

Grossesse après traitement d'une HTAP associée à une communication interauriculaire

Pregnancy after treatment of PAH associated with atrial septal defect

F. Pontnau¹, L. Iserin¹, O. Sanchez², Y. Boudjemline^{1,3}, M. Ladouceur^{1,3,4}

Une femme de 23 ans consulte en urgence pour palpitations et douleurs thoraciques en février 2011. Elle a une dyspnée d'effort chronique en classe III de la classification de la New York Heart Association (NYHA). Elle n'a pas d'antécédent en dehors d'une obésité (indice de masse corporelle : 33 kg/m²) et d'un tabagisme actif (8 paquets-années).

Examen

À l'auscultation, il existe un dédoublement du deuxième bruit (B2). Sa saturation est à 97 % en air ambiant. L'existence d'un bloc de branche droit à l'électrocardiogramme ainsi qu'un effet shunt aux gaz du sang font suspecter une embolie pulmonaire, qui est éliminée par un angioscanner thoracique, et révèle une dilatation des cavités droites et du tronc de l'artère pulmonaire. L'échographie cardiaque transthoracique et transœsophagienne met en évidence une large communication interauriculaire (CIA) de type ostium secundum de 24 mm shuntant gauche-droit, associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), avec une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique mesurée à 70 mmHg sur la fuite tricuspide. Un cathétérisme cardiaque droit avec mesure étagée des saturations confirme l'HTAP précapillaire mesurée à 42 mmHg de moyenne, pour une pression capillaire à 7 mmHg. Les résistances vasculaires pulmonaires indexées (RVPI) sont calculées à 11 UW/m² et le rapport de shunt (débit pulmonaire sur débit systémique [Qp/Qs]) est estimé à 1,2. Sous oxygène et monoxyde d'azote, les RVPI diminuent à 5 UW/m² pour un Qp/Qs à 2,9. Les autres causes d'HTAP sont écartées, les explorations fonctionnelles respiratoires, notamment, étant normales.

Un traitement vasodilatateur par sildénafil est instauré à la posologie de 20 mg 3 fois par jour, associé à un traitement anticoagulant par antivitamines K, accompagné d'une contraception efficace (stérilet). Après 14 mois de traitement vasodilatateur, une amélioration de la classe fonctionnelle est constatée, associée à une diminution des RVPI à 6 UW/m² au cathétérisme cardiaque (**tableau**). Dans ces conditions, il est décidé de fermer le shunt par mise en place d'une prothèse d'Amplatz de 32 mm et de poursuivre le traitement par sildénafil. Quatorze mois après la fermeture de la CIA, la classe fonctionnelle de la patiente (NYHA I) ainsi que les paramètres hémodynamiques, avec une normalisation des PAP confirmée par cathétérisme, se sont encore améliorés (**tableau**). Le sildénafil est interrompu. Six mois après l'arrêt du traitement vasodilatateur, la patiente reste asymptomatique et les PAP sont normales à l'échocardiographie. À la déclaration de sa grossesse, une surveillance cardiologique mensuelle est décidée. Une majoration de la dyspnée (NYHA II), observée en début de grossesse, restera stable jusqu'à l'accouchement. Les différents contrôles échographiques montrent une augmentation modérée de la PAP systolique et une PAP moyenne normale tout au long de la grossesse.

Mots-clés

Communication interauriculaire • Hypertension artérielle pulmonaire • Grossesse.

Atrial septal defect • Pulmonary artery hypertension • Pregnancy.

Keywords

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

1. Unité de cardiopathie congénitale adulte, département de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

2. Service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

3. Unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes, hôpital Necker - Enfants malades, AP-HP, Paris.

4. Inserm, UMR S_970, université Paris-Descartes, Paris.

Tableau. Évolution clinique, échocardiographique et hémodynamique sous traitement et au cours de la grossesse.

	Février 2011	Avril 2012	Février 2013	Juin 2013		Décembre 2013	Septembre 2014	Novembre 2014	Janvier 2015	Février 2015	Mars 2015
NYHA	III	II	II	I	Arrêt du sildénafil	I	I	I	II	II	II
Test de marche (m)	363	467									
Traitement	Aucun	Sildénafil 20 mg x 3	Sildénafil 20 mg x 3	Sildénafil 20 mg x 3 Fermeture CIA		Aucun	Aucun 2 ^e mois de grossesse	Aucun 4 ^e mois de grossesse	Aucun 6 ^e mois de grossesse	Aucun 7 ^e mois de grossesse	Aucun 8 ^e mois de grossesse
TAPSE (mm)	26	17	16	24		23	23	21	23	24	24
Écho : PAPs/PAPm	75/40	49/32	33/21	31/22		37/25	38/25	47/28	45/20	54/28	44/24
KT : PAPs/d/m sous air	55/29/42	54/16/33		34/16/23							
KT : PAPs/d/m sous O ₂ /NO	59/25/39	45/13/29	Fermeture de CIA								
RVP sous air (UW/m ²)	10,8	6,1				3,3					
RVP sous O ₂ /NO (UW/m ²)	4,8	4,5									

CIA : communication interauriculaire ; KT : cathétérisme ; NO : monoxyde d'azote ; NYHA : New York Heart Association ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPs/d/m : pression artérielle pulmonaire systolique/diastolique/moyenne ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

Les dosages mensuels du BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) sont également normaux durant toute la grossesse (< 100 pg/l). La patiente accouche à terme, par voie basse, avec une anesthésie par péridurale et des efforts expulsifs limités, sans complication. Un mois après le post-partum, un retour à la classe fonctionnelle NYHA I est noté à l'interrogatoire.

Discussion

L'approche thérapeutique consistant à "traiter pour réparer" permet d'espérer une amélioration fonctionnelle liée à la suppression du shunt. Néanmoins, le risque est de transformer une physiologie de type Eisenmenger en physiologie d'HTAP idiopathique si les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires sont trop élevées au moment de la fermeture. Une évaluation précise des pressions et de la vasoréactivité pulmonaires après administration d'un traitement spécifique, et de manière prolongée, est donc indispensable avant d'envisager cette stratégie (1). Cette nouvelle approche n'est néanmoins pas curative, et le manque de données sur l'évolution à long terme incite à la poursuite d'un suivi rapproché dans un centre expert en cardiopathie congénitale (2). Certains patients sélectionnés, qui présentent une HTAP associée à un shunt, peuvent bénéficier d'un traitement combiné médicamenteux et interventionnel.

Références bibliographiques

1. Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol* 2008;129(2):163-71.
2. Van Riel AC, Blok IM, Zwinderman AH et al. Lifetime risk of pulmonary hypertension for all patients after shunt closure. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(9):1084-6.

Hypertension artérielle pulmonaire médicamenteuse induite par l'association sofosbuvir/lédipasvir

Pulmonary arterial hypertension induced by sofosbuvir/ledipasvir

A. Carmona¹, A. Schuller¹, I. Enache^{1,2}, R. Kessler¹, M. Canuet¹

Nous rapportons le cas d'un patient de 46 ans adressé pour un bilan d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il est suivi pour une cirrhose de classe A au score de Child-Pugh, consécutive à une hépatite C traitée par sofosbuvir/lédipasvir. Une échocardiographie effectuée 7 mois avant l'instauration du traitement montre des pressions pulmonaires normales.

Examen clinique

Le patient a une dyspnée en classe IV de la classification de la New York Heart Association (NYHA) et rapporte des malaises au moindre effort évoluant depuis 12 semaines. Le traitement par sofosbuvir/lédipasvir a été administré pendant 24 semaines jusqu'à 8 semaines avant son admission. Le bilan biologique montre un taux de BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) à 1391 ng/l. Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence des volumes pulmonaires dans les normes, mais une capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone (DLCO) abaissée à 50 %. La scintigraphie pulmonaire est normale.

Le cathétérisme cardiaque droit confirme l'hypertension pulmonaire précapillaire très sévère, avec un index cardiaque effondré, des pressions de remplissage et des résistances vasculaires pulmonaires élevées. Devant la sévérité clinique et hémodynamique, une bithérapie orale par bosentan et tadalafil est instaurée.

Après 6 semaines de traitement, le patient est en classe I NYHA et l'hémodynamique, quasi normalisée.

Discussion

L'étude ION-1 a démontré l'efficacité de l'association sofosbuvir/lédipasvir dans le traitement de l'hépatite C sans rapporter de survenue d'une HTAP (1). Cependant, quelques cas d'HTAP associée au sofosbuvir ont été récemment identifiés (2). La chronologie, la rapidité d'apparition et l'évolution sous traitement chez notre patient plaident pour une implication du traitement dans l'apparition de l'HTAP, même si l'hypertension portale en soi est une condition suffisante pour pouvoir favoriser une HTAP.

Mots-clés

Hypertension artérielle pulmonaire • Bithérapie • Sofosbuvir/lédipasvir.

Pulmonary hypertension • Bitherapy • Sofosbuvir/ledipasvir.

Keywords

Liens d'intérêts ?

1. Service de pneumologie, Nouvel Hôpital civil, Strasbourg.
2. Explorations fonctionnelles respiratoires, Nouvel Hôpital civil, Strasbourg.

Tableau. Évolution hémodynamique entre l'instauration du traitement et le contrôle à 6 semaines.

	Avant traitement	Après 6 semaines de traitement
PAP systolique (mmHg)	96	46
PAP moyenne (mmHg)	55	25
PAP diastolique (mmHg)	35	16
PAP occluse (mmHg)	8	14
POD moyenne (mmHg)	16	5
Débit cardiaque (L/mn)	2,8	6,1
Index cardiaque (L/mn/m ²)	1,6	3,5
Résistances vasculaires pulmonaires (dyn.s.cm ⁻⁵)	1 343	144

PAP : pression artérielle pulmonaire ; POD : pression de l'oreillette droite.

Le lien physiopathologique entre l'hypertension pulmonaire et l'association sofosbuvir/lédipasvir est inconnu. S. Renard et al. ont évoqué le fait que les traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC) aboutissant à la suppression de l'ARN VHC pourraient conduire à une rapide décroissance de médiateurs vasodilatateurs et aggraver une hypertension pulmonaire ignorée ou mineure jusque-là, par la voie STAT3 (2).

Le traitement par sofosbuvir/lédipasvir pourrait donc représenter un facteur déclenchant et/ou aggravant sur un terrain à risque (cirrhose).

Devant l'évolution favorable et l'arrêt de l'exposition au sofosbuvir/lédipasvir peut se poser la question de la décroissance du traitement de l'HTAP chez notre patient .

Conclusion

Le traitement par sofosbuvir/lédipasvir est efficace pour le traitement du VHC. Un screening de l'hypertension pulmonaire avant mise sous traitement pourrait être indiqué.

Références bibliographiques

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889-98.
2. Renard S, Borentain P, Salaun E et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest* 2016;1493(3):e69-73.

Une hypertension artérielle pulmonaire réversible associée à une carence polyvitaminique

A reversible pulmonary arterial hypertension associated with vitamin deficiencies

F. Lisée¹, T. Flament¹, M. Campana¹, A. Legras², P. Magro¹, L. Savale³

Monsieur V., 20 ans, non fumeur, présente au retour d'un voyage une dyspnée brutale en classe III de la classification de la New York Heart Association (NYHA) associée à une douleur basithoracique bilatérale. Le tableau survient dans un contexte d'amaigrissement de 15 kg en 7 mois, en lien avec un déséquilibre alimentaire marqué ancien.

Examen clinique

Le patient présente une tachycardie, une hypoxie à 82 % en air ambiant et une cyanose des extrémités. La gazométrie confirme l'hypoxémie à 56 mmHg, avec effet shunt. L'angio-TDM thoracique permet d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire, mais montre une dilatation importante de l'artère pulmonaire avec reflux des veines sus-hépatiques, des images en verre dépoli avec des nodules flous centrolobulaires, un épaississement des septa et des adénopathies hilaires évoquant le diagnostic de maladie veino-occlusive (figures 1A et 1B).

À l'échocardiographie, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est à 57 mmHg, le débit cardiaque à 5,25 L/mn, avec dysfonction systolique, hypertrophie ventriculaire droite et septum paradoxal sans anomalie des cavités gauches (figures 2A et 2B) ni shunt droit-gauche. Le cathétérisme cardiaque droit affirme l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) précapillaire, modérée, à débit cardiaque conservé, avec un test au monoxyde d'azote (NO) positif (tableau). La biologie note une anémie à 12 g/dL, arégénérative, avec carence en folates (5 nmol/L) et vitamine B12 (68 µmol/L) responsables d'une mégalo-blastose au myélogramme. S'associent initialement des signes biologiques d'hémolyse. La vitamine C est effondrée à 3,3 µmol/L ; la thiamine est normale (108 nmol/L). Le bilan étiologique exhaustif, incluant une étude génétique poussée, est négatif. En l'absence de malabsorption, une supplémentation en vitamines C, B12 et B9 est instaurée seule.

Après correction des carences, les signes fonctionnels et la gazométrie s'améliorent, puis l'hémodynamique (résistances vasculaires pulmonaires normalisées) et l'imagerie (dilatation du tronc de l'artère pulmonaire persistante, mais régression des signes de maladie veino-occlusive) malgré la persistance d'un hyperdébit non expliqué.

Discussion

La responsabilité des carences en vitamines C, B9 et B12 est avancée devant l'absence d'une autre étiologie identifiée et la quasi-normalisation des paramètres hémodynamiques après supplémentation.

La vitamine C augmente la synthèse et la disponibilité du NO au niveau endothélial. C'est aussi un facteur d'adaptation de la réponse cellulaire à l'hypoxie (1). Son déficit entraînant un défaut de vasodilatation pulmonaire sans remodelage vasculaire, les résistances vasculaires pulmonaires se normalisent sous supplémentation.

En cas d'anomalie du métabolisme de la vitamine B12 par mutation du gène MMACH, des cas d'HTAP associée à une microangiopathie thrombotique sont rapportés (2).

Mots-clés

HTAP précapillaire • Maladie veino-occlusive • Carences en vitamines C, B9 et B12.

Precapillary pulmonary hypertension • Venous-occlusive disease • Vitamin C, B9 and B12 deficiencies.

Keywords

Légendes

Figure 1. Coupes axiales du scanner thoracique. **A.** Fenêtre médiastinale : dilatation du tronc de l'artère pulmonaire, rapport tronc de l'artère pulmonaire/diamètre de l'aorte ascendante > 1, adénomégalies. **B.** Fenêtre parenchymateuse : nodules centrolobulaires, verre dépoli et épaississement des septa.

Figure 2. Échocardiographie. **A.** Flux pulmonaire dicrote. **B.** Dilatation ventriculaire droite et rapport ventricule droit/ventricule gauche augmenté.

Références bibliographiques

1. Kupari M, Rapola J. Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest* 2012;142(1):225-7.
2. Beck BB, Van Spronsen F, Diepstra A, Berger RM, Kömhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol* 2016 Jun 11. [Epub ahead of print]
3. Grangé S, Bekri S, Artaud-Macari E et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet* 2015;386(9997):1011-2.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

1. Service de pneumologie et d'explorations fonctionnelles, CHRU de Tours.

2. Service de réanimation médicale, CHRU de Tours.

3. Service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

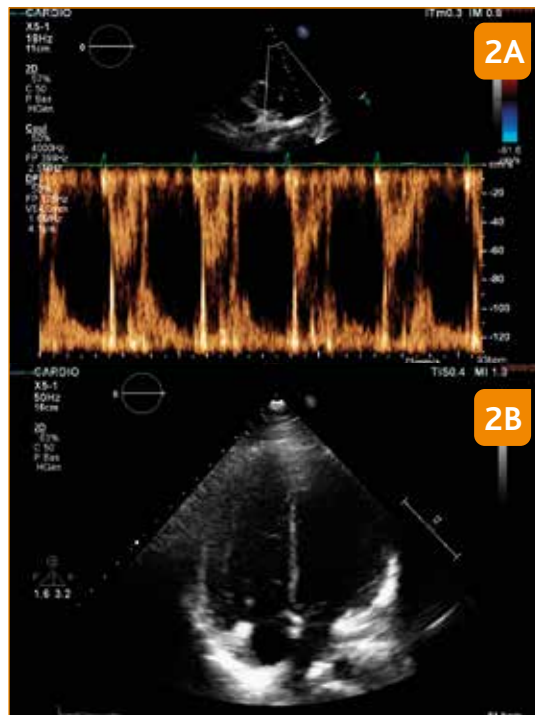
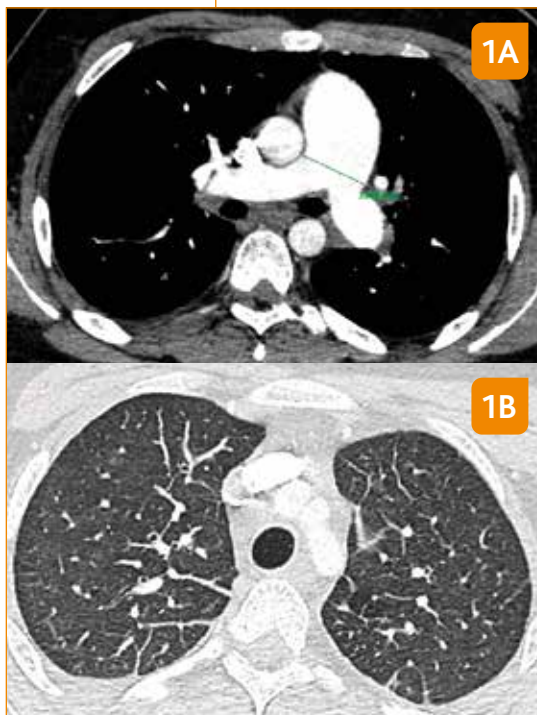


Tableau. Évolution des paramètres sous supplémentation vitaminique.

	Août 2015	À 3 mois	À 6 mois	À 10 mois
Dyspnée (NYHA)	III	II	II	I
Test de marche de 6 minutes	ddm : 234 m Dyspnée de 0 à 4/10 SpO ₂ mn : 76 % FC de 105 à 157 bpm	ddm : 246 m Dyspnée de 0 à 3/10 SpO ₂ mn : 96 % FC de 60 à 124 bpm	ddm : 478 m Score de Borg : 2 SpO ₂ mn : 90 % FC de 61 à 96 bpm	ddm : 451 m Score de Borg : 2 SpO ₂ mn : 92 % FC de 85 à 134 bpm
BNP (pg/ml)	32	13	Indosable	Indosable
GDS en AA (pH/PaCO ₂ /PaO ₂)	7,49/37/56	7,41/42/88	7,41/39,5/101	7,48/39/105
DLCO	16 %	37 %	38 %	43 %
KT droit				
PAP s/d/m	64/29-43	79/37-52	74/27-44	58/25-38
PCP/DC/IC	2/9/4,7	12/5,83/3	14/6,65/3,46	15/7,87/3,96
RVP	4,6	6,9	5,56	2,92
après NO :	PAPm 33/RVP 2,6/DC 11			

Dyspnée cotée par échelle visuelle analogique.

AA : air ambiant; BNP : Brain Natriuretic Peptide; bpm : battements par minute; DC : débit cardiaque en L/mn; ddm : distance de marche; DLCO : capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone; FC : fréquence cardiaque; GDS : gaz du sang; KT : cathétérisme; IC : index cardiaque en L/mn/m²; NO : monoxyde d'azote; NYHA : New York Heart Association; PaO₂ : pression artérielle en oxygène; PaCO₂ : pression artérielle en CO₂; PAP : pression artérielle pulmonaire - s/d/m : systolique/diastolique/moyenne, en mmHg; PCP : pression capillaire pulmonaire en mmHg; RVP : résistance vasculaire pulmonaire en UIW; SPO₂ : saturation pulsée en oxygène.

L'accumulation d'homocystéine, associée à l'absence des métabolites de la cyanocobalamine, est responsable de dommages endothéliaux (hémangiomasose capillaire pulmonaire décrite à l'autopsie [3]) induisant une HTAP précapillaire. En l'absence de mutation chez notre patient, on évoque un mécanisme comparable par déficit en cyanocobalamine, hypothèse renforcée par l'anémie hémolytique initiale.

Conclusion

Nous avons décrit un cas rare d'HTAP précapillaire modérée à débit cardiaque conservé sur maladie veino-occlusive initiale, s'améliorant après correction des carences en vitamines C, B12 et folates sans thérapeutique spécifique.