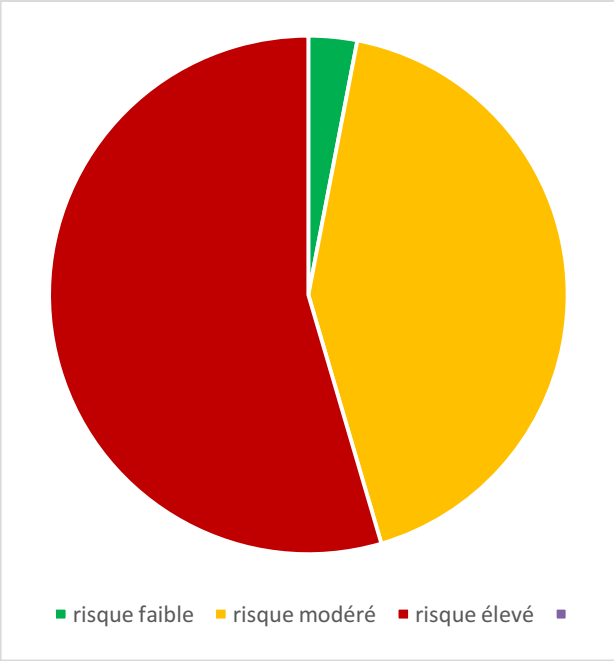


Figure 5 : Répartition des patients de 65 ans et plus en fonction du risque de mortalité ERS /ESC 2015



Annexes

Annexe 1. Classification des hypertensions pulmonaires (HTAP PND 2019).....	57
Annexe 2. Probabilité échographique d'hypertension pulmonaire.....	58
Annexe 3. Algorithme diagnostique d'une HTP	59
Annexe 4. Critères d'évaluation pronostiques	60

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

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

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

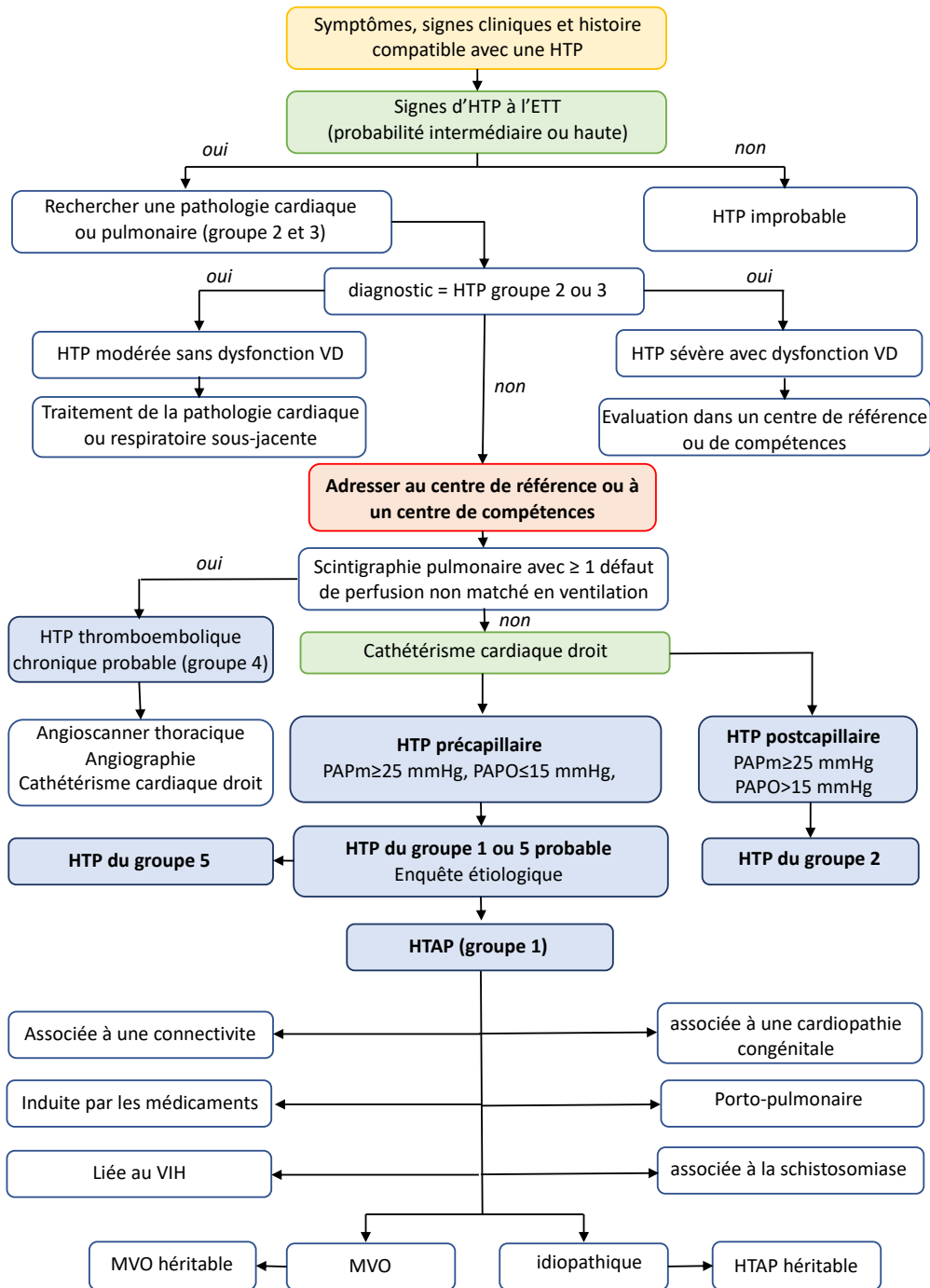
Annexe 2. Probabilité échographique d'hypertension pulmonaire

(selon les recommandations ERS/ESC 2015)³

Vitesse maximale de la fuite tricuspide (m/s)	Présence de signes indirects évocateurs d'HTP*	Probabilité échographique d'HTP
≤ 2,8 ou non mesurable	non	faible
≤ 2,8 ou non mesurable	oui	intermédiaire
2,9 - 3,4	non	intermédiaire
2,9 - 3,4	oui	élevée
> 3,4	non nécessaire	élevée

Annexe 3. Algorithme diagnostique d'une HTP

(selon les recommandations ERS/ESC 2015)³



Abbreviations: ETT: échographie transthoracique; HTP: hypertension pulmonaire; MVO: maladie veino-occlusive; PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO: pression artérielle pulmonaire d'occlusion; VD: ventriculaire droite

Annexe 4. Critères d'évaluation pronostiques dans l'HTP

(selon les recommandations ERS/ESC 2015)³

Tableau. Recommandations européennes de l'ESC et de l'ERS : évaluation du risque.

Risque de décès à 1 an	Faible, < 5 %	Intermédiaire, 5-10 %	Élevé, > 10 %
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Répétées
CF NYHA	I-II	III	IV
TM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Épreuve d'effort	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VC ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 ml/mn/kg (35-65 % prédite) Pente VE/VC ₂ 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (> 35 % prédite) Pente VE/VC ₂ ≥ 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Imagerie d'échographie ou d'IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC : 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ > 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %

IC: index cardiaque. IVD: insuffisance ventriculaire droite.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Caractéristiques et facteurs de risque de mortalité des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP

Introduction : L'Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie grave responsable d'une mortalité importante. Historiquement associée à la femme d'âge moyen, elle touche de plus en plus de personnes âgées du fait du vieillissement de la population. Or, ces patients présentent de nombreuses spécificités liées à leurs comorbidités ou à leurs poly-médications notamment et bénéficient souvent de traitements moins agressifs. Afin de guider leur prise en charge thérapeutique il apparaît intéressant de préciser les caractéristiques, notamment la morbi-mortalité et d'identifier les facteurs de risque de décès des patients de 65 ans et plus atteints d'HTAP.

Matériel et méthode : Les dossiers des 127 patients inscrits dans le registre d'HTP du Limousin ont été étudiés rétrospectivement pour ne retenir que les HTP de groupe I. 12 HTP mixtes et 4 HTP sévères du groupe III ont également été incluses tout comme les patients classés « HTP limite » par une PAPm comprise entre 21 et 25 mmHg s'ils correspondaient aux critères d'inclusion. La morbidité et la mortalité des patients de 65 ans et plus était évaluée et comparée à celle des patients de moins de 65 ans au travers de caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et pronostiques reconnues. Les critères ERS/ESC 2015 et les critères simplifiés de Boucly et al. ont également été évalués.

Résultats : Les 65 patients inclus présentaient un âge moyen de 63 ± 15 ans pour un délai diagnostique de 8 ± 9 mois. On comptabilisait au total 23 décès (35,4%). Les patients de 65 ans et plus ($n=40$) avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire ($n=30$, 75,0% *versus* $n=9$, 36,0% ; $p=0,0037$) et de comorbidités cardiaques et cardiovasculaires ($n=32$, 80,0% *versus* $n=13$, 52,0% ; $p=0,0127$) mais pas plus d'HTP liées à une cardiopathie gauche ou à une pathologie respiratoire. Ils présentaient moins de BPCO ($n=8$, 20,0% *versus* $n=11$, 44,0% ; $p=0,0273$) et de tabagisme ($n=9$, 22,5% *versus* $n=17$, 68,0% ; $p=0,0001$). Les étiologies n'étaient pas significativement différentes hormis pour le lupus, moins fréquent chez les patients âgés ($n=0$, 0,0% *versus* $n=1$, 20,0% ; $p=0,0469$). Le groupe des patients âgés avait une PAPm significativement plus faible (37 ± 10 mmHg *versus* 45 ± 15 mmHg ; $p=0,0436$) et il n'y avait pas de différence significative de traitement. Alors que la mortalité était significativement plus importante chez les patients âgés avec 18 décès (45,0%) *versus* 5 décès (20,0%), essentiellement durant les 32 premiers mois suivant le diagnostic ($p=0,0567$), la répartition des critères ERS/ESC 2015 et de Boucly et al. n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. Les facteurs de risque de mortalité étaient la présence d'une connectivite ($p=0,0254$), de FAN positifs ($p=0,0301$), d'une douleur thoracique ($p=0,0379$), d'une coronaropathie ($p=0,0321$) et d'un taux élevé de NT-proBNP ($p=0,0187$). En analyse multivariée, l'âge ≥ 65 ans (OR=35,4 ; IC95%[3,2-1229,5] ; $p=0,0135$), les facteurs de risque cardiovasculaire (OR=21,0 ; IC95%[1,7-882,5] ; $p=0,0435$) et l'alcool (OR=39,6 ; IC95%[2,1-3350,6] ; $p=0,0378$) apparaissaient comme des facteurs indépendants de décès.

Conclusion : Cette étude rétrospective portant sur 65 patients atteints d'HTAP a identifié chez les patients de 65 ans et plus, une surmortalité que les outils d'évaluation pronostique habituels n'ont pas permis de prédire. Dans le groupe des patients âgés, les comorbidités cardiovasculaires et cardiaques et les facteurs de risque cardiovasculaire étaient surreprésentés, ces derniers apparaissant même comme des facteurs indépendants de décès. Au contraire, la BPCO et le tabagisme étaient plus rares. Paradoxalement, le profil hémodynamique des patients âgés semblait meilleur avec une PAPm moyenne et des RVP plus faibles. Cette étude était la première à évaluer les critères de Boucly et al. et ERS/ECS 2015 spécifiquement chez les patients de 65 ans et plus mais d'autres études prospectives et de plus forte puissance semblent nécessaires afin de valider ces outils pronostics reconnus chez la personne âgée.

Mots-clés : Hypertension artérielle pulmonaire, HTAP, facteurs de risque, mortalité, 65 ans

Characteristics and risk factors for mortality in PAH patients aged 65 and over

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious condition that causes significant mortality. Historically associated with middle-aged women, it is increasingly affecting older people due to the ageing of the population. However, these patients have many specificities linked to their comorbidities or poly-medications in particular and often benefit from less aggressive treatments. In order to guide their therapeutic management, it seems interesting to specify the characteristics, in particular morbidity and mortality, and to identify the risk factors for death in patients aged 65 and over suffering from PAH.

Material and method: The records of the 127 patients registered in the Limousin PH registry were reviewed retrospectively to include only group I PH. 12 mixed PH and 4 group III severe PH were also included as well as patients classified as "borderline PH" with a PAPm between 21 and 25 mmHg if they met the inclusion criteria. Morbidity and mortality of patients aged 65 years and over were assessed and compared to patients under 65 years of age through recognized epidemiological, clinical, paraclinical and prognostic characteristics. The ERS/ESC 2015 criteria and the simplified criteria of Boucly and al. were also evaluated.

Results: The 65 patients included had an average age of 63 ± 15 years with a diagnostic time of 8 ± 9 months. There were a total of 23 deaths (35.4%). Patients aged 65 years and over ($n=40$) had more cardiovascular risk factors ($n=30$, 75.0% *versus* $n=9$, 36.0% ; $p=0.0037$) and cardiac and cardiovascular comorbidities ($n=32$, 80.0% *versus* $n=13$, 52.0% ; $p=0.0127$) but no more PH related to left heart disease or respiratory disease. They had less COPD ($n=8$, 20.0% *versus* $n=11$, 44.0% ; $p=0.0273$) and smoking ($n=9$, 22.5% *versus* $n=17$, 68.0% ; $p=0.0001$). The etiologies were not significantly different except for lupus, which was less common in elderly patients ($n=0.0\%$ *versus* $n=1.20\%$; $p=0.0469$). The elderly group had a significantly lower PAPm (37 ± 10 mmHg *versus* 45 ± 15 mmHg ; $p=0.0436$) and there was no significant difference in treatment. While mortality was significantly higher among elderly patients with 18 deaths (45.0%) *versus* 5 deaths (20.0%), mainly during the first 32 months following diagnosis ($p=0.0567$), the distribution of the ERS/ESC 2015 and Boucly and al. criteria was not significantly different between the 2 groups. Mortality risk factors were the presence of a connective tissue disease ($p=0.0254$), positive ANA ($p=0.0301$), chest pain ($p=0.0379$), coronary artery disease ($p=0.0321$) and high NT-proBNP levels ($p=0.0187$). In multivariate analysis, age ≥ 65 ans (OR=35.4 ; CI95%[3.2-1229.5] ; $p=0.0135$), cardiovascular risk factors (OR=21.0 ; CI95%[1.7-882.5] ; $p=0.0435$) and alcohol (OR=39.6 ; IC95%[2.1-3350.6] ; $p=0.0378$) appeared as independent death factors.

Conclusion: This retrospective study of 65 PAH patients identified excess mortality in patients 65 years of age and older that conventional prognostic assessment tools could not predict. In the elderly group, cardiovascular and cardiac comorbidities and cardiovascular risk factors were over-represented, the latter even appearing as independent factors of death. On the contrary, COPD and smoking were less common. Paradoxically, the hemodynamic profile of elderly patients appeared to be better with an average PAPm and lower PVR. This study was the first to evaluate the criteria of Boucly and al. and ERS/ECS 2015 specifically in patients 65 years of age and older, but further prospective and more powerful studies appear necessary to validate these recognized prognostic tools in the elderly.

Keywords : Pulmonary hypertension, PAH, risk factors, mortality, 65 years

