



HAL
open science

Prise en charge et facteurs pronostiques des épisodes d'insuffisance circulatoire aiguë chez des patients atteints d'Hypertension Artérielle pulmonaire

Benjamin Sztrymf

► **To cite this version:**

Benjamin Sztrymf. Prise en charge et facteurs pronostiques des épisodes d'insuffisance circulatoire aiguë chez des patients atteints d'Hypertension Artérielle pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA114839 . tel-00920148

HAL Id: tel-00920148

<https://theses.hal.science/tel-00920148>

Submitted on 17 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

DISCIPLINE :

PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

ANNÉE 2013 - 2014

SÉRIE DOCTORAT N° 1250

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 04/12/2013

par

Benjamin SZTRYMF

Prise en charge et facteurs pronostiques des épisodes
d'insuffisance circulatoire aiguë chez des patients atteints
d'Hypertension Artérielle Pulmonaire

Directeur de thèse : Pr Marc HUMBERT Pneumologie, Hôpital Bicêtre

Composition du jury :

Président du jury : Pr Denis CHEMLA Explorations fonctionnelles, Hôpital Bicêtre
Rapporteurs : Pr Jean Damien RICARD Réanimation, Hôpital Louis Mourier
Pr Jean Luc DIEHL Réanimation, Hôpital Georges Pompidou
Examineurs : Pr Denis CHEMLA Explorations fonctionnelles, Hôpital Bicêtre
Dr Philippe HERVE Pneumologie, Centre Marie Lannelongue
Dr Olivier SANCHEZ Pneumologie, Hôpital Georges Pompidou

Remerciements

J'adresse mes remerciements les plus sincères et les plus chaleureux à Marc Humbert, directeur de cette thèse. La confiance qu'il m'a accordée alors que je n'en étais encore qu'aux prémices de ma formation m'a ouvert des horizons qui m'auraient probablement été inaccessibles autrement. Merci pour son indéfectible soutien et son inaltérable optimisme. Travailler à ses côtés fait nécessairement naître l'idée que l'on doit repousser ses limites.

Merci à Denis Chemla de m'avoir guidé sur une grande partie des travaux de cette thèse. Son inestimable expertise m'a permis d'évoluer sur des sujets jusqu'alors totalement inconnus.

Merci à Jean Luc Diehl d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Merci également de m'avoir accompagné dans ma formation à la période charnière qu'est le passage du vieil interne au jeune assistant.

Merci à Jean Damien Ricard d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Les années passées dans son unité furent parmi les plus fructueuses de ma courte carrière, tant sur le plan clinique que scientifique et humain.

Merci à Philippe Hervé d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse. Merci d'avoir été le premier à me faire découvrir le monde de la recherche proprement dite en dirigeant mon DEA.

Merci à Olivier Sanchez d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse.

Je tiens à remercier également Gérard Simonneau, Didier Dreyfuss et Thomas Similowski qui m'ont accueilli comme interne et/ou chef de clinique. L'expertise médicale, le sens clinique et le leadership qu'ils possèdent m'ont marqué pour toujours. Merci également de leur soutien dans les moments difficiles.

Merci pour leur collaboration et leur amitié à Dimitri Margetis, Jonathan Messika, Dominique Hurel, Fabrice Bertrand, Sven Günther, Laurent Savale, Olivier Sitbon, Dominique Prat, Frédéric Jacobs, Alexandre Avenel, François Brivet, et tant d'autres que j'oublie sûrement...

*Pour Virginie, mon épouse, ma confidente, ma meilleure amie, mon plus indéfectible soutien,
Pour Noémie, Mathias, Juliette, inépuisable source de joie et de fierté,
Pour mes parents qui ont patiemment fait de moi ce que je suis,
Pour ma grand-mère,
Pour mon frère,*

Je vous aime.

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie caractérisée par une obstruction des artères pulmonaires de petit calibre aboutissant, à terme, à une défaillance cardiaque droite. L'évolution de cette maladie est parfois émaillée d'épisodes de dégradation de l'état fonctionnel des patients, nécessitant une admission en unité de soins intensifs pour surveillance cardioscopique et administration de médicaments inotropes et/ou vasopresseurs. Peu d'éléments permettent à ce jour de guider les praticiens dans la prise en charge de ces patients et la physiopathologie de ces épisodes est assez peu connue.

Dans un premier temps, nous avons retrouvé une mortalité de 41% en réanimation et testé certains facteurs pronostiques cliniques et biologiques simples issus de la pratique quotidienne dans une cohorte prospective de patients avec une prise en charge standardisée. Nous avons identifié comme facteurs pronostiques la pression artérielle systémique, la natrémie, la créatininémie, la valeur de la C-reactive Proteine. Nous avons retrouvé une influence de ces épisodes sur l'évolution à moyen terme de ces épisodes.

Dans un second temps nous avons testé la valeur pronostique des indices temporels de fonctionnement du ventricule gauche, suggérée par les études en imagerie par résonance magnétique. Nous avons utilisé pour cela la tonométrie d'aplanation, outil original et non invasif. Nous avons retrouvé que la valeur de la durée d'éjection du ventricule gauche est associée au pronostic.

Dans une troisième partie nous avons mesuré les conséquences et la valeur pronostique de l'épuration extra rénale en contexte d'insuffisance rénale menaçante chez ces patients. Dans une étude rétrospective, nous avons observé 68 séances d'épuration extra-rénale continue ou discontinue. Ces séances se sont compliquées d'hypotension artérielle dans environ 50% des cas. La très haute mortalité en réanimation et à 3 mois, respectivement de 47% et 73%, soulève la question de la place de l'assistance circulatoire et de la transplantation urgente chez ces patients.

Ces données soulignent la sévérité à court terme des épisodes aigus d'aggravation chez les patients porteurs d'HTAP. De plus amples données sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de ces patients et organiser dans le meilleur délai la mise en place de thérapeutiques exceptionnelles comme l'assistance circulatoire et la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire.

Mots clés : Hypertension artérielle pulmonaire, réanimation, insuffisance cardiaque droite, épuration extra rénale, survie

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease characterized by an obstruction of the small pulmonary arteries leading ultimately to right heart failure. The evolution of this disease is sometimes punctuated by episodes of deterioration of the functional status of patients requiring admission to intensive care unit for monitoring and administration of inotropic drugs and / or vasopressors. Few evidence to date are available to guide physicians in the care of these patients and the pathophysiology of these episodes is still elusive. In a first part, we found a mortality of 41% in the intensive care unit (ICU) and tested some simple clinical and biological prognostic factors from the daily practice in a prospective cohort of patients with a standardized management. We have identified systemic blood pressure, serum sodium, serum creatinine, serum C -reactive Protein as prognostic factors. We found an influence of these events on the medium-term evolution of the patients. In a second step we tested the prognostic value of time derived indices of left ventricular function, variables suggested by magnetic resonance imaging studies. In this purpose, we used aplanation tonometry, an original and non-invasive tool. We found that the value of the left ventricular ejection time was associated with in ICU prognosis.

In the third part we measured the impact and prognostic value of renal replacement therapy in case of threatening kidney failure in these patients. In a retrospective study, we observed 68 sessions of renal replacement therapy, continuous hemofiltration and intermittent hemodialysis. These sessions were complicated by hypotension in 50 % of cases. The high in ICU mortality and three months mortality, respectively 47% and 73%, raises the question of the role of extracorporeal life support and urgent transplantation in these patients.

These data underscore the severity of acute worsening in patients with PAH. More data are needed to improve the management of these patients and determine the best timing of exceptional treatment such as circulatory support and pulmonary or cardiopulmonary transplantation.

Key words : Pulmonary arterial hypertension, Intensive care unit, right heart failure, renal replacement therapy, survival

ABREVIATIONS

5-HT: 5 hydroxy tryptamine

ALK1: Activin A Receptor type II-Like Kinase 1

BMPR2: Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2

BNP: Bone Morphogenetic Protein

CRP: C Reactive Protein

EER: Epuration Extra Rénale

ENG : Endogline

ET : Endothéline

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

HHTTP: Hypertension Pulmonaire

LVET: Left Ventricular Ejection Time

NO: Monoxyde d'Azote

NYHA: New York Heart Association

PAP: Pression artérielle Pulmonaire

PAP0: Pression artérielle pulmonaire Occluse

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PGI2: Prostaglandines I2

POD: Pression de l'Oreillette Droite

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TGF β : Transforming Growth Factor β

USI: Unité de Soins Intensifs

VD: Ventricule Droit

VG: Ventricule Gauche

VIH : Virus de l'Immunodficience Humaine

VO₂ : consommation maximale d'oxygène

VTDVD: Volume Télé Diastolique du Ventricule Droit

Table des matières

INTRODUCTION.....	9
1- L'hypertension artérielle pulmonaire.....	10
1-1 Définition.....	10
1-2 Classification.....	10
1-3 Epidémiologie.....	13
1-4 Anatomopathologie.....	13
1-5 Physiopathologie.....	14
1-6 Les manifestations cliniques.....	16
1-7 Explorations.....	17
1-8 Evaluation de la sévérité.....	19
1-9 Prise en charge.....	20
2- Etat des lieux sur la prise en charge des patients porteurs d'HTAP souffrant d'aggravation aiguë de leur état.....	27
2-1 Eléments épidémiologiques.....	27
2-2 Eléments physiopathologiques.....	28
2-3 Principales cibles thérapeutiques dans la prise en charge de la défaillance du ventricule droit.....	29
2-4 Registres cliniques disponibles.....	33
HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE THESE.....	36
EXPOSE DES TRAVAUX.....	40
1- Facteurs pronostiques cliniques et biologiques des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë.....	41
Introduction.....	42
Objectifs.....	42
Méthodes.....	42
Résultats.....	43
Discussion et conclusion.....	43
<u>Article 1</u> : Sztrymf B et al. <i>Eur respir J</i> 2010 ;35 :1286-93.....	44
2 - Apport de la tonométrie d'aplanation chez les patients porteurs d'hypertension artérielle précapillaire admis en réanimation.....	52
Introduction	
1-La tonométrie artérielle : principes et mesures.....	53
2-Le rationnel dans l'HTAP en réanimation.....	56
Objectifs.....	57

Méthodes.....	57
Résultats.....	58
Discussion et conclusions.....	58
<u>Article 2</u> : Sztrymf B et al. <i>Chest</i> 2013;154:1512-20.....	60
3- Epuration extra rénale chez les patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë.....	69
Introduction	
1-l'insuffisance rénale dans l'HTAP précapillaire.....	70
2-Epuration extra rénale et HTAP précapillaire.....	73
Objectifs.....	73
Méthodes.....	74
Résultats.....	74
Discussion et conclusions.....	74
<u>Article 3</u> : Sztrymf B et al. <i>Respiration</i> 2013;85:464-70.....	76
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	83
REFERENCES.....	87
ANNEXES.....	95
Annexe I : éléments de prise en charge des patients porteurs d'HTAP en réanimation.....	96

Introduction

1. L'hypertension artérielle pulmonaire

1.1 Définition

L'hypertension pulmonaire se définit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg. Une hypertension pulmonaire peut compliquer différentes situations cliniques, avec des mécanismes physiopathologiques spécifiques à l'atteinte causale. L'hypertension artérielle pulmonaire est caractérisée par une obstruction des artères pulmonaires de petit calibre (<500 µm de diamètre) conduisant à une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires. L'HTAP est caractérisée du point de vue hémodynamique par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 15 mmHg, lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos [1].

1.2 Classification

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge. La classification des hypertensions pulmonaires a été proposée pour la première fois en 1973 puis elle fut révisée en 1998, 2003 et 2008 [2]. Les toutes dernières recommandations issues du congrès mondial de 2013 à Nice sont en cours de rédaction. Cette classification réunit 5 grands groupes (Tableau 1). Dans la nouvelle classification, les HTAP idiopathiques et les HTAP associées à certaines pathologies sont maintenant rapprochées, ces situations étant caractérisées par une dysfonction endothéliale pulmonaire, des modifications histologiques semblables et un profil clinique comparable, justifiant d'une prise en charge clinique identique. Par définition, les hypertensions pulmonaires dites « secondaires » à une cause bien identifiée pouvant bénéficier d'un

traitement spécifique comme le cœur pulmonaire chronique post-embolique (HTP obstructive), l'insuffisance cardiaque gauche (HTP passive post-capillaire) ou les pathologies respiratoires chroniques (HTP hypoxiques), n'appartiennent pas au groupe des HTAP proprement dites.

Tableau 1 : Classification des hypertensions pulmonaires (d'après [2])

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

1.3 Epidémiologie de l'HTAP

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence précise est délicate à évaluer du fait de l'absence de spécificité des symptômes. Il est ainsi possible que certains cas d'HTAP ne soient pas diagnostiqués. En France, l'incidence est évaluée à environ 2.4 cas par millions d'habitants par an. L'âge moyen de découverte de la maladie est d'environ 50 ans en moyenne, mais il existe des variations importantes en fonction des pathologies associées [3]. Le sex-ratio est de 2 à 3 femmes pour un homme. L'HTAP survient le plus souvent sporadiquement, mais il existe des cas familiaux [4]. Ces formes sont souvent rapportées à des mutations germinales de gène codant pour des protéines de la super-famille du transforming growth factor β (TGF β) nommés Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2 (BMP2), Activin receptor type II like kinase 1 (ALK1) et endogline (ENG). Ces mutations sont retrouvées dans environ 80% des formes familiales, mais aussi dans environ 15% des formes idiopathiques pour lesquels d'autres cas familiaux n'ont pas été diagnostiqués. [5]. La fréquence des cas associés à d'autres conditions dépasse celle des cas idiopathiques et est dépendante de l'épidémiologie de ces atteintes [2].

1.4 Anatomo-pathologie

Les lésions vasculaires caractéristiques de l'HTAP associent un remodelage de la média et de l'intima. Ces remodelages sont le fruit d'une prolifération anormale de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses. Il existe aussi une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses. On note une présence au sein de l'intima de cellules musculaires lisses, fibroblastes et myofibroblastes. Ces lésions peuvent aboutir à une atteinte plexiforme, lésion typique de l'HTAP [6]. Des lésions de fibrose intimale et de thromboses recanalisées peuvent s'y associer. Il faut enfin souligner la présence de cellules inflammatoires (surtout des lymphocytes) dans les zones périvasculaires participant très probablement activement à ce

remodelage. Des lésions veinulaires et capillaires peuvent s'associer à ces atteintes, voire même prédominer dans certains contextes spécifiques.

1.5 Physiopathologie

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

1.5.1 l'endothéline 1

L'endothéline 1 agit de façon paracrine sur deux types de récepteurs : ET-A et ET-B. Ces deux récepteurs sont présents au niveau des cellules musculaires lisses où ils ont un rôle dans la vasoconstriction et la prolifération. Les taux sériques d'endothéline 1 sont augmentés chez les patients souffrant d'HTAP, et cette molécule est également présente au niveau des lésions pulmonaires [7,8].

1.5.2 Le monoxyde d'azote

Cette molécule possède une action vasodilatatrice et anti proliférative. Elle est synthétisée à partir de trois isoformes d'une enzyme : la NO synthase. Une baisse de l'isoforme endothéliale, exprimée dans les poumons, a été retrouvée chez les patients porteurs d'hypertension pulmonaire [9].

1.5.3 Les dérivés de la prostacycline

La prostaglandine I₂ possède une activité vasodilatatrice et antiproliférative. Elle est produite à partir d'acide arachidonique grâce à l'action de la PGI₂ synthase. Les patients porteurs

d'HTAP ont une activité pulmonaire de PGI₂ synthase réduite et des taux pulmonaires endogènes de PGI₂ abaissés [10,11].

1.5.4 La sérotonine

La sérotonine induit une vasoconstriction et est un inducteur mitotique des cellules musculaires lisses par l'intermédiaire de ses récepteurs 5-HT_A et 5-HT_B et de son transporteur 5-HTT [12]. Il a par ailleurs été retrouvé une inhibition de l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires par la sérotonine [13]. La sérotonine est donc clairement impliquée dans la physiopathologie de l'HTAP. Soulignons que c'est par une dysrégulation directe de son métabolisme que certains médicaments anorexigènes (dont la fenfluramine) ont été à l'origine de cas d'HTAP [14].

1.5.5 Les facteurs de croissance

Plusieurs facteurs de croissance ont été impliqués dans la genèse d'une hypertension artérielle pulmonaire. La plupart de ces facteurs se lient à des récepteurs possédant une activité tyrosine kinase, à l'exception du TGF- β . On peut citer le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), le TGF- β ou les Bone Morphogenetic Protein (BMP). [15,16].

1.5.6 Les canaux potassiques

Les canaux potassiques dépendants du voltage jouent un rôle important dans la régulation du potentiel membranaire de repos des cellules musculaires lisses et dans la vasoconstriction hypoxique. La diminution de l'expression ou le dysfonctionnement des canaux K_v induit une dépolarisation membranaire favorisant l'influx calcique par l'intermédiaire des canaux calciques dépendants du K_v et une augmentation de concentration du Ca²⁺ intracytosolique et

la vasoconstriction. Ce phénomène a été mis en évidence chez des patients atteints d'HTAP idiopathique et familiale [17]. Ces voies de signalisation sont résumées dans la figure 1.

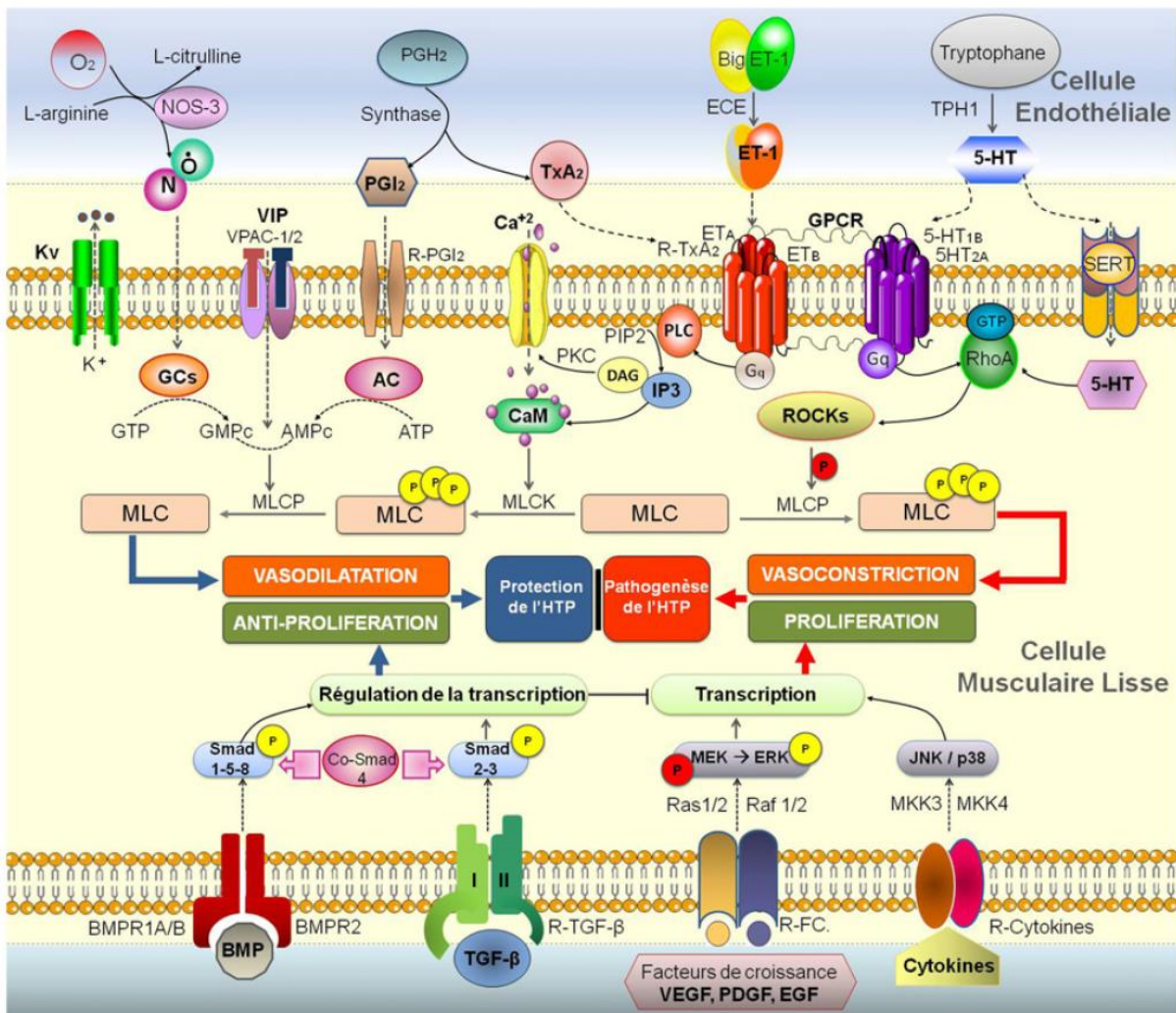


Figure 1 : Voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire (d'après [18])

1.6 Manifestations cliniques

Elles sont aspécifiques et reflètent les conséquences cardiaques de l'augmentation de post charge ventriculaire droite.

La dyspnée d'effort est quasi constamment retrouvée et représente souvent la première plainte fonctionnelle. Elle est parfois négligée ou mal interprétée, participant au retard diagnostique d'environ deux ans de cette pathologie. A l'exercice peuvent survenir des douleurs

thoraciques, des lipothymies et/ou syncopes, reflet d'une inadéquation entre le débit cardiaque abaissé et la demande métabolique. Une modification de la voix liée à une compression du nerf récurrent gauche par une artère pulmonaire gauche dilatée peut survenir (syndrome d'Ortner).

L'examen clinique retrouve des signes de surcharge cardiaque droite : turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, parfois tableau d'anasarque. L'auscultation cardiaque permet d'entendre un souffle systolique, reflet de l'insuffisance tricuspide et un éclat du B2 au foyer tricuspide. Le reste de l'examen clinique s'attachera à rechercher des signes évocateurs de pathologie associée.

1.7 Explorations

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

L'examen de dépistage le plus souvent utilisé est l'échocardiographie trans-thoracique couplée au doppler. Elle permet une estimation de la PAP moyenne par la mesure du flux d'insuffisance tricuspide, et une mesure de critères de fonction ventriculaire droite (VTDVD, TAPSE). L'échographie cardiaque permet également un dépistage des malformations structurelles cardiaques.

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic. L'atteinte précapillaire est définie par une $PAP_m \geq 25$ mmHg sans élévation de la PAPO (≤ 15 mmHg), reflet de la pression capillaire. Cette mesure peut être affinée par la réalisation d'un test de remplissage afin de démasquer une dysfonction gauche diastolique. Dans le cas d'une

HTAP confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasodilatation par le monoxyde d'azote inhalé ou la prostacycline intraveineuse. En effet, ce test de vasodilatation lorsqu'il est positif (diminution de la PAP moyenne de plus de 10 mmHg avec une PAP moyenne \leq 40 mmHg et un débit cardiaque normal et/ou élevé) permet de caractériser un sous-groupe de patients ayant un meilleur pronostic et pouvant bénéficier d'un traitement prolongé par les antagonistes calciques. L'angioscanner pulmonaire recherche des éléments en faveur d'un cœur pulmonaire chronique postembolique (thrombi organisés dans les artères pulmonaires proximales, defects excentrés, aspect en mosaïque). Néanmoins, les données actuelles soulignent les limites de la tomодensitométrie pulmonaire dans le diagnostic de cette maladie qui est mieux dépistée par la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion. La réalisation de coupes millimétriques permet de rechercher des éléments évocateurs de maladie veino-occlusive pulmonaire ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire (épaississement des septa, nodules flous, adénopathies médiastinales). Elle permet aussi de dépister une maladie respiratoire à l'origine d'une HTAP hypoxique (emphysème, fibrose pulmonaire...). La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion recherche des éléments en faveur d'une maladie thromboembolique. En cas de suspicion de cœur pulmonaire chronique postembolique, l'angiographie pulmonaire est utile pour confirmer le diagnostic et déterminer les possibilités d'intervention chirurgicale par thromboendartériectomie. Les épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent des volumes et des débits sensiblement normaux, mais une diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire est quasi constante traduisant l'atteinte vasculaire pulmonaire. Associées au gaz du sang artériel, elles dépistent et évaluent une éventuelle maladie respiratoire associée. L'échographie abdominale avec doppler du tronc porte recherche une hypertension portale. En cas de doute sur une dysfonction cardiaque gauche associée, il est possible de mesurer la fraction d'éjection isotopique, voire de pratiquer un cathétérisme cardiaque gauche avec coronarographie. Les

sérologies pour le VIH et les hépatites B et C, les marqueurs d'auto-immunité et des anomalies de la coagulation sont toujours recherchés.

Il faut souligner que l'ensemble de ces examens doit être réalisée selon une démarche diagnostique préétablies et consensuelle [1].

1.8 Évaluation de la sévérité

L'appréciation du niveau de handicap par l'estimation de la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) (Tableau 2) permet une estimation de la sévérité et du pronostic, et représente un outil fondamental de suivi des traitements [19].

Les autres méthodes d'évaluation de la sévérité retenus dans les recommandations [1] sont :

- à l'échocardiographie : un épanchement péricardique, une élévation de la surface de l'oreillette droite, une chute du TAPSE, une chute de l'index d'excentricité
- au test de marche de 6 minutes : une distance parcourue inférieure à 332 mètres
- à l'épreuve d'effort : une VO_2 maximale $<10.4 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- parmi les biomarqueurs sériques: un taux élevé de BNP
- au cathétérisme cardiaque droit : une chute du débit cardiaque et une élévation des résistances vasculaires pulmonaires.

Tableau 2: classe fonctionnelle d'après la NYHA.

Classe I
Patients atteints d'hypertension pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.
Classe II
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
Classe III
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques mêmes légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
Classe IV
Patients atteints d'hypertension pulmonaire, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut être présente même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

1.9 Prise en charge

1.9.1 Thérapeutiques non-spécifiques

L'exercice physique est possible, mais ne doit pas entraîner de dyspnée marquée, signe de déséquilibre entre les capacités cardiaques et la demande métabolique. Des études sur des programmes de réhabilitation ont également montré un effet favorable sur la tolérance à l'exercice [20].

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

Une oxygénothérapie est recommandée en cas d'hypoxémie. Devant l'absence de documentation ciblée chez les patients porteurs d'HTAP, le timing d'initiation et les objectifs

thérapeutiques suivent les recommandations éditées dans le cadre des insuffisances respiratoires chroniques.

Les digitaliques peuvent améliorer le débit cardiaque chez les patients porteurs d'HTAP. Même si le niveau de preuve pour leur administration chronique est bas, leur intérêt existe dans le cadre de tachycardie supra ventriculaire [1].

1.9.2 Thérapeutiques spécifiques

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

On décrit trois grands axes de thérapeutiques ayant donné lieu à des molécules dont l'efficacité est documentée. Il s'agit de drogues agissant sur les voies de la prostacycline, de l'endothéline-1 et du monoxyde d'azote. Ces voies de signalisation sont résumées sur la figure 2.

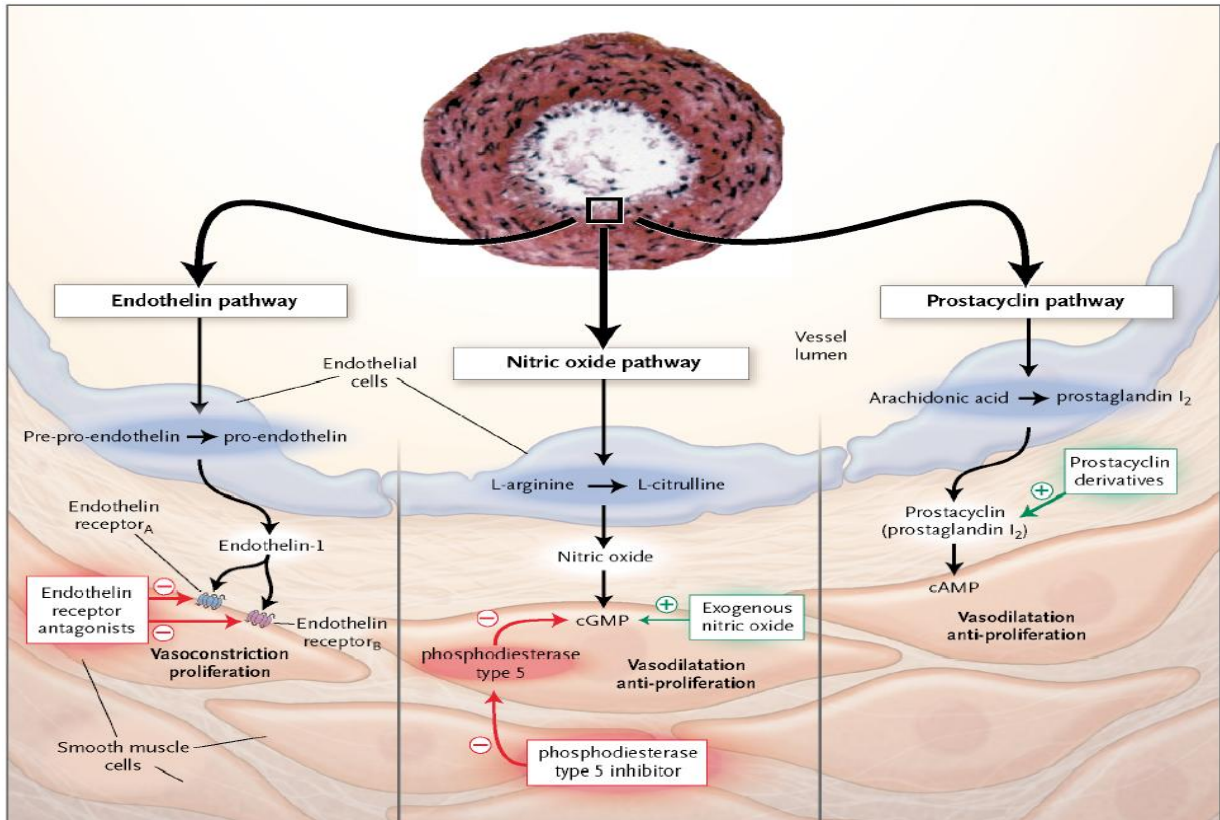


Figure 2: Cible des traitements dans l'HTAP (d'après [21]).

Le traitement par analogues des prostanoides repose sur leur effet antiprolifératif et vasodilatateur. L'époprosténol est une forme injectable, nécessitant, compte tenu de sa courte demi-vie, une injection continue par l'intermédiaire d'une pompe continue et d'un accès veineux central à demeure. Cela représente un traitement contraignant, mais dont l'usage a permis une amélioration des paramètres hémodynamiques, fonctionnels et même une amélioration de la survie dans l'HTAP idiopathique [22]. Les effets secondaires sont fréquents, en particulier les douleurs des mâchoires, les céphalées, les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs des membres inférieurs et les épisodes de nausées ou de vomissements. Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections (incidence des sepsis de l'ordre de 0,1 à 0,4 cas par an et par patient). L'interruption du traitement par dysfonction de la pompe ou rupture de cathéter peut se compliquer d'une

aggravation brutale de l'HTAP potentiellement mortelle du fait de la très courte demi-vie du produit (environ 45 minutes).

L'iloprost est un analogue de la prostacycline administré par inhalation. La courte durée d'action de l'iloprost constitue le principal désavantage de ce mode d'administration puisqu'il nécessite la réalisation de 6 à 12 inhalations par jour [23]. Une étude multicentrique randomisée a montré une amélioration significative de la distance parcourue lors du test de marche (+ 36 m) et de la classe fonctionnelle NYHA était observée chez 17 % des sujets traités contre 4 % dans le groupe placebo chez des patients atteints d'HTAP idiopathiques, liée à une connectivite ou un cœur pulmonaire chronique post-embolique non opérable.

Le tréprostinil (Remodulin®) est un analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celui utilisé pour la délivrance de l'insuline chez le diabétique. Son efficacité à 12 semaines a été évaluée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique, liée à une cardiopathie congénitale ou à une connectivite, en classe fonctionnelle II, III ou IV de la NYHA. Après 12 semaines, le tréprostinil améliorait significativement la distance parcourue en 6 minutes (+ 16 m), les scores de dyspnée, les symptômes ainsi que les paramètres hémodynamiques. Les douleurs au point d'injection observées chez 85 % des patients constituaient un facteur limitant à l'augmentation des doses et conduisaient à l'arrêt du traitement dans 8 % des cas [24].

Le bosentan (Tracleer®) est un antagoniste mixte des récepteurs ET-A et ET-B, actif par voie orale. Le traitement par bosentan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Une étude récente a montré une amélioration de la survie à 12 et 24 mois chez les patients atteints d'HTAP idiopathiques traités en première intention par bosentan [25].

L'ambrisentan (Volibris®) est un inhibiteur sélectif du récepteur ET-A qui a également montré son efficacité sur les symptômes, la tolérance à l'exercice, les données

hémodynamiques et le délai de survenue d'une aggravation de la maladie [26]. Le sitaxentan, un autre inhibiteur sélectif du récepteur ET-A n'est plus recommandé du fait de cas d'atteintes hépatiques fatales.

Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 tels que le sildénafil (Revatio®) ou le tadalafil (Adcirca®) ont un effet vasodilatateur pulmonaire démontré lors de tests de vasodilatation effectués chez des patients présentant une HTAP. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo incluant 178 patients atteints d'HTAP a montré l'efficacité du sildénafil sur la tolérance à l'exercice et l'hémodynamique [27,28]. Ce bénéfice sur le test de marche de 6 minutes était maintenu à un an de traitement. Le sildénafil a l'intérêt de son administration par voie orale (3 prises par jour) et de sa bonne tolérance clinique, quoique des diarrhées, des dyspepsies et des flush peuvent survenir.

1.9.3 Traitement non médical

L'atrioseptostomie

Elle a pour but de diminuer la pression ventriculaire droite en créant un shunt droit-gauche. L'ensemble de l'expérience mondiale regroupe peu de cas. Son indication reste très limitée, mais il existe probablement un intérêt chez les patients dont l'état s'aggrave malgré un traitement médical maximal, parfois en attente de transplantation [29].

La thromboendartériectomie pulmonaire

Elle est indiquée en cas de forme proximale de cœur pulmonaire chronique postembolique. Dans ces conditions, il est possible grâce à l'émergence d'outils chirurgicaux précis, de trouver un plan de clivage entre la média de l'artère pulmonaire occluse et le matériel thrombotique organisé et de l'extraire. Cela permet une très forte décroissance des résistances

artérielles pulmonaires. Seul le traitement anticoagulant au long cours est requis dans les suites de ce geste [30].

L'assistance circulatoire

Ces techniques innovantes nécessitent la mise en place d'une circulation extra-corporelle, assistée ou non par une pompe. Les objectifs sont, in fine, d'assister le travail myocardique et de diminuer la surcharge cardiaque droite. Ces dispositifs prometteurs n'ont pas de positionnement consensuel dans les algorithmes thérapeutiques, mais sont utilisés en attente de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire chez des sujets éligibles en échec de thérapeutiques conventionnelles [31].

La transplantation

La transplantation bipulmonaire ou cardio-pulmonaire représente le seul traitement curatif de l'HTAP et la seule alternative en cas d'échec du traitement médical. Cette technique est réservée aux sujets jeunes (< 50-55 ans) présentant une HTAP sévère. Les résultats de la transplantation pulmonaire montrent des survies de 75 % à 1 an et 50 % à 5 ans. Il est important que l'inscription sur liste de greffe ne soit pas trop tardive, le nombre de donneurs étant en effet actuellement insuffisant [32].

1.9.4 Recommandations actuelles

L'ensemble des mesures de prise en charge suit les recommandations de la conférence de consensus de 2008 [1]. L'algorithme thérapeutique propose notamment des réévaluations régulières au cours desquelles différentes combinaisons des médicaments sus cités peuvent être réalisés. Cet algorithme est représenté dans la figure 3.

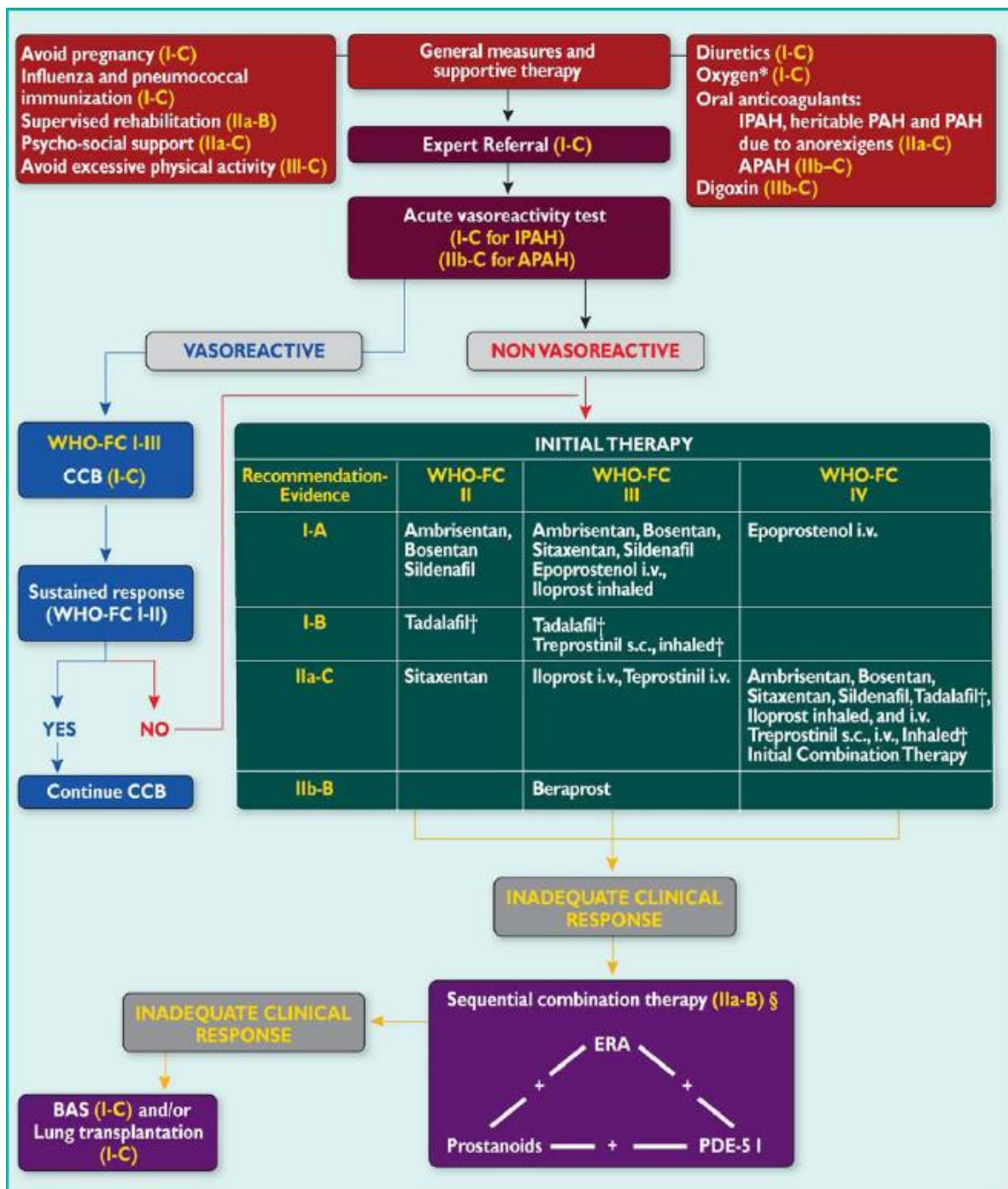


Figure 3 : Algorithme thérapeutique dans l'HTAP (d'après [1])

2. Etat des lieux sur la prise en charge des patients porteurs d'HTAP souffrant d'aggravation aiguë de leur état

2.1 Eléments épidémiologiques

Il existe peu de données estimant l'épidémiologie des épisodes d'aggravation des patients porteurs d'HTAP. Une récente étude américaine s'est attachée à étudier les circonstances de décès chez ces patients. Ce travail a recensé 132 décès de patients porteurs d'HTAP sur 4 ans. Après exclusion des HTAP n'appartenant pas au groupe I et des patients avec des données manquantes, 84 patients ont été étudiés. Il retrouve que l'HTAP est la cause directe du décès (insuffisance ventriculaire droite ou mort subite) pour 44% d'entre eux, seuls 8% des patients décèdent d'une cause totalement étrangère à leur pathologie de fond. Il est notable que le décès survient au cours d'un séjour en réanimation pour 80% des patients, et que la moitié de la cohorte va recevoir des catécholamines lors du séjour hospitalier [33]. Une approximation mathématique nous permet donc d'évaluer à 2 par mois le nombre de patients atteints d'HTAP admis en réanimation pour cette période dans cette unité. Pour notre centre, qui possède une unité de soins intensifs dédiés à la prise en charge de ces patients, le nombre est certainement plus élevé. Pour se donner un ordre d'idées, 46 patients ont nécessité des amines au cours d'une période de 18 mois lors de notre étude prospective clinique (Chapitre 1 de cette thèse). Enfin, lors de notre étude tonométrique, 53 patients porteurs d'HTAP ont été admis en USI pour surveillance ou traitement par catécholamines d'une aggravation rapide de leur état fonctionnel de base sur une période de 5 mois (Chapitre 2 de cette thèse).

2.2 Éléments physiopathologiques

Un des éléments centraux dans l'adaptation chronique du ventricule droit à l'élévation de sa post charge est une hypertrophie d'adaptation en réponse à la tension murale, et l'arrondissement progressif de sa surface de section, constitutionnellement en forme de croissant [34].

Cette hypertrophie est le fruit de la synthèse protéique accrue et de l'augmentation du nombre de sarcomères, il existe également une augmentation de la population cellulaire, et une augmentation des fibres collagènes au sein de la matrice extra cellulaire [35].

Cette hypertrophie adaptatrice va progressivement évoluer vers la défaillance du ventricule droit par plusieurs mécanismes conjugués :

- une inadaptation de la perfusion du ventricule droit, liée au débit coronaire inadapté et à l'augmentation de sa demande métabolique
- une évolution fibreuse de la matrice extracellulaire [36]
- un changement dans la nature des fibres contractiles des myocytes avec une chute de la fonction systolique [37]

Par ailleurs, d'autres phénomènes induisent des lésions cellulaires entraînant une chute des performances du ventricule droit: l'activation du système neuro-hormonal [38], le stress oxydatif et l'augmentation de l'apoptose [39], l'inflammation et les désordres du métabolisme énergétique cellulaire [40].

La dilatation progressive du VD se fait aux dépens du VG, du fait du caractère inextensible du péricarde, via une inversion progressive de la courbure septale. Cela entraîne une réduction de la précharge du ventricule gauche, par réduction du retour veineux et une altération de la compliance diastolique du VG. L'ensemble de ces phénomènes est à l'origine d'une chute de débit cardiaque et de pression artérielle, abaissant encore la perfusion coronaire du VD, alors que sa demande en oxygène est accrue, ce qui compromet plus encore sa fonction. Ces

modifications constitutionnelles du VD sont aussi à l'origine d'une altération de sa fonction diastolique, causant une augmentation de sa pression diastolique et de la pression dans l'oreillette droite, pouvant être à l'origine d'un retentissement d'amont hépatique ou rénal [41].

2.3 Principales cibles thérapeutiques dans la prise en charge de la défaillance VD (Annexe 1)

2.3.1 Recherche et traitement d'un facteur déclenchant

Les maladies chroniques se caractérisent par un équilibre délicat entre la déficience fonctionnelle persistante et les facteurs d'adaptation. Dans la plupart des maladies chroniques, l'identification d'un facteur déclenchant d'une exacerbation est l'un des piliers de la stratégie thérapeutique. Cela est particulièrement vrai lorsque l'on considère certains facteurs déclenchant rapidement corrigeables, comme la surcharge hydro-sodée dans les cardiopathies gauche. Cependant, certains éléments déclencheurs tels que le sepsis peuvent induire des changements physiopathologiques majeurs qui ne peuvent être traités rapidement. En effet, le sepsis sévère peut entraîner une altération de la fonction myocardique affectant les deux ventricules. Peu de données existent concernant les facteurs déclenchant qui conduisent à une aggravation aiguë d'HTAP. Récemment, l'analyse d'une cohorte rétrospective de patients atteints d'HTAP présentant une défaillance ventriculaire droite aiguë a indiqué que la mortalité était plus élevée quand il y avait une étiologie infectieuse sous-jacente, par rapport aux patients présentant d'autres causes de détérioration (sevrage imprévu de médicaments ou arythmie par exemple) ou sans facteurs déclenchant reconnus [42]. Dans une autre étude rétrospective, la septicémie et une insuffisance respiratoire aiguë ont également été associés à une augmentation de la mortalité, mais aucune association n'a été trouvée avec les autres facteurs déclenchant potentiels rapportés [43]. L'expérience du Centre de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire nationale française est globalement similaire, sans

différence de pronostic selon que le facteur déclenchant était retrouvé et traité ou non [44]. Outre les infections, qui sont des causes fréquentes d'insuffisance cardiaque sévère chez ces patients, les arythmies sont souvent impliqués et ont une valeur pronostique, soutenant l'idée que le maintien du rythme sinusal est d'une importance cruciale pour éviter la diminution de débit cardiaque pouvant résulter des arythmies [45]. En outre, il est généralement recommandé pour les patients atteints d'HTAP être traité avec des anticoagulants pour éviter événements thrombo-emboliques qui peuvent précipiter une défaillance cardiaque droite. Chez les patients atteints d'HTAP traités avec l'époprosténol par voie intraveineuse, l'infection du cathéter central et la défaillance de la pompe sont les causes fréquentes de défaillance cardiaque droite, ainsi que l'arrêt imprévu de toute thérapeutique spécifique chronique [44]. Globalement, même en l'absence de preuve claires que le dépistage et le traitement d'un potentiel trigger sont bénéfiques, une telle approche semble néanmoins logique et appropriée dans la gestion de ces patients instables.

2.3.2 La précharge du ventricule droit

La surcharge hydrosodée est un élément courant dans la défaillance ventriculaire droite, y compris en dehors d'HTAP préexistante [46,47]. Lors de l'HTAP à l'état stable, l'état de la précharge ventriculaire cardiaque est un élément pronostique majeur et celui-ci a été isolé dans la plupart des équations pronostiques issues de grandes séries de patients [48,49]. Il faut noter que dans ces études, cette valeur est représentée par la mesure de la POD mesurée à l'occasion d'un cathétérisme cardiaque droit. Cette méthode de mesure a fait la preuve de son innocuité et de son utilité dans ce contexte [50], mais n'est pas utilisée de façon systématique dans le cadre de la prise en charge des patients d'HTAP admis pour insuffisance cardiaque du fait des risques potentiels infectieux et rythmiques qui y sont associés. D'autres méthodes de mesure n'ont pas fait la preuve de leur précision dans ce contexte. Il n'y a donc à ce jour pas

de données réellement documentées sur la méthode de mesure et/ou l'objectif idéal en terme de précharge. De façon générale, il est admis que le but à atteindre est d'éviter une inflation hydrosodée majeure pouvant être à l'origine d'une dilatation du ventricule droit et d'une chute du débit cardiaque du fait d'une interdépendance ventriculaire [41].

2.3.3 L'inotropisme ventriculaire

La chute du débit cardiaque faisant partie des éléments hémodynamiques retrouvés dans les épisodes de défaillance ventriculaire droite, l'usage des inotropes a été testé dans de nombreuses études. Le but de leur utilisation est d'améliorer le débit cardiaque sans augmenter la post charge du ventricule droit. Il faut noter qu'il n'existe pas d'étude dédiée à l'étude des effets des inotropes dans le contexte de l'HTAP en situation d'aggravation aiguë. Une façon d'évaluer les effets de ces molécules est la mesure du couplage ventriculo-artériel dans des modèles expérimentaux. Cette valeur est obtenue par la mesure des élastances artérielles pulmonaires et ventriculaire droite, par extrapolation de la pression maximale développée par le ventricule lors d'une contraction isovolumique. Ce couplage est une appréciation de l'harmonie de fonctionnement entre le VD et le réseau artériel pulmonaire [50]. La dobutamine a montré son efficacité dans l'amélioration de ce couplage dans un modèle expérimental d'occlusion aiguë de l'artère pulmonaire [52]. Cette molécule est utilisée par de nombreuses équipes comme traitement de première ligne en cas de chute du débit cardiaque supposée ou documentée.

Le lévosimendan, potentialiseur des canaux calciques, a également été testé dans ce contexte. Il a montré son efficacité dans l'amélioration du couplage ventriculo-artériel [53]. D'autres travaux ont également retrouvé des effets d'inhibition du remodelage vasculaire pulmonaire de cette molécule dans un modèle expérimental murin d'HTAP [54]. Il existe moins

d'expérience sur la dopamine dont les effets arythmogènes sont redoutés. Peu de données sont disponibles concernant l'adrénaline ou la vasopressine [55,56].

2.3.4 Le maintien de la pression artérielle

La chute de la pression artérielle est à redouter chez les patients porteurs d'HTAP lors d'épisodes aigus d'aggravation de leur état. Cela peut être lié à la chute du débit cardiaque, déjà souvent altéré à l'état de base, mais aussi à l'effet du facteur causant cette aggravation, un sepsis par exemple. La chute de la pression artérielle a un effet sur la perfusion coronaire du ventricule droit et alimente le cycle de détérioration de la fonction cardiaque [41], mais elle a aussi des conséquences sur la perfusion splanchnique en général, comme dans tout état de choc [57]. Les objectifs thérapeutiques sont donc le maintien d'une pression artérielle appropriée à la perfusion coronaire et splanchnique. Le caractère vasoconstricteur pulmonaire est également crucial dans le choix d'une molécule. La noradrénaline a montré son efficacité en terme de maintien artérielle dans différentes situations de défaillance ventriculaire droite, sans augmenter la post charge ventriculaire droite [58]. Cette molécule entraîne également une potentialisation du couplage ventriculo-artériel [52].

2.3.5 La diminution de la post charge

Une des éléments majeurs de la physiopathologie de la défaillance ventriculaire droite dans le cadre de l'HTAP est l'élévation de la post charge. Un des objectifs thérapeutiques est donc le contrôle de cette variable qui entraîne des conséquences directes sur le fonctionnement ventriculaire droit. Il n'existe néanmoins aucune molécule spécifiquement dédiée à cet effet en contexte d'aggravation aiguë de la maladie de fond, et les médicaments utilisés dans ces circonstances sont les traitements de fond de la maladie. Ces molécules entraînent une importante vasoréactivité et n'ont pas de cibles spécifiques dans la circulation pulmonaire.

Lorsqu'elles agissent au niveau systémique, elles induisent également une vasodilatation et peuvent entraîner une chute de la pression artérielle rendant leur usage délicat dans le contexte [55].

2.4 Registres cliniques disponibles

En dehors des travaux présentés dans cette thèse, 4 centres à travers le monde ont décrit de façon rétrospective leur expérience de l'insuffisance cardiaque droite aiguë chez des patients atteints d'HTAP précapillaires [42,43,59,60].

Une des principales informations révélée par ces études est la mortalité très élevée de ces épisodes variant de 14% à 71% pour les patients les plus sévères. Les caractéristiques principales de ces cohortes de patients sont résumées dans le tableau 3. L'analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité de ces séries montre que certaines variables sont associées de façon constante à un pronostic péjoratif: l'hypotension artérielle, le recours aux inotropes et/ou aux amines pressives, la dysfonction rénale et le recours à l'épuration extra rénale, l'hyponatémie, l'élévation du BNP, la ventilation mécanique. Parmi les limites méthodologiques notables de ces registres, on note leur caractère rétrospectif, et l'hétérogénéité des prises en charge, d'un centre à l'autre, voire au sein du même centre.

Tableau 3 : caractéristiques des malades à l'admission dans les registres existants

	<i>Kurzyna et al [42]</i>	<i>Campo et al [59]</i>	<i>Haddad et al [60]</i>	<i>Huynh et al [43]</i>
Période d'investigation	2005-2007	2000-2009	1997-2009	2004-2009
nombre de patients (n)	60	115	119	99
Age (ans)	47±18	55±15	NF	51,9±13,6
Caractéristiques à l'admission:				
Pression artérielle systolique (mmHg)	94±14	112±20	111±15	NF
Pression artérielle diastolique (mmHg)	65±12	68±13	NF	NF
Fréquence cardiaque (bpm)	102±13	95±16	89±16	NF
Créatininémie (µmol/L)	NF	115,3±70,4	115±88	132±149
Filtration glomérulaire (ml/min/1,73m ²)	NF	62,26	65±27	NF
Natrémie (mEq/L)	131±6	136±5	136±5	134,5±5,1
Nt-proBNP (mmol/L)	9733±4767	3602 (2082-6897)	NF	384 (197-839)
Admission en soins intensifs (n)	NF	29	28	99
Administration inotropes et/ou vasopresseurs (n)	33%	35	32	44
Ventilation mécanique (n)	0	9	10	34
Epuration extra-rénale (n)	0	3	4	20
Durée de séjour (jours)	NF	7 (4-12)	9 (2-96)	10 (5-16)
Mortalité:				
ensemble de la cohorte (%)	31,6	14	38	30,3
patients ayant recours aux inotropes (%)	60	45,7	NF	50
patients ayant recours à l'épuration extra rénale (%)	NF	NF	NF	70
patients ayant recours à la ventilation mécanique (%)	NF	NF	NF	71

NF=non fait. Les valeurs sont indiquées en moyene±déviation standart ou médiane (25^{ème}-75^{ème}) percentile selon indiqué dans les travaux cités.

L'ensemble de ces données soulignent donc l'utilité des travaux supplémentaires pour progresser sur la prise en charge de ces patients. On insistera notamment sur la nécessité de développer des outils utiles à l'adaptation au jour le jour de leurs traitements, et à la mise en place, le cas échéant, dans un délai adapté, de thérapies innovantes comme l'assistance circulatoire et/ou la transplantation cardio-pulmonaire.

Hypothèses
Objectifs de thèse

L'hypertension artérielle pulmonaire est donc une affection chronique. Néanmoins, certains patients souffrent d'une aggravation rapide de leur état, survenant en quelques heures ou jours. La survie de ce sous groupe de patients est mal connue et aucune étude n'a jamais investigué de façon systématique les facteurs pronostiques de ces épisodes. Néanmoins, ils surviennent non exceptionnellement (sans qu'une estimation précise de l'incidence en soit disponible) et sont la cause de décès pour certains patients. Il n'existe à ce jour que peu de données nous permettant de connaître la prise en charge optimale. La majorité sont issues de modèles expérimentaux animaux, exploitant des informations sur les effets cardiovasculaires de différentes molécules. D'autres données sont issues de centres experts, historiquement impliqués dans la prise en charge de ces patients. Enfin, une certaine analogie a été établie avec la prise en charge d'autres affections aiguës du cœur droit, (comme l'embolie pulmonaire), même si des spécificités physiopathologiques induites par le caractère chronique de l'élévation de la post charge du ventricule droit ont été démontrées.

La prise en charge et le monitoring de ces patients reste donc un important champ d'investigation. L'objectif de cette thèse est d'accroître nos connaissances sur la survie et les facteurs pronostiques de ces aggravations aiguës. Le but à terme est de disposer d'outils utiles à la prise en charge clinique quotidienne de ces patients. Cela inclue les éléments de surveillance clinique et paraclinique, l'interprétation des facteurs pronostiques, et le management de thérapeutiques régulièrement mises en œuvre ou plus exceptionnelles, comme l'assistance circulatoire et/ou la transplantation cardio-pulmonaire urgente.

Les objectifs et les résultats des travaux de cette thèse sont répartis en 3 parties :

1) Évaluation prospective de la survie et des facteurs pronostiques des patients porteurs d'HTAP pré-capillaires atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë

Il semblait donc indispensable dans un premier temps de réaliser une étude observationnelle prospective permettant d'établir ces éléments dans le cadre d'une prise en charge standardisée. Les variables étudiées dans cette partie sont des paramètres cliniques et biologiques simples issus de la pratique courante.

2) Évaluation prospective de l'intérêt des indices dérivés de la tonométrie d'aplanation chez des patients porteurs d'HTAP pré-capillaires atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë

La tonométrie artérielle est une méthode utilisée depuis longtemps pour la mesure de la rigidité artérielle et des facteurs de risque vasculaire. Cette méthode très simple et non invasive permet aussi l'estimation d'indices temporels de fonction cardiaque, comme les durées du cycle cardiaque. Plusieurs études d'imagerie par résonnance magnétique ou d'échocardiographie montrent que le retentissement sur le ventricule gauche du ventricule droit dilaté est majeur, avec un asynchronisme à l'origine de modifications dans les délais de contraction, relaxation et d'ouverture de valves sur les deux ventricules. Ce travail vise à évaluer l'apport de la mesure de ces indices par la tonométrie artérielle dans la prise en charge de patients porteurs d'HTAP atteints d'une aggravation aiguë de leur état de base. Nous avons utilisé une méthodologie prospective, et re-testé les facteurs pronostiques isolés dans la partie précédente.

3) Évaluation de l'épuration extra rénale chez des patients porteurs d'HTAP pré-capillaires atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë

Les deux précédents chapitres ont montré que l'insuffisance rénale est un élément pronostique majeur chez les patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Cette atteinte rénale est parfois très sévère, menaçant les patients de complications à court terme comme l'hyperkaliémie ou la surcharge hydro-sodée. L'indication précise et les modalités de l'épuration extra-rénale font l'objet de vifs débats dans la communauté médicale au sujet des patients sans comorbidité cardiovasculaire en réanimation générale. Aucun travail n'a été réalisé à ce sujet chez des patients porteurs d'HTAP. Pour avoir des données sur cette thérapeutique potentiellement risquée, nous avons mené une étude rétrospective sur 11 ans de tous les cas d'HTAP de notre centre admis en USI pour insuffisance cardiaque droite avec nécessité d'épuration extra rénale. Le type, le nombre, les modalités des séances, ainsi que les complications et le pronostic des patients qui en ont bénéficié ont été systématiquement analysés.

Exposé des travaux

Chapitre 1

Facteurs pronostiques cliniques et biologiques des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë.

ARTICLE :

Sztrymf B, Bertoletti L, Souza R, Hamid AM, Jaïs X, Sitbon O, Price L, Barake R, Simonneau G, Humbert M. **PROGNOSTIC FACTORS OF ACUTE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION.** *Eur Respir J* 2010 ; 35 :1286-93

INTRODUCTION

Les patients porteurs d'HTAP pré-capillaires souffrent parfois d'épisodes d'insuffisance cardiaque droite aiguë [61]. Ces épisodes nécessitent le plus souvent une admission en réanimation du fait de la nécessité d'une surveillance rapprochée et de l'administration de médicaments inotropes ou vasopresseurs. Notre attitude thérapeutique repose sur les bases physiologiques de la défaillance cardiaque droite que nous avons décrit par ailleurs (Annexe 1 et [62]). Même s'il existe certainement des similarités avec les atteintes cardiaques droites aiguës survenant sans atteinte chronique (telle que l'embolie pulmonaire), on note de réelles différences physiopathologiques en lien avec l'adaptation préalable du ventricule à l'élévation de la pression artérielle pulmonaire [63].

OBJECTIFS

Déterminer la survie des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire atteints d'épisodes d'insuffisance cardiaque droite bénéficiant d'une prise en charge standardisée. Recueillir les caractéristiques cliniques et biologiques de ces épisodes et tenter d'en déterminer les facteurs pronostiques. Evaluer l'influence de telles atteintes sur l'évolution à moyen terme des patients.

METHODES

Etude prospective monocentrique. Tous les patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque droite admis en réanimation et nécessitant la mise sous inotrope et ou vasopresseurs ont été inclus. Les variables démographiques cliniques et biologiques ont été recueillies à l'admission puis de façon hebdomadaire jusqu'à la sortie du patient. Ces différentes variables ont été analysées en fonction de l'évolution du patient en réanimation.

RESULTATS

Quarante six patients ont été inclus. La mortalité en réanimation et à 3 mois étaient respectivement de 41.3% et 63.5%. Les variables recueillies à l'admission et liées à la survie en réanimation étaient les taux sériques de créatinine, sodium et protéine C réactive, ainsi que le score IGS II. Lors de l'hospitalisation, la seule variable clinique liée à l'évolution était la pression artérielle. L'augmentation au cours du séjour en réanimation des doses de dobutamine était corrélée à la survie. Les modifications durant le séjour de la pression artérielle, et des taux sérique de sodium, créatinine, CRP et BNP étaient liées à la survie en réanimation. Le pronostic n'était pas modifié par la présence ou non d'un facteur déclenchant à l'épisode. La survenue d'une infection nosocomiale était un facteur de surmortalité.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Cette étude est la première à décrire prospectivement l'évolution des patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Ce travail met en évidence l'importante mortalité à court et moyen terme de ces patients, et montre l'existence de facteurs pronostiques cliniques et biologiques simples. Leur transposition au quotidien en pratique clinique n'est pas documentée et nécessitera plus de données. L'extrême gravité de ces jeunes patients incitent à rechercher tous les éléments susceptibles de nous alerter d'une évolution défavorable et de la nécessité, dans un délai adéquat, de la mise en place de thérapeutiques exceptionnelles telles que l'assistance circulatoire et/ou la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire.



Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension

B. Sztrymf, R. Souza, L. Bertoletti, X. Jaïs, O. Sitbon, L.C. Price, G. Simonneau and M. Humbert

ABSTRACT: Acute right ventricular failure in the setting of pulmonary arterial hypertension (PAH) often requires hospitalisation in intensive care units (ICU) to manage the subsequent low cardiac output and its consequences. There are very few data on these acute events.

We recorded demographic, clinical and biological data and therapy in consecutive patients suffering from acute right heart failure requiring catecholamine treatment in the ICU of the French referral centre for pulmonary hypertension. These variables were analysed according to the survival status in ICU.

46 patients were included, the mean age was 50.3 yrs. ICU mortality was 41%. We found no difference in terms of demographics, clinical data, last haemodynamic measurements at admission. Systemic arterial pressure was significantly lower in the subgroup of patients whose clinical course was fatal. Plasma brain natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein (CRP), serum sodium and creatinine at admission correlated with survival. Demonstration of an infection during the ICU stay was associated with a worse prognosis.

These preliminary results underline the importance of some simple clinical and biological parameters in the prognostic evaluation of acute heart failure in the setting of PAH. Whether these parameters can guide therapy needs to be further investigated.

KEYWORDS: Brain natriuretic peptide, heart failure, intensive care unit, pulmonary arterial hypertension, survival

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease affecting small pulmonary arteries, with progressive vascular narrowing leading to elevated pulmonary arterial resistance and right ventricular failure [1]. PAH patients may experience acute right ventricular (RV) failure during the course of their disease [2]. These episodes often require hospitalisation in an intensive care unit (ICU) because of the requirement for close monitoring and for vasoactive drugs. Many studies of acute RV failure in the absence of previous pulmonary hypertension (mainly in severe pulmonary embolism) have been performed and some guidelines are available in that setting [3]. To the best of our knowledge, no study has yet prospectively investigated cases of severe RV failure in PAH patients. Although there are undoubtedly some similarities with other causes of acute RV failure, the physiological mechanisms may differ in PAH patients where the RV has adapted to the chronically elevated afterload, compared to patients with, for example, an acute pulmonary

embolism where the RV is relatively “naïve” [4]. In the absence of guidelines for treatment in this specific patient population, current therapeutic endpoints are extrapolated from other aetiologies of RV failure, with the use of appropriate fluid balance, inotropic and vasoconstrictive agents (including catecholamines) to maintain adequate aortic root and right coronary artery perfusion pressure to maintain cardiac output and tissue oxygenation [5, 6]. Some data support the use of dobutamine because of its positive inotropic effects and beneficial RV–pulmonary artery coupling [7] as well as its ability to exert minimal tachycardia compared with dopamine [8]. Norepinephrine has been reported to be used alone or in combination with dobutamine in this setting, and experimental data support its usefulness in a model of RV pressure overload [9]. Neither ICU outcome following decompensated PAH, leading to severe RV failure, nor the impact of one of these episodes on baseline disease course in survivors is known. In an attempt to answer these questions and to describe the

AFFILIATIONS

Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Centre des Maladies Vasculaires Pulmonaires, UPRES EA 2705, Hôpital Antoine Bécélère, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris; Université Paris Sud, Clamart, France.

CORRESPONDENCE

B. Sztrymf
Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire
Hôpital Antoine Bécélère
157 rue de la Porte de Trivaux
92140 Clamart
France
E-mail: benjamin.sztrymf@abc.aphp.fr

Received:

April 30 2009

Accepted after revision:

Oct 16 2009

First published online:

Nov 06 2009

For editorial comments see page 1203.

European Respiratory Journal
Print ISSN 0903-1936
Online ISSN 1399-3003

clinical characteristics of this severe subset of patients, we performed a single-centre prospective study of consecutive patients admitted to our ICU (National Reference Centre for Pulmonary Hypertension, Hôpital Antoine Bécclère, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris; Université Paris Sud, Clamart, France).

METHODS

Design

This was a prospective single-centre study involving consecutive patients.

Patients

All patients with chronic pre-capillary pulmonary hypertension (inoperable chronic thromboembolic disease and PAH) referred to the ICU of the National Reference Centre for Pulmonary Hypertension were eligible. Patients were enrolled if they exhibited an acute deterioration of their condition (within 7 days before ICU admission) and required treatment with catecholamines because of clinical features of low cardiac output and/or severe RV failure. All patients had been previously diagnosed with pre-capillary pulmonary hypertension according to current international guidelines (mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg and pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mmHg at rest during right heart catheterisation). The study period began in November 2005 and ended in April 2007. 46 consecutive patients were studied during their first ICU admission, and repeated admissions were not included. All patients gave informed consent to be entered in this analysis which was set up in agreements with the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, the organisation dedicated to information technology and civil rights in France.

Management in the ICU

Dobutamine is first-line therapy in these patients with decompensated PAH, with further addition of norepinephrine for persistent systemic hypotension as needed to maintain normotension and improve right coronary arterial perfusion pressure. In practice, the infusion of dobutamine is commenced at $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, with an evaluation period of 4–6 h, after which, the infusion rate is increased by $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ every 4–6 h to a maximum of $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, these changes are made according to clinical assessment of low cardiac output and/or RV failure, noting that dobutamine itself may, of course, reduce blood pressure due to B2 effects. No further increment was made if systemic arterial pressure remained stable. If persistent low systemic pressure occurred, norepinephrine was added and progressively increased by $0.5 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ every 2 h until systemic arterial pressure was restored. This approach was modified depending on the aetiology of the acute worsening and on further associated haemodynamic challenges, such as sepsis. Exact fluid balance and intravenous diuretic doses are not guided by a treatment protocol but are left at the discretion of the attending physicians, as is initiation of antibiotic therapy in cases of documented or suspected infection. Due to the potentially deleterious haemodynamic consequences of positive intrathoracic pressure on RV function [10], no patient underwent mechanical ventilation in the study period. Our therapeutic approach is based on generally accepted goals in the management of acute right heart failure

[5] and our group have recently discussed endpoints in acute heart failure in PAH patients [11].

Data

Baseline demographic data, New York Heart Association (NYHA) status and right heart haemodynamics when last stable before admission were recorded. We analysed clinical data (evidence of a triggering factor or an infection, systemic arterial pressure, heart rate, diuresis, treatments and dose regimen) and biological data (serum level of creatinine, sodium, brain natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein (CRP), troponin I) during the stay in ICU, from the day of admission to discharge or death. The primary endpoint of the study was ICU survival. We also monitored simplified acute physiology score (SAPS II), disease severity, calculated from 12 routine physiological measurements made during the first 24 h with information about previous health status obtained at admission [12]. Each parameter was monitored at admission and then at least once per week, and we recorded the most abnormal value for each parameter each week. Infection was diagnosed if microorganisms were isolated or if clinical suspicion was high, based on clinical, biological and radiological symptoms. For suspected pneumonia, microbiological confirmation of respiratory sampling using bronchoscopy was not performed because of the high associated risks in these patients.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statview 4.5 software. Results are expressed as median (min–max). Categorical variables were compared using Chi-squared and Fisher's exact test as appropriate. Quantitative variables were compared using Mann–Whitney analysis. Changes of recorded variables over time were evaluated by one-way ANOVA for repeated measurements. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival status and the log-rank test was used for survival distribution comparison. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients

46 patients were included (table 1). Median (min–max) age at admission was 50.0 (16.2–77.4) years, with a female/male ratio of 2.3/1 (31 females). Median body mass index was $20.9 (15.9–33.6) \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. 23 patients were admitted in ICU directly from the respiratory ward of our institution, 15 were referred from another hospital, six were referred from the emergency department of our institution and two came directly from home. Average time from PAH diagnosis to ICU admission was 6.3 (2.3–16.5) years. The patients suffered from idiopathic PAH ($n=24$), inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH; $n=7$), systemic sclerosis-associated PAH ($n=5$), PAH associated with connective tissue diseases other than scleroderma ($n=2$), HIV-related PAH ($n=3$), portopulmonary hypertension ($n=3$) and PAH associated with congenital heart disease ($n=2$). Specific pulmonary hypertension therapy at admission included intravenous prostacyclin alone ($n=9$), intravenous prostacyclin in combination with bosentan ($n=10$) or with sildenafil ($n=1$), combination of intravenous prostacyclin with bosentan and sildenafil ($n=3$), bosentan alone ($n=10$) or in combination with sildenafil ($n=7$)

or inhaled iloprost (n=2), subcutaneous treprostinil (n=1) or no specific treatment (n=3). No difference was found in baseline characteristics between patients who died in ICU *versus* patients discharged from ICU, although there was a nonsignificant trend towards older age at admission in ICU and a more severe baseline haemodynamic status among nonsurvivors (table 2).

Survival

The mean (range) ICU length of stay was 14 (1–87) days. Overall mortality in ICU was 41.3% (fig. 1). There was no difference in terms of time to discharge or death according to outcome in ICU. Six out of the 27 patients discharged from ICU were dead at 3 months, giving a 3-month mortality of 22.2% for patients discharged from ICU. Among patients discharged from ICU, seven were subsequently referred at least a second time to the ICU for similar symptoms.

Clinical and biochemical data at admission in ICU

There was no clinical difference between survivors and nonsurvivors on admission to the ICU. No difference was found in terms of diuresis, but it is of note that the furosemide level to achieve a diuresis on the first day was higher in patients with an unfavourable outcome. Triggering factors for PAH decompensation were identified in 19 patients, as follows: unplanned modification or withdrawal of pulmonary vasodilator therapy (n=3); unplanned withdrawal of diuretics

(n=1); septicaemia (n=5); pneumonia (n=3); purulent pleural effusion (n=1); septic state without bacterial documentation (n=2); cardiac arrhythmia (n=3); and unplanned pregnancy (n=1). There was no difference in outcome according to the identification of a triggering factor. At admission, median serum level of BNP was 1415 (449–3550) pg·mL⁻¹ in nonsurvivors *versus* 628 (87–1460) pg·mL⁻¹ in survivors (p=0.0007). Serum creatinine was also increased in nonsurvivors compared with survivors 112 (42–144) *versus* 95 (82–151) μmol·L⁻¹, respectively (p=0.04), and median CRP level was 40 (0–270) *versus* 12 (0–200) mg·L⁻¹, respectively (p=0.01) (table 3). We performed a logistic regression with three variables considering the small sample of our cohort (CRP, creatinine and BNP) and found that BNP was the only independent predictor of mortality (p=0.005, 95% CI 1.001–1.004). No difference in troponin Ic or serum sodium was found between survivors and nonsurvivors. CRP serum levels at admission were associated with evidence of an infectious episode irrespective of patients clinical course (16 (0–197) mg·dL⁻¹ if no infection was found *versus* 92 (0–277) mg·dL⁻¹ with confirmed infection; p=0.01). We also found a significant association between SAPS II and the clinical course in ICU (32 (11–49) in nonsurvivors *versus* 22 (6–43) in survivors; p=0.001).

Clinical and biochemical data during hospitalisation according to survival in ICU

During the first 3 weeks of hospitalisation, the only clinical parameter associated with survival was systemic arterial pressure (systolic and mean systemic arterial pressure, ANOVA for repeated measurements: p=0.003 and p<0.0001, respectively). Biochemical parameters associated with outcome included serum levels of BNP, CRP, creatinine and sodium. ANOVA for repeated measurements: p<0.0001 for all variables. (fig. 2)

The occurrence of an infection during ICU hospitalisation was associated with a worse outcome, with 14 out of 19 of the nonsurvivors exhibiting an in hospital acquired infection compared with six out of the 27 survivors (p=0.0005)

Treatments during ICU stay according to survival

Changes in dobutamine doses over time were associated with ICU survival; progressive increase in dobutamine administration rate was associated with poorer outcome (fig. 3). Changes in norepinephrine dose over time were no different between survivors and nonsurvivors. Continuous intravenous prostacyclin was administered 15 times, in a nonrandomised fashion, twice in combination with bosentan, and continuous nitric oxide inhalation was used 13 times. These treatments were given to patients whose severity was considered very high and who were not already receiving these treatments as background PAH therapy. Neither of these treatments significantly influenced survival, although this study was not designed or powered to evaluate this association with outcome.

DISCUSSION

This is the first prospective study analysing consecutive patients requiring ICU admission for severe acute right ventricular failure due to decompensated PAH. We found a very high overall ICU mortality (41.3%), which was predicted by high admission BNP levels. Patients who had higher

TABLE 1 Baseline characteristics of the patients

Age yrs	50.0 (16.2–77.4)
Sex F/M n	23/1
BMI kg·m ⁻²	20.9 (15.9–33.6)
Type of PAH n	
Idiopathic PAH	24
Inoperable CTEPH	7
Systemic sclerosis-associated PAH	5
PAH associated with connective tissue diseases other than scleroderma	2
HIV-related PAH	3
Portopulmonary hypertension	3
PAH associated with congenital heart disease	2
NYHA functional class when last stable n	
II	5
III	26
IV	15
Pulmonary haemodynamic data when last stable	
\bar{P}_{pa} mmHg	52 (32–103)
PVR dyn·s·cm ⁻⁵	1016 (525–2400)
P_{ra} mmHg	12 (0–32)
CI L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.23 (1.47–5.0)
SAPS II	24 (6–49)

Data are presented as median (min–max), unless otherwise stated. F: female; M: male; BMI: body mass index; PAH: pulmonary arterial hypertension; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; NYHA: New York Heart Association; \bar{P}_{pa} : mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; P_{ra} : right atrial pressure; CI: cardiac index; SAPS II: simplified acute physiology score II.

TABLE 2 Baseline characteristics of patients according to survival in the intensive care unit

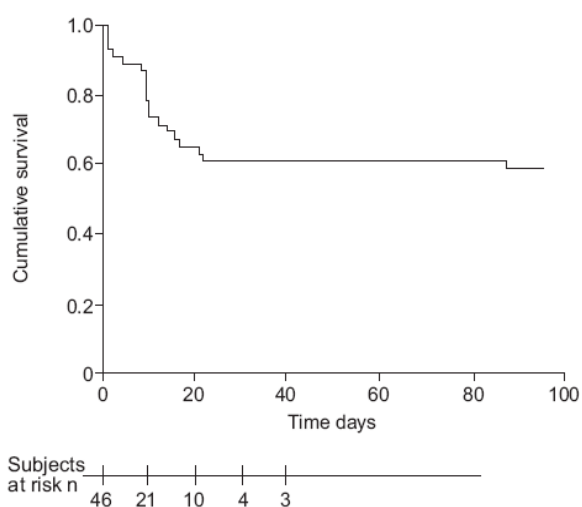
	Nonsurvivors	Survivors	p-value
Subjects n	19	27	
Age yrs	52.9 (20.4–77.4)	42.5 (16.2–76.3)	0.07
Sex F/M n	2.3/1	2.2/1	0.7
BMI kg·m⁻²	21.7 (16.7–30.8)	20.3 (15.9–33.6)	0.7
Type of PAH n			
Idiopathic PAH	8	16	ND
Inoperable CTEPH	3	4	ND
Systemic sclerosis-associated PAH	4	1	ND
PAH associated with connective tissue diseases other than scleroderma	1	1	ND
HIV-related PAH	1	2	ND
Portopulmonary hypertension	1	2	ND
PAH associated with congenital heart disease	1	1	ND
NYHA functional class when last stable n			
II	2	3	0.5
III	9	17	0.5
IV	8	7	0.5
Pulmonary haemodynamic data when last stable			
\bar{P}_{pa} mmHg	52 (32–87)	52 (40–103)	0.6
PVR dyn·s·cm ⁻⁵	1054 (623–2400)	990 (525–2315)	0.5
P_{ra} mmHg	12 (3–32)	10 (0–21)	0.7
CI L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.14 (1.48–3.10)	2.26 (1.47–5.0)	0.4

Data are presented as median (min–max), unless otherwise stated. F: female; M: male; BMI: body mass index; PAH: pulmonary arterial hypertension; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; NYHA: New York Heart Association; \bar{P}_{pa} : mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; P_{ra} : right atrial pressure; CI: cardiac index; ND: not determined.

baseline serum creatinine and CRP levels, and those receiving higher baseline doses of oral furosemide also did worse. The presence of a better pre-ICU functional class did not influence ICU outcome. Nonsurvivors required much higher doses of dobutamine.

There has been only one other recent retrospective study of PAH patients, where 27% of episodes of decompensated RVF were precipitated by infection, 48% had no obvious precipitant

(so were presumed due to disease progression) and overall mortality was high, especially in those with infection-related episodes (50%) and in “cold-dry” haemodynamic profiles (at 100%). Similarly, the presence of a triggering factor made no impact on outcome [13]. It has been recently emphasised that we lack an evidence-based consensus for managing acute RV failure in these patients [5], which are difficult to manage, despite the fact that, as in acute left ventricular failure [14], these episodes account for significant patient mortality.

**FIGURE 1.** Survival in overall population.

BNP and NT-proBNP have been shown to be associated with long-term outcome in stable PAH [15, 16], and are useful biomarkers of RV dysfunction in patients with acute pulmonary embolism, in the setting of acute RV pressure overload [17, 18]. This is the first study to test the prognostic significance of absolute value of BNP in the setting of acute right heart failure in decompensated PAH. BNP is secreted by cardiac ventricles through a constitutive pathway and is increased according to the degree of myocardial stretch, damage and ischaemia. Previous work has shown an increase in BNP mRNA expression as early as the first day following pulmonary artery coarctation in rats [19]. Despite the absence of right heart catheterisation at admission in our cohort, resulting in uncertainties concerning the fluctuations of haemodynamic values during worsening, our results suggest that BNP can be used as a prognostic marker in these patients. NT-proBNP has also been shown to be a valuable prognostic marker in stable PAH [20]; however, since it is only excreted renally without prior degradation, its accuracy in patients with possible renal failure might be diminished [21].

TABLE 3 Clinical and biochemical data at admission according to survival in the intensive care unit

	Nonsurvivors	Survivors	p-value
Patients n	19	27	
Triggering factor (yes/no) n	9/19	14/27	0.8
Mean systemic arterial pressure mmHg	64 (32–95)	67 (43–91)	0.9
Cardiac frequency beats·min ⁻¹	112 (42–144)	110 (82–151)	0.9
Diuresis mL·day ⁻¹	1500 (100–8500)	1550 (500–3900)	0.7
Furosemide dose mg·day ⁻¹	250 (60–1500)	170 (40–1000)	0.04
Serum level of creatinine $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	112 (76–446)	95 (53–204)	0.04
BNP pg·mL ⁻¹	1415 (449–3550)	628 (87–1460)	0.0007
C-reactive protein mg·L ⁻¹	40 (0–277)	12 (0–200)	0.01
Troponin Ic ng·mL ⁻¹	0 (0–7.35)	0 (0–1.14)	0.4
SAPS II	32 (11–49)	22 (6–43)	0.001

BNP: brain natriuretic peptide; SAPS II: simplified acute physiology score II.

Troponin has been shown to be associated with prognosis in PAH when evaluated on a long-term basis [22]. RV dysfunction in acute pulmonary embolism is also associated with increased levels of troponin [23, 24]. Nevertheless, despite the difference in BNP results between survivors and nonsurvivors, our results for troponin did not show a statistical link with survival in the

setting of acutely worsened PAH. This was a similar finding in the study by KURZYNA *et al.* [13]. Whether our sample of patients, our dosage technique sensitivity or the physiology of ventricular injury may explain this absence of link remains to be further investigated. In future studies the most sensitive assays for troponin measurements should be used.

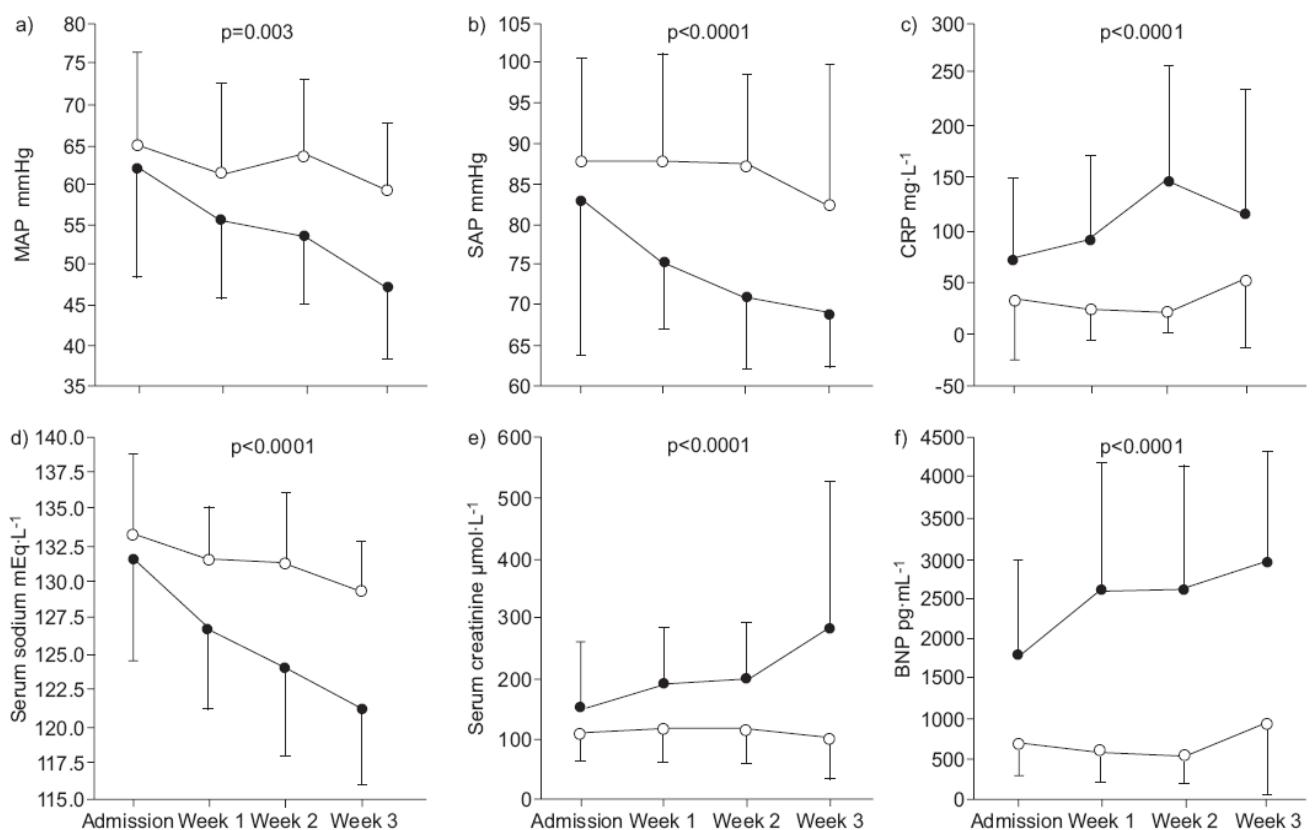


FIGURE 2. Clinical and biochemical data during intensive care unit (ICU) stay according to survival in ICU: patients discharged from the ICU (survivors; ○) or patients who died in the ICU (nonsurvivors; ●). a) Changes in mean systemic arterial pressure (MAP), b) systolic systemic arterial pressure (SAP), c) C-reactive Protein (CRP) serum levels, d) sodium serum levels, e) creatinine serum levels, and f) brain natriuretic peptide (BNP) serum levels, during ICU stay.

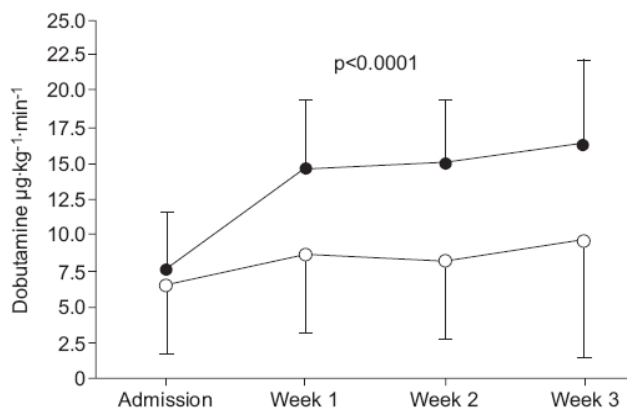


FIGURE 3. Changes in dobutamine doses according to survival in the intensive care unit (ICU): patients discharged from the ICU (survivors; ○) or patients who died in ICU (nonsurvivors; ●).

The concept of rapidly introducing a specific PAH therapy in ICU in these patients remains questionable, and some concern exists about possible unfavourable systemic haemodynamic effects with these treatments, which presumably act, at least in part, through an antiproliferative and a vasodilatory effect on a long-term basis [25]. Experimental animal data in a model of acute load-induced right ventricular failure have indicated that intravenous prostacyclin improves RV to pulmonary artery coupling and cardiac output [26]. The use of specific PAH treatment was not associated with improved survival in our study. In the absence of a comparator and a systematic randomisation of patients to receive specific PAH therapy or not, one cannot make conclusions regarding the benefit of initiating such therapies in the ICU. Given the absence of precise guidelines in this setting, we introduced novel PAH therapy in the most severe patients, using intravenous epoprostenol as the best evidenced vasodilatory drug in NYHA class IV patients [27, 28]. This might have biased our analysis in favour of the less severe patients. Furthermore, as we did not perform right-heart catheterisation, we cannot discuss the haemodynamic effects of such rescue-“specific” PAH treatment in our patients. Thus, no conclusions can be drawn based on the present study on that point and we suggest that more studies are urgently needed. Further to the lack of benefit from these available medical therapies, our data demonstrate the poor prognosis of acute heart failure in patients with PAH, emphasising the need to consider novel therapeutic approaches in these subjects, such as listing for urgent lung transplantation and the possible use of RV assistance devices [29, 30].

Renal impairment and water regulation imbalance have been extensively studied in left ventricular failure [31], however no study has addressed this in acute right-heart failure, complicating PAH. Recent data suggest that not only cardiac output but also right atrial pressure in pulmonary hypertension may contribute to the complex pathophysiological network including rennin-angiotensin-aldosterone, natriuretic peptides, vasopressin and sympathetic nervous systems, resulting in the observed metabolic abnormalities [32]. In left-heart disease, data suggest that these abnormalities are linked to survival [33],

and it has been recently found that hyponatraemia is predictive of poor survival for PAH patients in stable condition. The pathophysiological mechanisms have been proposed to mirror those in left-heart failure [34]. Some studies have tested the efficacy of specific therapeutic interventions antagonising the vasopressin pathway in left-heart failure (outside the ICU setting), showing an improvement in serum level of sodium and dyspnoea, but no change in survival [35, 36]. We also found a link between survival and changes of serum level of sodium during follow-up, reinforcing the importance of its measurement in this setting. A recent study has also provided evidence that the serum level of creatinine is associated with survival in patients with stable PAH, although the pathophysiological mechanism has not yet been elucidated [37].

It is of note that CRP serum levels in patients without identified infection at admission were also slightly elevated; even though statistically lower than in patients with a documented infection. A very recent study underlined the value in predicting outcome and response to therapy of this marker in stable PAH [38]. This raises the question about the involvement of inflammatory mechanisms whose origin and nature remain elusive but are being studied in the pathophysiology of chronic PAH [39, 40]. Such inflammatory pathways stress the need for more studies on inflammation in both stable and decompensated PAH, in order to identify novel therapeutic targets. Infection carries a very bad prognosis in PAH patients referred for acute heart failure. In sepsis, both experimental models and clinical examples support the notion that both right- and left-ventricular injury is relatively common, leading to primary myocardial dysfunction [41]. The poor prognosis associated with the occurrence of an infection in ICU, therefore, underlines the need for efficient preventive, diagnostic and prompt treatment strategies in PAH patients admitted in ICU with suspected infection.

Our study has limitations that have to be acknowledged. First, this was a single-centre study; however, our National Reference Centre for Pulmonary Hypertension is one of the largest pulmonary vascular centre worldwide, which recruits >50% of French patients treated for PAH [42]. In addition, it is one of the very few centres with an ICU devoted to the care of pulmonary hypertensive patients. Therefore, this single-centre characteristic may also have the advantage of allowing recruitment of consecutive PAH patients with a similar management approach performed by the same team. Secondly, our cohort was rather small ($n=46$) and was limited to patients with severe RV failure requiring catecholamine. Considering that the main objective of the study was to describe the clinical course of PAH patients in the setting of primary acute circulatory failure, this characteristic may prevent the extrapolation of our findings to the other subgroups. Nevertheless, PAH is a rare condition with prevalence ranging from 5 to 25 cases per million in France [42], highlighting the major difficulty in obtaining large numbers of patients for clinical studies. Also, some of the parameters could not be recorded every week of the study thus limiting the analysis of the true variability of each factor during the entire study period. Despite this, our data are sufficiently powered to determine the clinical and laboratorial parameters associated with poor prognosis during ICU admission. Finally, the lack of invasive haemodynamic monitoring is a weakness

that may have meant that we missed important pathophysiological parameters and potential prognostic factors. Nevertheless, invasive haemodynamic monitoring may be hazardous in severe unstable PAH patients. Further studies should include at least echocardiographic parameters already validated as prognostic factors in stable PAH patients, such as heart chamber size, systolic pulmonary artery pressure, pericardial effusion and/or tricuspid annular plane systolic excursion index [43, 44]. Although echocardiography may provide important data on systolic pulmonary arterial pressure and cardiac index, appropriate "right ventricular preload" and the way to monitor it safely on a regular basis needs to be determined in further studies.

In conclusion, we have described the first prospective cohort of PAH admitted in ICU due to acute right-heart failure. ICU and 3-month mortality rates found in our study confirmed the dismal prognosis of such episodes. Some simple clinical and biological variables appear to be strongly linked with the clinical course in ICU and these findings stress the need for further studies in order to propose future recommendations in this devastating complication of PAH.

STATEMENT OF INTEREST

Statements of interest for X. Jaïs, O. Stibon, G. Simonneau and M. Humbert can be found at www.erj.ersjournals.com/misc/statements.dtl

REFERENCES

- Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1527–1538.
- Galiè N, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S1–S90.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454S–454S.
- McNeil K, Dunning J, Morrell NW. The pulmonary physician in critical care. 13: the pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. *Thorax* 2003; 58: 157–162.
- Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 2037–2050.
- Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle. *Chest* 2005; 128: 1836–1852.
- Kerbaul F, Rondelet P, Demester JP, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2814–2819.
- Leier CV, Heban PT, Huss P, et al. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466–475.
- Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure-load induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1035–1040.
- Rattes M, Calvin JE. Acute pulmonary hypertension. In: Pinsky MR, Dhainaut JF, eds. *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993; pp. 312–336.
- Sztrymf B, Humbert M. Practical management of pulmonary arterial hypertension in the intensive care unit. In: Humbert M, Lynch III JP, eds. *Pulmonary Hypertension*. Informa Healthcare USA, New York, 2009; pp. 455–461.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
- Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2008; 66: 1033–1039.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
- Fijałkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal Brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–1321.
- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–2547.
- Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386–1390.
- Adachi S, Ito H, Ohta Y, et al. Distribution of mRNAs natriuretic peptides in right ventricular hypertrophy after pulmonary arterial banding. *Am J Physiol* 1995; 268: H162–H169.
- Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 509–513.
- Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 401–409.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
- Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632–1636.
- Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821–825.
- Humbert M, Stibon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.
- Kerbaul F, Brimiouille S, Rondelet B, et al. How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 846–850.
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
- Pedemonte VO, Aránguiz Santander E, Torres H H, et al. [Right ventricular assistance with a centrifugal pump. Report of two cases]. *Rev Mal Chil* 2008; 136: 359–366.
- Montani D, Jaïs X, Price LC, et al. Cautious use of epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348–1356.
- Schrier RW. Water and sodium retention in oedematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119: S47–S53.

- 32 Damman K, Navis G, Smilde T, *et al.* Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 872–878.
- 33 Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, *et al.* Relationship between admission serum sodium and outcome in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 980–988.
- 34 Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, *et al.* Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1364–1369.
- 35 Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, *et al.* Effects of oral Tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
- 36 Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, *et al.* Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. Results from a double blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690–2696.
- 37 Shah SJ, Thenappan T, Rich S, *et al.* Association of serum creatinine with hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2475–2483.
- 38 Quark M, Nawrot T, Meyns B, *et al.* C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211–1218.
- 39 Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, *et al.* Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–363.
- 40 Humbert M, Morrel NW, Archer SL, *et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–S24.
- 41 Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock* 2007; 28: 265–269.
- 42 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
- 43 Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, *et al.* Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–1041.
- 44 Bossone E, Bodini BD, Mazza A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836–1843.

Chapitre 2

Apport de la tonométrie d'aplanation chez les patients porteurs d'hypertension artérielle précapillaire admis en réanimation

ARTICLE :

Sztrymf B, Günther S, Artaud-Macari E, Savale L, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Chemla D. **LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME IN ACUTE HEART FAILURE COMPLICATING PRE-CAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION.** *Chest* 2013 ;154 :1512-20

INTRODUCTION

1-La tonométrie artérielle : principes et mesures

La tonométrie artérielle repose sur l'analyse du contour de l'onde de pouls. Cette technique remonte à plus de 100 ans, mais ce n'est qu'en 1990 que les travaux de Kelly ont ouvert la voie à l'analyse non invasive par tonométrie artérielle [64,65].

Le principe de cette mesure repose sur la loi de Laplace, qui montre le lien entre le rayon d'un cylindre, la tension murale et la pression transmurale. Ainsi, lorsqu'un capteur aplatis un vaisseau par une pression externe, cette pression égale la pression intramurale [66] .

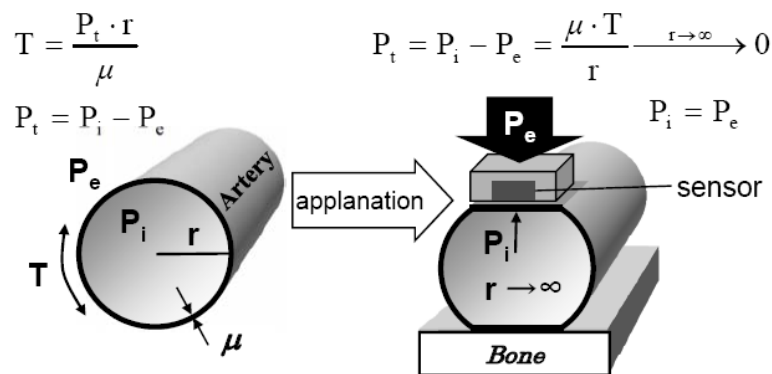


Fig. (1). Principle of arterial applanation tonometry. P_e = external pressure; P_i = internal pressure; P_t = transmural pressure; r = radius of wall curvature; T = wall tension; μ = wall thickness.

Cette analyse du contour de l'onde de pouls est réalisée à l'aide d'un transducteur de pression. Il s'agit de cristaux piézoélectriques, transformant des modifications de pression en signal électrique analysable. Ces cristaux se situent à l'extrémité d'un stylo. Pour la mesure, il faut appliquer ce cristal sur le trajet de l'artère à analyser, en général l'artère radiale ou carotide, comme illustré sur la figure 4



Figure 4 : modalités pratiques de la tonométrie d'aplanation.

Le stylo est appliqué avec une pression assez faible pour ne pas occlure le vaisseau ou modifier la pression en son sein, mais assez forte pour pouvoir égaler la pression du sang sur la paroi. On enregistre ainsi une pression intramurale en s'affranchissant de la pression extramurale. De ce fait, il est nécessaire de calibrer l'appareil pour la mesure des pressions, en général par la mesure de la pression artérielle systémique périphérique via une mesure sphygmomanométrique au bras.

Les mesures tonométriques au niveau de la carotide sont également possibles avec un capteur posé sur le cou au niveau du trajet de l'artère. Du fait de sa proximité avec l'aorte, les enregistrements réalisés au niveau carotide sont un reflet de ceux de artères centrales, notamment la racine de l'aorte [67]. Les mesures ainsi réalisées sont dites « centrales » et reflètent les mesures dérivées du cycle cardiaque au plus près du cœur, s'affranchissant des modifications induites par le trajet de l'onde le long de l'arbre vasculaire .

Les tonomètres peuvent également extraire les données centrales avec l'analyse de l'onde de pouls au niveau radial. Pour cela, l'appareil lui applique une « fonction de transfert » prenant en compte l'âge, le sexe et la fréquence cardiaque du patient [68]. Cette fonction de transfert a été préalablement validée sur une cohorte de patients représentatifs de la population générale, en effectuant de façon synchrone une mesure radiale et un cathétérisme cardiaque gauche. Malgré la mise en doute de la fiabilité de cette fonction [69] la plupart des auteurs s'accordent sur la validité des indices dérivés de signaux à basse fréquence, responsables de l'enveloppe globale du signal [68]. Par contre, la validité des indices à haute fréquence, comme la pression au niveau l'incisure catachrote par exemple semble moins précise [71].

Le tonomètre fourni de nombreuses informations dérivées de l'analyse du contour de l'onde de pouls, sur les durées du cycle cardiaque et sur les pressions à différents instants comme illustré sur la figure5.

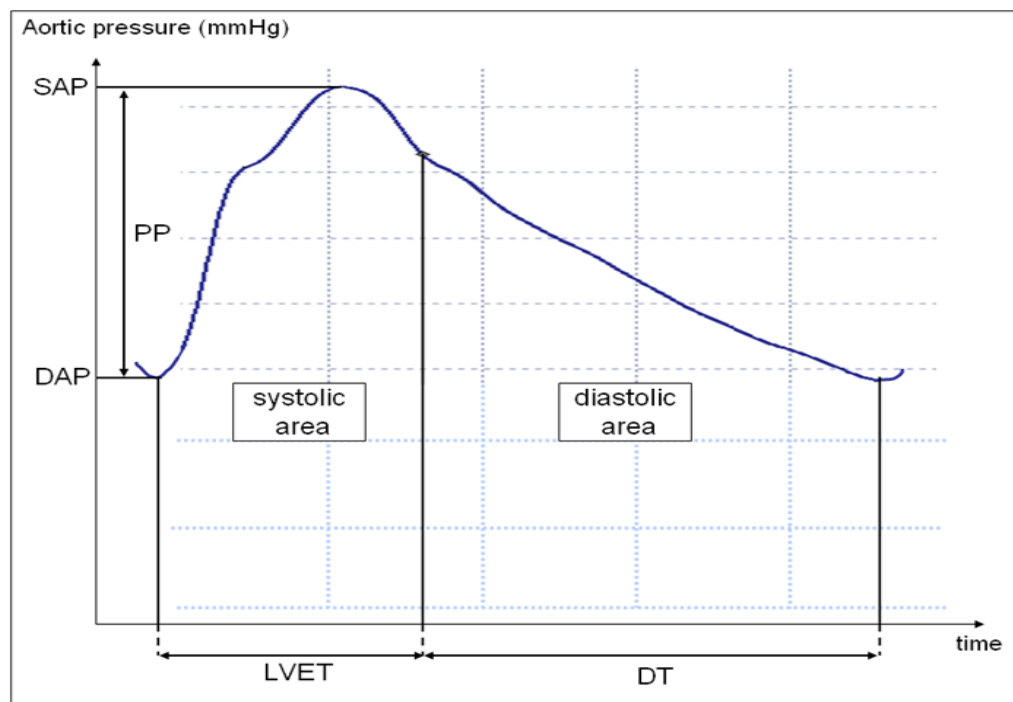


Figure 5 : données fournées par l'analyse de l'onde de pouls. (SAP= systolic arterial presssure, DAP=diastolic arterial pressure, PP=pulse pressure, LVET=left ventricular ejection time,

DT=diastolic time, systolic area= systolic area under aortic pressure curve, diastolic area= diastolic area under aortic pressure curve)

A ce jour, ce dispositif est principalement employé dans la mesure de la rigidité artérielle et du contrôle de l'hypertension artérielle systémique. En effet, plusieurs études ont démontré que les indices dérivés des mesures centrales reflètent plus précisément le contrôle de l'hypertension et la surmortalité que les mesures périphériques par sphygmomanométrie [72,73].

2-Le rationnel dans l'HTAP en réanimation

Les raisons de tester cet outil pour le monitoring des patients porteurs d'HTAP en réanimation sont multiples.

En premier lieu, le caractère non invasif apparaît particulièrement attractif. En effet, le cathétérisme cardiaque droit caractérise au mieux l'état hémodynamique d'un patient porteur d'HTAP. Cette procédure est associée à une faible incidence d'effets indésirables dans une large population de patients à l'état stable [50], mais aucune étude n'a spécifiquement étudié les risques pour la sous population des patients admis en réanimation. Ainsi, comme dans tout cathétérisme, un abord veineux central est nécessaire. Les risques infectieux nosocomiaux sur ce type d'abord vasculaire en réanimation sont patents et nous avons retrouvé dans une cohorte prospective une surmortalité liée aux infections acquises en réanimation chez des patients porteurs d'HTAP en insuffisance cardiaque [44]. Par ailleurs, il existe un risque d'arythmie cardiaque supraventriculaire et ventriculaire, qui ont été retrouvé comme facteur étiologique probable d'aggravation sévère chez ce type de patients [45]. Enfin, une étude rétrospective récente rapportant l'expérience d'un centre de compétence américain n'a pas retrouvé de gain en terme de survie en USI à un monitoring hémodynamique par cathétérisme

artériel pulmonaire dans un collectif de 99 patients porteurs d'HTAP admis pour insuffisance cardiaque aiguë [43].

Tester une approche non invasive trouve donc toute justification dans cette situation spécifique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) connaît un intérêt croissant dans l'étude de l'HTAP. En effet, cette technique permet une évaluation temporelle et spatiale, précise et dynamique, de l'étude du cycle cardiaque [74]. Des travaux récents chez des patients porteurs d'HTAP à l'état stable ont souligné les conséquences sur le ventricule gauche de la dilatation ventriculaire droite. Cette dernière entraîne une baisse du volume et du volume d'éjection du ventricule gauche [75]. Ces modifications sont en partie liées à l'asynchronisme VD-VG [76]. Ces études ont retrouvé une diminution des délais de contraction du VG et on peut donc tout à fait imaginer que les réductions de volume d'éjection sont liées à une chute de la durée d'éjection du ventricule gauche (LVET). De plus, des études récentes ont renouvelés l'intérêt ancien pour cette variable physiologique, en démontrant son lien avec la défaillance ventriculaire gauche et sa correction lors d'essais de thérapeutiques ciblées par activateur de la myosine. [77,78].

Ces données nous ont donc conforté dans la nécessité de tester l'apport des indices temporels dérivés de la tonométrie artérielle, beaucoup plus simple d'accès que l'IRM, comme élément pronostique chez des patients porteurs d'HTAP admis en réanimation.

OBJECTIFS

Tester la valeur pronostique des indices dérivés de la tonométrie artérielle chez des patients porteurs d'HTAP pré-capillaire admis en réanimation pour aggravation de leur état de base.

METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique. Tous les patients porteurs d'HTAP pré-capillaire connue ou découverte à l'occasion de cette précédente hospitalisation ont été inclus. Les données démographiques des patients ont été recueillies, de même que les caractéristiques cliniques, biologiques et tonométriques à l'admission et lors d'un second enregistrement de suivi. La survie en réanimation a été comparé en fonction de plusieurs marqueurs pronostiques.

RESULTATS

Cinquante trois patients ont été inclus. La durée médiane de séjour était de 5 jours et la mortalité en USI était de 17% (9/53). Les variables liées au pronostic à l'admission sont les taux sériques de BNP, la créatininémie, la natrémie, le débit d'oxygène délivré pour atteindre une saturation pulsée estimée appropriée. Les patients décédés en USI recevait plus souvent de la dobutamine, quelqu'en soit la dose. La durée d'éjection systolique était significativement plus basse chez les non survivants comparativement aux patients dont l'évolution était favorable (228 (212-278) ms vs 257 (237-277) ms, $p=0.032$). Aucune autre variable tonométrique n'avait de lien avec l'évolution. A la seconde évaluation, la valeur des taux sériques de BNP et la créatininémie, le fait de recevoir un traitement par dobutamine et noradrénaline, le débit d'oxygène et la dose de furosémide administrée étaient liés au pronostic. Aucune donnée tonométrique n'était liée à la survie.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le choix de l'outil tonométrique s'intègre à notre démarche d'amélioration de la compréhension des évènements physiopathologiques et de la prise en charge des patients porteurs d'HTAP atteints d'aggravation de leur état de base de façon aiguë.

Cette étude montre que la diminution de la durée d'éjection systolique du VG, mesurée de façon non invasive par tonométrie d'aplanation, est un facteur pronostique de survie en USI chez des patients porteurs d'HTAP admis pour aggravation de leur état de base. L'hypothèse évoquée est celle de l'aggravation de la fonction du VG du fait des interactions VD-VG. Dans cette cohorte de patients, nous validons par ailleurs certains facteurs pronostiques cités dans la 1^o partie de cette thèse, à savoir la natrémie, la créatininémie, les taux sériques de BNP. Nous retrouvons enfin que le débit d'oxygène délivré au malade pour atteindre une saturation pulsée d'au moins 90% est également lié au pronostic en USI.



Left Ventricular Ejection Time in Acute Heart Failure Complicating Precapillary Pulmonary Hypertension

Benjamin Sztrymf, MD; Sven Günther, MD; Elise Artaud-Macari, MD; Laurent Savale, MD, PhD; Xavier Jaïs, MD; Olivier Sitbon, MD, PhD; Gérald Simonneau, MD; Marc Humbert, MD, PhD; and Denis Chemla, MD, PhD

Background: Novel noninvasive tools may improve the management of patients with pulmonary hypertension (PH) experiencing heart failure. Major right ventricle overload leads to decreased stroke volume, which shortens left ventricular ejection time (LVET). Our arterial tonometry study tested the hypothesis that LVET carries prognostic value in patients with precapillary PH with heart failure.

Methods: Clinical, biologic, and radial artery tonometry variables were prospectively obtained at admission and at day 3 to 5 in 53 consecutive patients with PH admitted to our ICU for clinical deterioration. LVET was measured from the reconstructed aortic pressure curve.

Results: Overall ICU mortality (median stay, 5 days) was 17%. At admission, the LVET was shorter in patients with unfavorable outcome (median, 228 milliseconds [25th-75th percentiles, 212-278 milliseconds] vs 257 milliseconds [237-277 milliseconds], $P = .032$), whereas other tonometric indices were similar. The LVET at entry (237 milliseconds) had 73% sensitivity and 89% specificity for identifying death in the ICU. Other prognostic factors at admission were higher serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) and creatinine and lower natremia. Dobutamine requirement, higher furosemide dose, and higher oxygen flow were associated with unfavorable outcome. At the second evaluation, higher serum levels of creatinine and BNP, higher furosemide dose and oxygen flow, and dobutamine or norepinephrine requirement were associated with poor outcome. The change in LVET between admission and follow-up measurement was not associated with outcome. The 90-day mortality was 28%.

Conclusions: Shortened LVET at ICU admission was a prognostic factor in patients with precapillary PH with heart failure. Previously documented prognostic factors were also confirmed in this cohort.

CHEST 2013; 144(5):1512-1520

Abbreviations: BNP = brain natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; LV = left ventricle; LVDT = left ventricle diastolic time; LVET = left ventricular ejection time; PAH = pulmonary arterial hypertension; PH = pulmonary hypertension; RV = right ventricle; SEVR = subendocardial viability ratio

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH); pulmonary hypertension (PH) due to chronic lung diseases, hypoxia, or both; and pulmonary arterial hypertension (PAH) are causes of chronic precapillary PH and subsequent right-sided heart failure.¹ Some patients with PH require hospitalization in the ICU because of clinical deterioration due to heart failure.² Previous studies have documented high mortality for patients with PH experiencing acute heart failure and have identified simple clinical and biologic prognostic markers.³⁻⁶ Improving the noninvasive

assessment for these patients and exploring the pathophysiologic mechanisms of right-sided heart failure remain of paramount importance.

For editorial comment see page 1435

Imaging studies have highlighted the consequences of right ventricle (RV) dilation on the left ventricle (LV) size and function in stable PAH with major RV overload. It has been shown that LV volume and stroke

volume may decrease in patients with PAH and that these modifications carry a prognostic significance.⁷ One may hypothesize that decreased LV stroke volume is associated with decreased LV ejection time (LVET), but few data exist in PH. A previous MRI study has evidenced a reduction in time to peak LV pressure and a decreased time to aortic valve closure in patients with PAH as compared with control subjects.⁸

Arterial tonometry is a simple and increasingly used tool for noninvasively estimating central aortic pressure from peripheral recording of pulse waves at the radial or carotid artery level, and it allows calculation of the LVET and LV diastolic time (LVDT).⁹⁻¹¹ Some of the tonometry-derived variables are prognostic factors in left-sided heart diseases.^{12,13}

The aim of our study was to document arterial tonometry-derived aortic BP indices and time interval indices in patients with PH (PAH, inoperable CTEPH, and PH due to chronic lung disease) hospitalized in the ICU because of heart failure. We tested the hypothesis that some hemodynamic variables noninvasively obtained at the central aortic root level are prognostic markers in this setting.

MATERIALS AND METHODS

Design and Patients

This was a prospective single-center study involving consecutive patients. All patients with previously documented precapillary PH (PAH; PH due to chronic lung diseases, hypoxia, or both; and inoperable CTEPH) referred to the ICU of the French National Referral Center for PH between December 2011 and April 2012 were deemed eligible. The patients were admitted to the ICU because of clinical deterioration requiring ICU admission for inotropic drugs or catecholamines administration or close survey. This encompassed evidence of right-sided heart failure or low cardiac output (increasing dyspnea, increasing lower limb edema, jugular enlargement, low systemic arterial pressure, low urinary output, weakness, abnormal mental status, worsening biologic kidney function). In all patients, precapillary PH was confirmed by right-sided heart catheterization (mean pulmonary artery pres-

sure ≥ 25 mm Hg and pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mm Hg at rest while supine). Patients were studied only on their first ICU admission. The study was approved by the "Comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnelle," the ethics committee of the French society of respiratory physicians (Société de Pneumologie de Langue Française, agreement 2011-048), and all patients gave informed consent to participate.

Management in the ICU

Patients with severe PH were managed in the ICU according to our previously described protocol²⁴ and expert recommendations.¹⁴ In brief, furosemide was given in case of volume overload as clinically estimated by the attending physician. Dobutamine was used as the first-line therapy for estimated low cardiac output, with secondary addition of norepinephrine if systemic hypotension occurred. Fluid balance and subsequent diuretic doses were left to the discretion of the attending physicians, as was the initiation of antibiotic therapy in cases of documented or suspected infection. Regarding oxygen administration, the flow was set up to 25 L/min to reach an estimated appropriate oxygen saturation as measured by pulse oximetry (SpO_2), $> 90\%$, as recommended.¹⁵ No monitoring with right-sided heart catheterization, Doppler echocardiography, or central venous pressure was performed during our study. Considering the risk of enhanced RV dysfunction in the setting of acute right-sided heart failure in subjects with PH, no patient received mechanical ventilation during the study period.¹⁶

Study Protocol

Patients with PH underwent a first evaluation within 12 h of their admission, including clinical parameters, radial arterial tonometry recordings, and biologic variables. Patients were also studied the same way 3 to 5 days after the first evaluation.⁴

Data

Clinical Characteristics and Biologic Variables: Baseline demographic data and right-sided heart hemodynamics when last stable before admission were studied. Clinical data (including the identified triggering factor in case of acute worsening, systemic arterial pressure, heart rate, treatments, and dose regimen) and biologic data (serum levels of creatinine, sodium, brain natriuretic peptide [BNP], and C-reactive protein [CRP]) were analyzed.

Arterial Tonometry: Radial artery pressure waveforms were recorded using a SphygmoCor system (AtCor Medical Pty Limited), a US Food and Drug Administration-approved and validated device.^{17,18} This system includes a high-fidelity micromanometer (Millar Instrument, Inc) placed on the tip of a pencil-type handheld tonometer, which was applied to the surface of the skin overlying the radial artery with a gentle pressure so as not to occlude the artery. Data were digitized at a sampling frequency of 128 Hz and recorded with built-in software (SphygmoCor 2000, version 7.01) over a period of at least 10 s. Radial arterial pressure was calibrated from the brachial diastolic and mean pressures, measured simultaneously using an oscillometric cuff system. Three consecutive recordings of good quality, as attested by the quality index of the signal provided by the manufacturer, were made, and the variables were averaged out over the three measurements. The following tonometric variables were analyzed (Fig 1): central systolic, diastolic, and mean arterial pressure; pulse pressure as defined by the systolic aortic pressure minus the diastolic aortic pressure; heart period; LVET; and LVDT. The duty ratio was calculated as the LVET over heart period ratio. The subendocardial viability ratio (SEVR) is a pressure-time integral ratio reflecting the LV oxygen supply/demand balance. It is automatically approximated by the tonometer according to the following equation:

Manuscript received October 30, 2012; revision accepted April 15, 2013.

Affiliations: From the Réanimation Médicale (Dr Sztrymf), Hôpital Antoine Bécère, AP-HP, Clamart; EA 4533, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Drs Sztrymf and Chemla), Clamart; Université Paris-Sud (Drs Sztrymf, Günther, Artaud-Macari, Savale, Jaïs, Sitbon, Simonneau, Humbert, and Chemla), Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre; AP-HP, Service de Pneumologie (Drs Sztrymf, Günther, Artaud-Macari, Savale, Jaïs, Sitbon, Simonneau, and Humbert), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; and INSERM U999 (Drs Sztrymf and Humbert), Le Kremlin-Bicêtre, France.

Funding/Support: The authors have reported to CHEST that no funding was received for this study.

Correspondence to: Benjamin Sztrymf, MD, Réanimation Médicale, Hôpital Antoine Bécère, 157 rue de la porte de Trivaux, 92140 Clamart, France; e-mail: benjamin.sztrymf@abc.aplp.fr

© 2013 American College of Chest Physicians. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians. See online for more details. DOI: 10.1378/chest.12-2659

SEVR = diastolic aortic pressure area/systolic aortic pressure area. Clinical, biologic, and tonometric variables were compared according to the survival at discharge of ICU.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statview 4.5 software (Statview, Inc). Results were expressed as median (25th-75th percentiles). Categorical variables were compared using χ^2 and Fisher exact test as appropriate. Quantitative variables were compared using Mann-Whitney analysis. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline Characteristics

Fifty-three patients were included (Table 1). Median age at admission was 63.3 years, with a female to male ratio of 1.4. PH was known for 18.3 months (4.0-86.4) in 42 prevalent cases, and 11 newly diagnosed incident cases were included in the study. None of the prevalent cases had known left ventricular dysfunction or aortic valve abnormality. None of the incident cases showed evidence of these patterns. All but three patients were in sinus cardiac rhythm. The three patients exhibited a stable atrial fibrillation. Ten patients were admitted to the ICU after a stay in the pneumology ward of our institution, 29 were referred from another hospital, six were referred from the ED of our institution, and eight came directly from their homes. Triggering factors have been identified in 19 cases. Infectious disease was the causative factor in 13 cases (lower respiratory tract infection, *n* = 8; urinary tract infection, *n* = 2; septicemia, *n* = 3) and noninfectious in six cases (diuretic withdrawal, *n* = 2; acute kidney failure, *n* = 2; hepatic encephalopathy, *n* = 1; hemoptysis, *n* = 1). Types of PH are detailed in Table 1. Previous right-sided heart catheterization when last stable was performed 4.6 (0.8-10.1) months before ICU admission for the prevalent cases and evidenced severe PH as described in Table 1. PH-specific therapy at admission is described in Table 2.

Survival

The ICU length of stay ranged from 1 to 92 days (median, 5 days; interquartile range, 3-10 days) and was similar in survivors and nonsurvivors (time to discharge, 5 days [3-10 days] vs time to death, 6 days [4-15 days], *P* = .38). Overall mortality in the ICU was 17% (9 of 53), and the 90-day mortality was 28.3% (15 of 53). Refractory heart failure was responsible for all the deaths.

Prognostic Value of Variables Measured at ICU Admission

Clinical and Biologic Parameters: Clinical and biologic parameters at admission are shown in Table 3

Table 1—Baseline Characteristics of the Patients (N = 53)

Characteristic	Variable
Age, y	63.3 (47.8-71.9)
Sex, female (male)	31 (22)
Type of PH	
Idiopathic PAH	10
Inoperable CTEPH	8
Systemic sclerosis-associated PAH	6
PAH associated with connective tissue diseases other than scleroderma	1
HIV-associated PAH	4
Portopulmonary hypertension	6
PAH associated with congenital heart diseases	5
Drug-induced PAH	2
Heritable PAH	2
PH due to chronic lung diseases and/or hypoxia	5
Pulmonary veno-occlusive disease	4
NYHA functional class when last stable	
II	6
III	32
IV	15
Pulmonary hemodynamic when last stable (n = 42)	
RAP, mm Hg	8 (5-14)
mPAP, mm Hg	45 (40-58)
PVR, WU	8.3 (4.6-11.4)
Cardiac index, L/min/m ²	2.87 (2.11-3.39)
Data at admission	
Mean arterial pressure, mm Hg	75 (69-83)
Heart rate, bpm	88 (79-99)
SpO ₂ , %	95 (92-97)
O ₂ flow, L/min	5 (3-10)
Aortic pulse pressure, mm Hg	26 (17-38)
LVET, ms	254 (232-273)
Serum creatinine, μ mol/L	101 (87-139)
Serum sodium, mmol/L	134 (132-136)
Serum BNP, pg/mL	579 (234-957)
Furosemide dose, mg/d	170 (80-250)

Data expressed as No. or median (25th-75th percentiles). BNP = brain natriuretic peptide; bpm = beats per min; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; LVET = left ventricular ejection time; mPAP = mean pulmonary artery pressure; NYHA = New York Heart Association; O₂ = oxygen; PAH = pulmonary arterial hypertension; PH = pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure; SpO₂ = oxygen saturation as measured by pulse oximetry; WU = Wood unit.

and Figure 2. Serum levels of BNP were associated with a poor outcome (847 [584-2171] pg/mL in nonsurvivors vs 470 [131-821] pg/mL in survivors, *P* = .016), as were creatinine (177 [98-260] μ mol/L in nonsurvivors vs 98 [80-116] μ mol/L in survivors, *P* = .006) and sodium (132 [132-138] mmol/L in nonsurvivors vs 135 [132-138] mmol/L in survivors, *P* = .033). The furosemide dose to achieve the estimated appropriate urinary output on the first day was higher in patients with an unfavorable outcome (500 [228-1,000] mg vs 120 [80-195] mg, *P* = .006). There was no outcome difference between patients who received supplemental oxygen and those who did not (Fisher exact test, *P* = .4). Among patients receiving oxygen, the flow set to

Table 2—Specific PAH Therapy at Admission

Therapy	No.
Combination of IV prostacyclin with	
Sildenafil	1
Bosentan and sildenafil	4
Bosentan and tadalafil	1
Combination of bosentan with	
Sildenafil	7
Tadalafil	3
Tadalafil and inhaled iloprost	2
Combination of SC treprostinil with inhaled iloprost	1
Bosentan alone	3
Tadalafil alone	3
Ambrisentan alone	1
Inhaled iloprost alone	2
Sildenafil alone	1
No specific treatments	
Prevalent cases	13
Incident cases	11

SC = subcutaneous. See Table 1 legend for expansion of other abbreviation.

achieve the required pulse oximetry was also higher in nonsurvivors (15 [9.3-17.5] L/min vs 4 [2-6] L/min, $P = .004$). Nonsurvivors were more likely to receive dobutamine, regardless of the rate. Among prevalent cases, nonsurvivors had a longer history of PH (PH was diagnosed 94.7 [80.9-104.6] months vs 15.8 [3.6-45.0] months before admission, $P = .038$) and a higher mean

pulmonary artery pressure at their evaluation when last stable (67 [52-68] mm Hg vs 44 [39-52] mm Hg, $P = .025$). No other clinical variable showed an association with a worst outcome (Table 3). There was also no difference in outcome between patients in whom a right-sided heart failure triggering event was documented and other patients.

Tonometric Data: One example of arterial tonometry tracings is shown in Figure 1. LEVT was significantly shorter in nonsurvivors (228 ([212-278] milliseconds vs 257 [237-277] milliseconds, $P = .032$). No other tonometric variable was related with outcome (Table 3). A receiver operating characteristic analysis was performed (Fig 2). The area under curve was 0.587. The LVET had 0.73 sensitivity and 0.89 specificity for identifying death in ICU at a cutoff of 237 milliseconds.

Prognosis Value of Variables Measured at Follow-up

Thirty-nine patients with PH could participate in the second evaluation. Among the remaining 14 patients, eight were discharged from the ICU before day 3, one died before day 3, and data could not be analyzed for five patients.

Clinical and Biologic Parameters: No clinical data were associated with outcome at the second evaluation

Table 3—Clinical, Biochemical, and Tonometric Data at Admission According to Survival in ICU

Measure	Nonsurvivors (n = 9)	Survivors (n = 44)	P Value
Age, y	65.5 (53.6-67.9)	62.3 (42.8-73.2)	.9
New incident case	3 of 9	8 of 44	.31
Triggering factor, yes/no	4/5	15/29	.55
Systemic SAP, mm Hg	118 (90-134)	105 (100-123)	.94
Systemic DAP, mm Hg	67 (63-95)	65 (58-71)	.16
Systemic MAP, mm Hg	76 (73-105)	75 (69-82)	.38
Heart rate, bpm	92 (88-106)	86 (78-98)	.09
SpO ₂ , %	95 (91-97)	95 (92-97)	.59
O ₂ flow, L/min	15 (9.3-17.5)	4 (2-6)	.004
Serum level of creatinine, μmol/L	177 (98-260)	98 (80-116)	.006
Serum level of sodium, mmol/L	132 (132-138)	135 (132-138)	.033
Serum level of BNP, pg/mL	847 (584-2,171)	470 (131-821)	.016
Serum level of CRP, mg/L	23 (13-125)	15 (10-62)	.19
Dobutamine administration	3 of 9	4 of 40	.05
Furosemide dose, mg/d	500 (228-1,000)	120 (80-195)	.006
Maximum dP/dt, mm Hg/s	540 (379-839)	606 (484-840)	.51
SEVR	162 (137-178)	147 (135-166)	.34
LVET, ms	228 (212-278)	257 (237-277)	.032
LVDt, ms	423 (353-431)	433 (369-518)	.23
Heart period, ms	646 (579-661)	699 (603-785)	.13
Duty ratio	0.36 (0.34-0.39)	0.36 (0.35-0.39)	.89
Central SAP, mm Hg	92 (81.5-107)	92.5 (84-99.5)	.73
Central DAP, mm Hg	68 (62.5-85)	65.5 (58.5-71.5)	.31
Central MAP, mm Hg	77.5 (73.5-93.5)	77 (70.5-84)	.70
Central PP, mm Hg	19 (14.5-38)	27 (17.5-38.5)	.26
Radial PP, mm Hg	33 (24.5-56)	44 (30-56.5)	.51

Data expressed as No. or median (25th-75th percentiles). Duty ratio is the LVET/heart period. CRP = C-reactive protein; DAP = diastolic arterial pressure; dP/dt = Rate of aortic pressure rise; LVDt = left ventricular diastolic time; MAP = mean arterial pressure; PP = pulse pressure; SAP = systolic arterial pressure; SEVR = subendocardial viability ratio. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

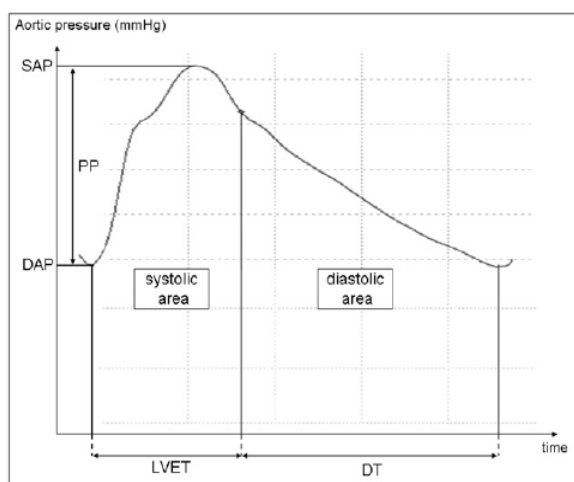


FIGURE 1. Typical aortic pressure waveform obtained by arterial tonometry in a patient with PH. Diastolic area is the diastolic area under aortic pressure curve; systolic area is the systolic area under aortic pressure curve. DAP = diastolic arterial pressure; DT = diastolic time; LVET = left ventricular ejection time; PH = pulmonary hypertension; PP = pulse pressure; SAP = systolic arterial pressure.

(Table 4). In contrast, serum levels of creatinine (165 [148-211] $\mu\text{mol/L}$ vs 100 [87-133] $\mu\text{mol/L}$, $P = .004$) and BNP (1,022 [501-2,146] pg/mL vs 346 [172-576] pg/mL , $P = .03$) were significantly higher in nonsurvivors. The patients receiving dobutamine or norepinephrine at the second evaluation were more likely to die (respectively, $P = .005$ and $P = .05$). The oxygen flow delivered to patients was associated with poor outcome (15 [12-25] L/min in nonsurvivors vs 6 [3-9] L/min in survivors, $P = .01$), as was the dose of furosemide needed to achieve an estimated appropriate urine output (500 [228-1,000] mg/d in nonsurvivors vs 120 [80-195] mg/d , $P = .004$).

Tonometric Data: No follow-up tonometric variable was related to outcome (Fig 3). The change in LVET between admission and follow-up measurement was not associated with the outcome (-3 milliseconds [-18.5 to $+8.25$] in survivors vs 8 milliseconds [-27 to $+10$] in survivors, $P = .69$).

DISCUSSION

This prospective, noninvasive study shows that the following factors were associated with poor prognosis in patients with precapillary PH admitted to the ICU: shortened LVET, high serum levels of BNP and creatinine, low sodium serum level, high oxygen flow set to reach an $\text{SpO}_2 > 90\%$, high furosemide dose to achieve an estimated appropriate diuresis, and requirement of inotropic or vasoactive drugs.

Management of patients with PH in the ICU is challenging. Indeed, hospital mortality in patients with PH

needing inotropic or vasoactive drugs ranges from 40% to 60%.³⁻⁵ Thus, improving our understanding of prognostic factors is of major interest in this patient population. Invasive monitoring with right-sided heart catheterization, although safe in patients with stable PH,¹⁹ is not routinely performed in our department. Indeed, in our opinion, potential complications, including arrhythmias or catheter infection, carry a major risk in these frail and unstable patients. To our knowledge, the present study is the first to document central aortic pressure and time interval data in patients with PH referred to the ICU for acute heart failure. Arterial tonometry is a simple noninvasive tool that takes only a few minutes to be performed. The procedure is painless and has no side effects. It is already widely used in systemic hypertension to explore arterial stiffness and evaluate the organ injury risks.¹³ The present study showed for the first time, to our knowledge, that LVET noninvasively measured by arterial tonometry was a prognostic marker in patients with PH.

Studies have emphasized the interest of monitoring systolic ejection time as an index of LV systolic function.^{20,21} The left ventricular systolic ejection time is decreased in heart failure^{22,23} or in cases where LV preload is low,²⁴ and it increases following selective cardiac myosin activator therapy in heart failure.^{20,21} In our study, lower LVET in nonsurvivors may be explained either by markedly decreased inotropic state or by major RV-LV interaction, thus, impeding LV ejection or leading to major decreases in LV preload. Indeed, marked increases in RV afterload and RV dilation in PH are causes of interventricular septal bulging, which impairs LV filling and results in low cardiac output.^{25,26} We cannot exclude the possibility that shortened LVET in nonsurvivors was explained at least in part by the more frequent need for positive inotropic drugs (dobutamine, norepinephrine).

Data on LVET in patients with PH are scarce. A Doppler echocardiography study has reported no change in left ventricular outflow tract ejection time in a cohort of patients with PH as compared with a control group.²⁷ In this latter retrospective study, all patients were in stable condition, but no details were available regarding their severity and outcome. Right-to-left dyssynchrony has been shown to be the result of RV dysfunction and increased RV wall tension.⁸ A delay in RV peak pressure leads to a transeptal gradient and septal bowing in the LV that impairs LV filling and decreases stroke volume.^{7,28} By using MRI, Marcus et al⁸ have evidenced a mean 25% reduction in the time to peak of shortening of the LV free wall and a 12% mean reduction in the time to aortic valve closure in patients with PAH. One hypothesis may be that the decreased LVET measured by arterial tonometry could be explained in part by this phenomenon, with a greater RV dysfunction and dyssynchrony resulting in a decreased LVET.

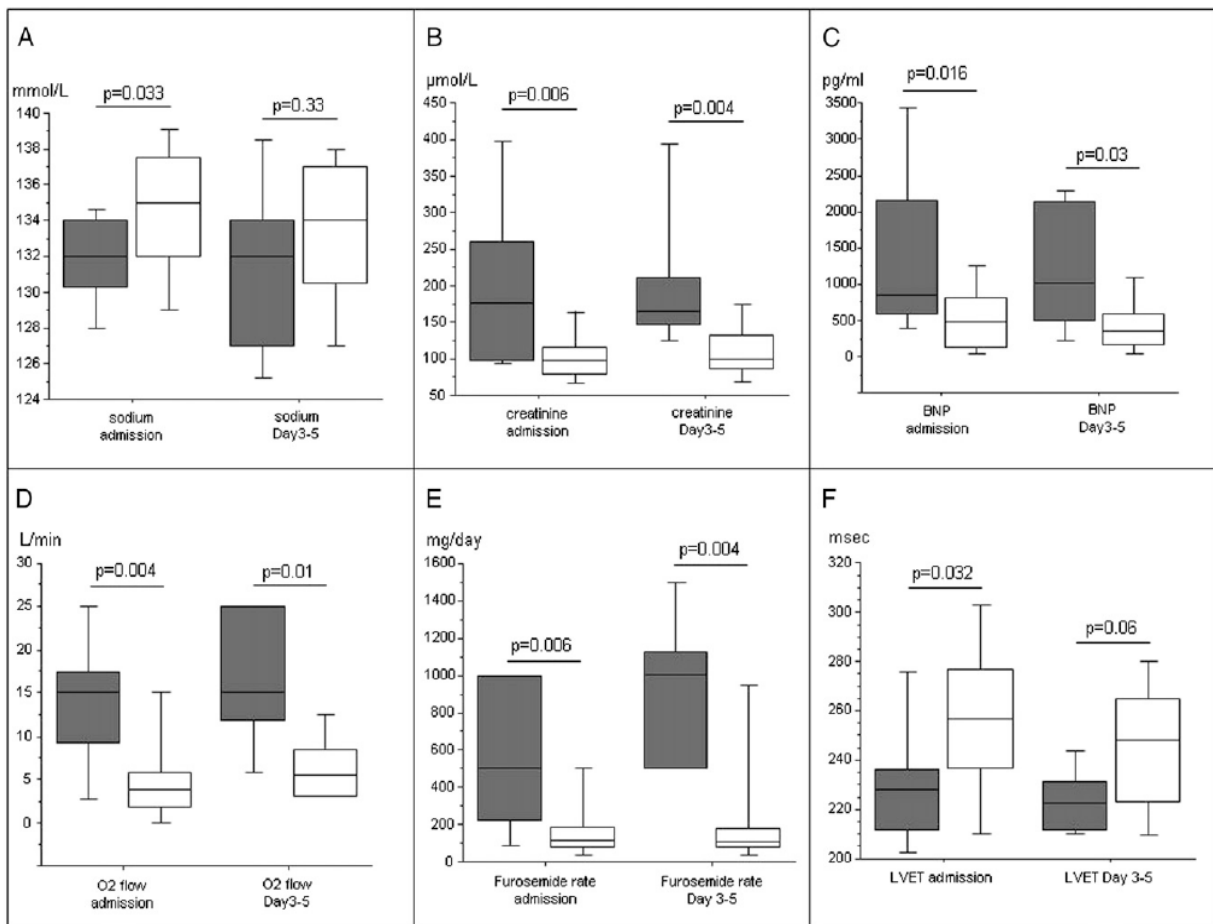


FIGURE 2. Clinical, biologic, and tonometric prognostic factors at admission and after 3 to 5 days of hospitalization according to survival. Gray bars represent patients with an unfavorable outcome, and white bars represent patients discharged alive from the ICU. A, Serum level of sodium. B, Serum level of creatinine. C, Serum level of BNP. D, Oxygen flow. E, Furosemide dose. F, LVET. BNP = brain natriuretic peptide; O₂ = oxygen. See Table 1 legend for expansion of other abbreviation.

It must be noted that the 0.587 area under the curve points to a moderate discriminatory value of LVET measurement in the current form. Further studies are needed to confirm our findings and to investigate whether they have potential implications in the daily care of patients with severe PH.

In a previous cohort of severe acutely ill patients with PH requiring inotropic or vasoactive drugs in the ICU, our group has suggested the prognostic value of some simple clinical and biologic markers.⁴ The present prospective study involving a new cohort of patients confirmed that serum level of sodium, BNP,

Table 4—Follow-up Clinical and Biochemical Parameters According to Survival

Measure	Non survivors (n = 6)	Survivors (n = 33)	P Value
Systemic SAP, mm Hg	121 (98-141)	106 (97-118)	.13
Systemic DAP, mm Hg	70 (66-73)	65 (60-76)	.37
Systemic MAP, mm Hg	82 (75-88)	73 (67-87)	.27
Heart rate, bpm	88 (87-96)	88 (77-100)	.60
O ₂ flow, L/min	15 (12-25)	6 (3-9)	.01
Serum level of creatinine, μmol/L	165 (148-211)	100 (87-133)	.004
Serum level of sodium, mmol/L	132 (127-134)	134 (131-137)	.33
Serum level of BNP, pg/mL	1,022 (501-2,146)	346 (172-576)	.03
Serum level of CRP, mg/L	175 (69-397)	35 (10-86)	.11
Dobutamine administration	5 of 6	8 of 33	.005
Norepinephrine administration	3 of 6	3 of 33	.05
Furosemide dose, mg/d	500 (228-1000)	120 (80-195)	.004

Data expressed as No. or median (25th-75th percentiles). See Table 1 and 3 legends for expansion of abbreviations.

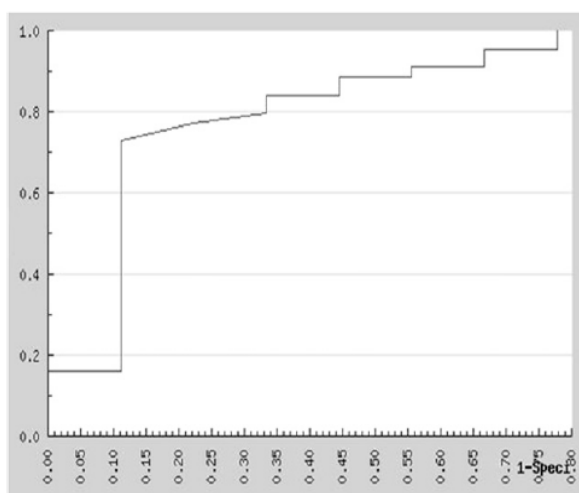


FIGURE 3. Receiver operating characteristic curve of the LVET in patients with pulmonary hypertension. Sensitivity (y axis) is plotted vs (1 – specificity) (x axis). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

creatinine, the furosemide dose, and the need for inotropic drugs at ICU admission were associated with outcome, as well as serum level of BNP and creatinine, the dose of furosemide, and the need for inotropic or vasoactive drugs 3 to 5 days after admission. It was also found that oxygen flow required to reach oxygen saturation > 90% also carries a prognostic value. Hypoxemia is common in patients with PH and has several causes, such as ventilation-perfusion mismatch,²⁹ low mixed venous oxygen saturation due to decreased cardiac output,³⁰ low diffusion capacity,³¹ right-to-left shunt due to a reopening of patent foramen ovale, and cardiac septal defects or pulmonary arteriovenous malformations in patients with associated conditions.³² The cause(s) of hypoxemia were not analyzed in the patients included in our study.

Our study has limitations that deserve consideration. First, LVET may be influenced by numerous physiologic and pathologic factors, and, thus, we cannot exclude the possibility that the difference observed in the LVET could be an epiphenomenon reflecting these factors. The LVET varies inversely with heart rate. In our study, the heart rate was similar in survivors and nonsurvivors, but this may be due to type 2 error ($n = 9$ nonsurvivors). The LVET is also affected by LV loading conditions, age, sex, diurnal and day-to-day variations, and by the type of food. The LVET may be also influenced by associated diseases, including diabetes mellitus, valvular dysfunction, or thyroid abnormalities. Second, it was a single-center study. However, our National Referral Centre for Pulmonary Hypertension is one of the largest pulmonary vascular centers worldwide, recruiting > 50% of French patients treated for PAH or CTEPH. In addition, it is one of the few centers with an ICU devoted to the care of

patients with PH. Therefore, this single-center characteristic may also have the advantage of allowing recruitment of consecutive patients with PH with a similar management approach performed by the same team. On the other hand, most of the patients were admitted after a stay in another ICU or pneumology ward across France, and the delay between the start of RV failure management and admission could have influenced the results. Third, at first glance, the size of the study population may appear moderate ($n = 53$), with a limited number of events ($n = 9$), and only unpaired, non-parametric comparisons were performed. Importantly, it must be noted that severe precapillary PH is a rare disease. For instance PAH has a low prevalence ranging from 5 to 25 cases per million in France,³³ highlighting the major difficulty in obtaining large numbers of patients for clinical studies. Further studies involving a larger population (and, thus, more events) will be needed to help define the most relevant prognosis factors by using multivariate analysis. Fourth, we acknowledge that neither right-sided heart catheterization nor MRI or echocardiography had been performed in these unstable patients with severe PH. Our main pathophysiological hypothesis concerning LVET is, therefore, not documented. We cannot exclude the possibility that there might be an influence of renal failure on BNP evaluation. Fifth, serial measurement of LVET were not performed, such that the precise relationship between LVET, therapies, and outcomes could not be studied, a point that deserves further studies. Sixth, indications for pressors and doses of pressors follow our previously described protocol,^{2,4} as no evidence-based guidelines are yet available in that setting. The timing of the tonometric evaluation during the management of the patients and the heterogeneity of precise drug administration prevented evaluating the direct effects of the aforementioned therapies on the LVET in every individual.

In conclusion, the LVET noninvasively provided by arterial tonometry was a prognostic factor for patients with severe PH admitted to the ICU. It was also confirmed that clinical (oxygen flow, furosemide doses) and biologic (serum level of sodium, creatinine, and BNP) variables had prognostic value in these patients with severe PH. The consequences of these findings on daily management deserve to be further evaluated.

ACKNOWLEDGMENTS

Author contributions: Dr Sztrymf takes full responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article.

Dr Sztrymf: contributed to the study design, data collection, statistical analysis, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Dr Günther: contributed to the study design, data collection, statistical analysis, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Dr Artaud-Macari: contributed to the data collection, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Dr Savale: contributed to the data collection, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Dr Jais: contributed to the study design, data interpretation, and manuscript revision.

Dr Sitbon: contributed to the study design, data interpretation, and manuscript revision.

Dr Simonneau: contributed to the study design, data interpretation, and manuscript revision.

Dr Humbert: contributed to the study design, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Dr Chemla: contributed to the study design, statistical analysis, data interpretation, and manuscript composition and revision.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST the following conflicts of interest: Dr Jais has relationships with drug companies including Actelion Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, and Pfizer Inc. In addition to being an investigator in trials involving these companies, relationships include consultancy service and membership on scientific advisory boards. Dr Sitbon has relationships with drug companies including Actelion Pharmaceuticals, Bayer AG, GlaxoSmithKline, Eli Lilly and Company, Pfizer Inc, and United Therapeutics Corporation. In addition to being an investigator in trials involving these companies, relationships include consultancy service and membership of scientific advisory boards. He also received funds for research from these companies. Drs Sztrymf, Günther, Artaud-Macari, Savale, Simonneau, Humbert, and Chemla have reported that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

REFERENCES

1. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1527-1538.
2. Sztrymf B, Humbert M. Practical management of pulmonary arterial hypertension in the intensive care unit. In: Humbert M, Lynch JP III, eds. *Pulmonary Hypertension*. New York, NY: Informa Healthcare USA; 2009:455-461.
3. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol*. 2008;66(10):1033-1039.
4. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1286-1293.
5. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(2):359-367.
6. Haddad F, Peterson T, Fuh E, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2011;4(6):692-699.
7. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2511-2519.
8. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):750-757.
9. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932-937.
10. Chen CH, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95(7):1827-1836.
11. Chemla D, Plamann K, Nitenberg A. Towards new indices of arterial stiffness using systolic pulse contour analysis: a theoretical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51(2):111-117.
12. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2432-2439.
13. O'Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(1):8-20.
14. Hooper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1114-1124.
15. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-2294.
16. Rattès M, Calvin JE. Acute pulmonary hypertension. In: Pinsky MR, Dhainaut JF, eds. *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993:312-336.
17. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(4):275-281.
18. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-160.
19. Hooper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-2552.
20. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378(9792):676-683.
21. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet*. 2011;378(9792):667-675.
22. Weissler AM. Estimation of the risk of death after acute myocardial infarction from systolic time intervals. *Br Heart J*. 1990;64(3):227.
23. Boudoulas H. Systolic time intervals. *Eur Heart J*. 1990;11(suppl I):93-104.
24. Singer M, Allen MJ, Webb AR, Bennett ED. Effects of alterations in left ventricular filling, contractility, and systemic vascular resistance on the ascending aortic blood velocity waveform of normal subjects. *Crit Care Med*. 1991;19(9):1138-1145.
25. Roelvelde RJ, Marcus JT, Faes TJ, et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology*. 2005;234(3):710-717.
26. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*. 2007;243(1):63-69.
27. Lopez-Candales A, Edelman K, Gulyasy B, Candales MD. Differences in the duration of total ejection between right and left ventricles in chronic pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2011;28(5):509-515.
28. Dong SJ, Smith ER, Tyberg JV. Changes in the radius of curvature of the ventricular septum at end diastole during pulmonary

- arterial and aortic constrictions in the dog. *Circulation*. 1992; 86(4):1280-1290.
29. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5): 1149-1154.
 30. Dantzker DR, Bower JS. Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obliterative pulmonary vascular disease. *J Clin Invest*. 1979;64(4):1050-1055.
 31. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028-1035.
 32. Vodoz JF, Cottin V, Glérant JC, et al. Right-to-left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:15.
 33. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-1030.

Chapitre 3

**Epuration extra rénale chez les patients porteurs
d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire
atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë.**

ARTICLE :

Sztrymf B, Prat D, Jacobs FM, Brivet FG, O'Callaghan D, Price L, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. **RENAL REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION WITH ACUTE RIGHT HEART FAILURE.**

Respiration 2013 ; 85:464-70

INTRODUCTION

1- L'insuffisance rénale dans l'HTAP précapillaire

Les relations entre les reins et le cœur sont de mieux en mieux connues, et l'approche ancienne d'un lien de causalité systématiquement unilatéral entre la pompe cardiaque défaillante et ses conséquences sur le débit de filtration glomérulaire, a peu à peu laissé la place à l'établissement d'une cartographie précise des interactions entre ces deux organes et de ses acteurs. En 2008, Ronco et al ont établi une définition et une classification de ses relations selon le contexte clinique, illustré sur le tableau suivant (d'après [79]) :

Cardiorenal syndrome, general definition: a pathophysiological disorder of the heart and kidneys in which acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ
• Type I: acute cardiorenal syndrome. Abrupt worsening of cardiac function (e.g. acute cardiogenic shock or acutely decompensated congestive heart failure) leading to acute kidney injury
• Type II: chronic cardiorenal syndrome. Chronic abnormalities in cardiac function (e.g. chronic congestive heart failure) causing progressive and potentially permanent chronic kidney disease
• Type III: acute renocardiac syndrome. Abrupt worsening of renal function (e.g. acute kidney ischaemia or glomerulonephritis) causing acute cardiac disorder (e.g. heart failure, arrhythmia, ischaemia)
• Type IV: chronic renocardiac syndrome. Chronic kidney disease (e.g. chronic glomerular or interstitial disease) contributing to decreased cardiac function, cardiac hypertrophy and/or increased risk of adverse cardiovascular events
• Type V: secondary cardiorenal syndrome. Systemic condition (e.g. diabetes mellitus, sepsis) causing both cardiac and renal dysfunction

Du point de vue pronostique par ailleurs, l'élévation, même modérée, de la créatininémie a été retrouvée comme marqueur lié à une élévation de la mortalité hospitalière ou à court terme dans de grandes séries de patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche [80-84]. Les mécanismes physiopathologiques évoqués reposent sur les conséquences hormonales et neuro-hormonales de la défaillance hémodynamique. En résumé, la première étape est l'activation encéphalique des centres cardio-régulateurs par les récepteurs aortiques, carotidiens et ventriculaires via les afférences vagues et glossopharyngées. Cette activation entraîne une stimulation sympathique à l'origine d'une activation du système rénine-angiotensine et la libération d'arginine-vasopressine. A cette seconde étape répond une vasoconstriction périphérique et rénale, en partie médiée par l'endothéline 1 et les radicaux libres de l'oxygène, ainsi qu'une libération d'aldostérone modifiant la réabsorption tubulaire d'eau et de sodium, et ayant une activité sur le remodelage cardiaque (figure 6) [85].

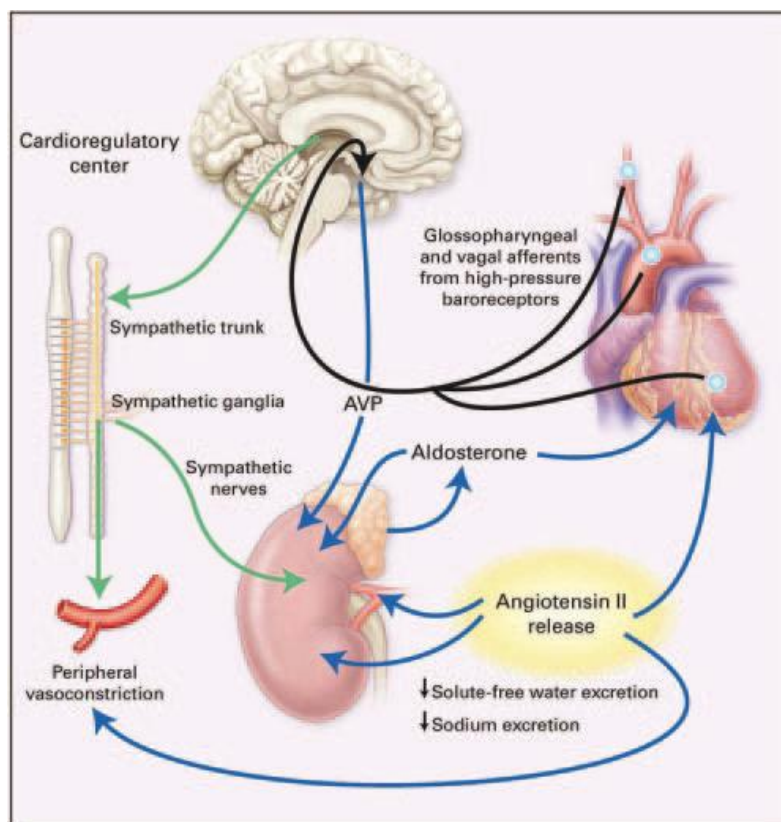


Figure 6 : principales voies physiopathologiques d'interaction entre le cœur et les reins (d'après [85])

La valeur pronostique de la dysfonction rénale a également été retrouvée chez des patients porteurs d'HTAP. Dans une cohorte rétrospective portant sur 500 patients durant 24 ans, la dysfonction rénale, définie par l'élévation de la créatininémie, était statistiquement liée, de façon indépendante et proportionnelle à la mortalité [86]. Dans le contexte d'insuffisance cardiaque droite aiguë chez des patients porteurs d'HTAP précapillaires, la dysfonction rénale a également été retrouvée comme un marqueur pronostique péjoratif. Dans une étude rétrospective incluant 105 patients sur une durée de 10 ans, la dysfonction rénale, définie par la classification de l'Acute Kidney Injury Network [87], était retrouvée chez 23% des patients, et était corrélée à la mortalité à 30 jours de façon indépendante [88]. Enfin, la dysfonction rénale, définie par l'élévation de la créatininémie, a également été retrouvée comme statistiquement liée à la mortalité dans nos deux cohortes prospectives de patients porteurs d'HTAP admis en réanimation, décrites dans les deux précédentes parties de ce manuscrit.

Les mécanismes physiopathologiques de la dysfonction rénale dans l'HTAP, à l'état stable ou en état d'insuffisance cardiaque droite avec bas débit cardiaque plus ou moins sévère, sont moins bien connus, car il n'existe pas d'études testant en détails les mécanismes sus cités dans cette population. Il est néanmoins important de signaler que les signaux initiaux dans la cascade des voies de communication ne semblent pas être issus des baro-récepteurs des vaisseaux pulmonaires [89]. Les hypothèses retenues pour la dysfonction rénale en contexte d'HTAP restent sensiblement les mêmes que celles issues des situations de défaillance cardiaque gauche avec un rôle souvent cité de la « congestion veineuse » et du bas débit cardiaque.

On notera enfin le rôle potentiel des facteurs aggravants comme le sepsis [90], la nécessité d'exams d'imagerie utilisant des produits de contraste iodés néphrotoxiques [91] et l'usage

de thérapeutiques ayant un effet direct ou indirect sur la fonction rénale (par exemple le furosémide).

2-Épuration extra-rénale et HTAP précapillaire.

Il n'existe à ce jour pas d'études dédiées à l'analyse des effets de l'épuration extra rénale dans ce contexte. Plusieurs experts proposent que l'épuration extra rénale soit utilisable en cas d'insuffisance rénale menaçante ou de surcharge hydrosodée importante, mais aucune étude ne repose sur une analyse factuelle de cette thérapeutique [41,92,93]. Sur l'ensemble des études de cohorte détaillant la prise en charge des patients porteurs d'HTAP admis en réanimation pour insuffisance cardiaque [42,43,59,60], seuls 27 patients ont bénéficié d'épuration extra rénale sur plus de 400 patients analysés, malgré une incidence d'insuffisance rénale variant de 21% à près de 50% sur l'ensemble des patients. Une seule étude rapporte une mortalité en réanimation de 70% pour ces patients [43]. Cette haute mortalité, documentée une seule fois, mais « empiriquement » redoutée dans notre pratique quotidienne explique peut être le faible recours à l'usage de cet outil thérapeutique.

Outre l'absence claire de documentation sur l'usage de la technique chez ces patients, on note que les questions incomplètement résolues sur les modalités de l'épuration extra rénale dans la population générale en réanimation, le sont également dans ce sous groupe de patient. En effet, il persiste un débat sur plusieurs points précis en cas d'insuffisance rénale aiguë : le délai dans lequel doit être administrée la technique, l'usage d'une méthode discontinue (hémodialyse) ou continue (hémofiltration) et la dose de dialyse délivrée [94].

OBJECTIFS

Le but de ce travail est de documenter la faisabilité des techniques d'épuration extra rénale chez des patients porteurs d'HTAP en état d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Nous nous

sommes attachés à rechercher les effets indésirables et le pronostic à court et long terme des patients soumis à cette technique.

METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, sur une durée de 11 ans. Les données démographiques des patients ont été recueillies, de même que les caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission. Toutes les séances d'épuration extra rénale ont été revues et les effets indésirables ont été enregistrés. Le pronostic des malades a été établi et comparé à celui d'une autre cohorte historique n'ayant pas reçu d'EER.

RESULTATS

Seuls 14 patients ont été inclus dans cette analyse, tous porteurs d'insuffisance rénale sévère selon la classification RIFLE. Ils ont bénéficié de 68 séances d'EER, dont 36 étaient de l'hémofiltration continue et 32 de l'hémodialyse intermittente. Les deux techniques étaient comparables en termes d'effets indésirables, avec des hypotensions artérielles dans environ 50% des séances. Deux patients sont décédés durant une séance d'hémo filtration continue. Un patient a présenté une syncope et un autre une crise convulsive durant une séance d'hémodialyse intermittente.

La mortalité en réanimation, à 1 mois et à 3 mois était respectivement de 46.7%, 66.7% et 73.3%.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Cette étude documente pour la première fois la faisabilité et l'incidence des effets indésirables de l'épuration extra rénale dans une cohorte de patients porteurs d'HTAP atteints d'insuffisance cardiaque droite aiguë.

Même si cette technique est réalisable, elle est porteuse d'une incidence élevée d'effets indésirables notables.

Par ailleurs, cette étude ne permet pas de répondre à la question du meilleur timing et de la dose optimale dans ce contexte, question par ailleurs incomplètement irrésolue dans la population générale de réanimation.

Enfin, le pronostic de ces patients est particulièrement sévère à court et moyen terme. Il est probable qu'une réflexion sur la nécessité d'envisager des solutions thérapeutiques exceptionnelles comme l'assistance circulatoire et la transplantation soit utile lorsque l'épuration extra rénale est mise en place chez ce type de patient. D'autres données sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Renal Replacement Therapy in Patients with Severe Precapillary Pulmonary Hypertension with Acute Right Heart Failure

Benjamin Sztrymf^{a-e} Dominique Prat^{a,c} Frédéric M. Jacobs^{a,c,e}
François G. Brivet^{a,c,e} Dermot S. O'Callaghan^{b,d} Laura C. Price^b Xavier Jais^{b,d,e}
Olivier Sitbon^{b,d,e} Gérald Simonneau^{b,d,e} Marc Humbert^{b,d,e}

^aRéanimation Médicale, et ^bCentre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital Antoine Bécclère, AP-HP, ^cEA 4533, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et ^dINSERM U999, Clamart, et ^eFaculté de Médecine, Université Paris-Sud, Kremlin-Bicêtre, France

Key Words

Acute · Critical care · Pulmonary hypertension · Renal replacement therapy · Right ventricular failure

Abstract

Background: Renal replacement therapy has been suggested as a therapeutic option in the setting of acute right ventricular failure in patients with severe precapillary pulmonary hypertension. However, there are few data supporting this strategy. **Objectives:** To describe the clinical course and the prognosis of pulmonary hypertensive patients undergoing renal replacement therapy in the setting of acute right heart failure. **Methods:** This was a single-center retrospective study over an 11-year period. Data were collected from all patients with chronic precapillary pulmonary hypertension requiring catecholamine infusions for clinical worsening and acute kidney injury that necessitated renal replacement therapy. **Results:** Fourteen patients were included. At admission, patients had a blood urea of 28.2 mmol/l (22.3–41.2), a creatinine level of 496 μ mol/l (304–590), and a mean urine output in the 24 h preceding hospitalization of 200 ml (0–650). Sixty-eight renal replacement therapy sessions were performed, 36 of which were continuous and 32 of

which were intermittent. Systemic hypotension occurred in 16/32 intermittent and 16/36 continuous sessions ($p = 0.9$). Two patients died during a continuous session. The intensive care unit-related, 1-, and 3-month mortality was 46.7, 66.7, and 73.3%, respectively. **Conclusion:** Renal replacement therapy is feasible in the setting of acute right ventricular failure in patients with severe precapillary pulmonary hypertension but is associated with a poor prognosis. The best modality and timing in this population remain to be defined.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

Severe precapillary pulmonary hypertension (PH) leads to chronically elevated pulmonary vascular resistance and right ventricular (RV) failure [1]. PH patients may experience severe acute RV failure that may be related to disease progression itself or to an acute intercurrent illness during the course of their disease [2]. There are very limited evidence-based data regarding the management of acute RV failure in PH patients, with, to our knowledge, only four cohort studies to date [3–6, 7]. Acute kidney injury (AKI) is frequently observed as a complication during such episodes and its prognostic significance has recently

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
0025-7931/12/0000-0000\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/res

Benjamin Sztrymf
Réanimation Médicale, Hôpital Antoine Bécclère
157, rue de la porte de Trivaux
FR-92140 Clamart (France)
Tel. +33 1 45 37 49 57, E-Mail benjamin.sztrymf@abc.aphp.fr

been highlighted [4, 6, 7]. The precise pathophysiological pathways leading to decreased kidney function in PH remain unclear. Proposed mechanisms include venous congestion, decreased cardiac output and subsequent regional blood flow, and neurohormonal modifications [8]. Renal replacement therapy (RRT) may be considered as a therapeutic adjunct when AKI or severe volume overload develop as complications of acute right heart failure [9, 10]. However, there is no evidence-based data to support this strategy. Furthermore, it is not known whether the potential benefits of administration of RRT in this challenging patient population outweigh the risks, which may include hemodynamic instability or relate to venous access. Furthermore, the optimal timing for introduction of RRT is unclear, as is whether continuous or intermittent RRT is preferable. In an attempt to address these questions, we conducted a single-center retrospective study at the French National Reference Center for Pulmonary Hypertension, evaluating all PH patients with acute right-sided heart failure treated with RRT over an 11-year period.

Methods

Design

This was a retrospective single-center study.

Patients

All patients with chronic precapillary PH corresponding to pulmonary arterial hypertension (PAH) or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) hospitalized at our center for acute (<7 days) clinical worsening of PH treated with catecholamines for severe right heart failure and/or low cardiac output, as previously described [4], were eligible for inclusion if they had AKI. They were included if RRT was initiated. The RIFLE criteria were used to define and classify AKI [11]. The diagnosis of precapillary PH was established according to current international guidelines (mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mm Hg and pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mm Hg measured during right heart catheterization). The study period began in May 2000 and ended in August 2011. This retrospective study had no consequence on patient management. All patients and families were informed on the admission leaflet that anonymous data could be used for academic research. According to French legislation, neither ethics committee approval nor informed patient consent is required for retrospective data collection. However, the database was anonymized and complied in compliance with the requirements of the Commission Nationale Informatique et Liberté, the organization dedicated to privacy, information technology, and civil rights in France. For the present study, this latter committee approved our data collection and their analysis on May 24, 2003. The approval number furnished by this committee was 842063. No patient included in our previous prospective analysis [4] was included in the present work.

Data

Baseline demographic data, serum level of creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR), modified New York Heart Association (NYHA) functional class, and baseline pulmonary hemodynamic values corresponding to the most recent data obtained during a period of clinical stability (i.e. prior to an episode of acute clinical worsening) and information relating to the cause of clinical deterioration and usual therapies were collected. In addition, values for systemic arterial pressure, total diuresis for the 24 h preceding admission, serum creatinine, blood urea level, sodium, brain natriuretic peptide (BNP), and C-reactive protein (CRP) on the day of admission were recorded.

Patient status following intensive care unit (ICU) admission, and at 28 days, 3 months, and 6 months was determined. Finally, information relating to the type of RRT used, the settings relevant for each RRT session, and any treatment-related side effects were documented.

Renal Replacement Therapy

For both techniques, a 12-French Arrow[®] dialysis catheter (Teleflex, Durham, N.C., USA) was inserted in the right jugular vein.

AK 100[®] (prior to 2008) and AK 200 Ultra S[®] series monitors (from 2008 onwards) (Gambro, Stockholm, Sweden) were used in the IRRT procedures. Circuits were primed with 2 liters of 0.9% saline solution to which 20,000 units of heparin were added. The conductivity and temperature of the dialysate were set on an individual basis. Blood flow was progressively increased to achieve the desired value. Dialysate flow was set at 500 ml/min. APS-21U polysulfone membranes (Asahi Kasei Corporation[®], Tokyo, Japan) were used.

Continuous veno-venous hemodiafiltrations were performed on Prisma[®] (Hospal France, Meyzieu, France) until 2007 and Multifiltrate[®] (Fresenius France, Fresnes, France) monitors after 2008. Ultraflux AV600S polysulfone membranes (Fresenius France, Fresnes, France) were used. Circuits were primed with 2 liters of 0.9% saline solution to which 20,000 units of heparin were added.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statview 4.5 software (SAS Institute, Cary, N.C., USA). Results are expressed as medians (25th to 75th percentiles). Percentages and categorical variables were compared using the χ^2 test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney test. Survival was studied with Kaplan-Meier analysis followed by a log-rank test when appropriate. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Baseline Characteristics

Fourteen patients were included (table 1) (as an idea of the denominator, the medical and respiratory ICUs in our institution admitted about 400 and 300 patients, respectively, per year during the study period). The median age at admission was 62.5 years (53.2–72.9), with a fe-

Table 1. Baseline population characteristics

Age, years	64.5 (53.7–73.4)
Female/male ratio	9/5
Body mass index	26.4 (22.3–28.0)
Serum level of creatinine, $\mu\text{mol/l}$	118 (87.5–125)
eGFR, $\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$	55 (41.4–61.5)
Type of PAH, n	
Idiopathic PAH	4
Inoperable CTEPH	4
Systemic sclerosis-associated PAH	2
Anorexigen-induced PAH	1
Microscopic polyangiitis-related PAH	1
Portal cavernoma-related PAH	1
Patent ductus arteriosus-related PAH	1
NYHA functional class when last stable, n	
II	2
III	12
Pulmonary hemodynamic when last stable	
mPAP, mm Hg	59.0 (57.3–62)
PVR, Wood units $\cdot \text{m}^2$	14.3 (8.8–23.9)
RAP, mm Hg	12 (9.3–15.8)
CI, $\text{l/min}/\text{m}^2$	2.47 (2.3–3.1)
PCWP, mm Hg	12 (8–15)

Values are presented as medians (25th to 75th percentiles) unless otherwise stated. mPAP = Mean pulmonary artery pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure; CI = cardiac index; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure.

Table 2. Clinical and biological characteristics of the patients at admission

Systemic systolic arterial pressure, mm Hg	126 (108–154)
Systemic diastolic arterial pressure, mm Hg	59 (45–72)
Systemic mean arterial pressure, mm Hg	84 (64–88)
UO during 24 h prior to admission, ml	200 (0–650)
Sodium serum level, mmol/l	127 (124–133)
Potassium serum level, mmol/l	4.4 (3.9–5.2)
CRP, mg/l	46 (27–188)
BNP, ng/l	3,580 (924–4,635)
Urea serum level, mmol/l	28.2 (22.3–41.2)
Creatinine serum level, $\mu\text{mol/l}$	496 (304–590)

Values are presented as medians (25th to 75th percentiles) unless otherwise stated. BNP = Brain natriuretic peptide; UO = urine output.

male/male ratio of 1.5/1. The median body mass index was 26.7 (22.6–27.3). Thirteen patients were transferred to the medical ICU after a stay in the respiratory ICU (hemodialysis is available only in the medical ICU at our center) and one patient was transferred directly from the

respiratory ward. The mean interval between the first diagnosis of PH and ICU admission was 1.6 years (0.8–5.7). The patients were classified as having idiopathic PAH (n = 4), inoperable chronic thromboembolic hypertension (CTEPH, n = 4), systemic sclerosis-associated PAH (n = 2), anorexigen-induced PAH (n = 1), microscopic polyangiitis-related PAH (n = 1), porto-pulmonary hypertension (n = 1), and PAH associated with patent ductus arteriosus (n = 1). PH therapy at admission included intravenous prostacyclin alone (n = 4), intravenous prostacyclin combined with sildenafil (n = 1), intravenous prostacyclin combined with both bosentan and sildenafil (n = 1), bosentan alone (n = 2), bosentan in combination with sildenafil (n = 2), or no specific treatment (n = 5). The previous hemodynamic evaluation when last stable was available for 12 patients, had been performed 3.5 years (0.1–8.1) prior to admission, and showed severe hemodynamic impairment. The median baseline serum creatinine when last stable was 118 $\mu\text{mol/l}$ (87.5–125), with an eGFR of 55 $\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ (41.4–61.5). Two patients had known chronic kidney failure prior to the episode of clinical worsening.

Characteristics at Admission in the ICU

The clinical and biological characteristics at admission are summarized in table 2. Patients had severe renal impairment as evidenced by a median blood urea level of 28.2 mmol/l (22.3–41.2) and a serum creatinine level of 496 $\mu\text{mol/l}$ (304–590). The total urine output during the 24 h before admission was available for all but 1 patient [200 ml (0–650)]. A cause for acute worsening was identified in 8 cases (53%), corresponding to sepsis (no urinary tract infections) (n = 6), pericarditis (n = 1), and gastrointestinal bleeding (n = 1). None of the two patients with porto-pulmonary hypertension met the hepato-renal syndrome criteria.

At admission, 13 patients were treated with dobutamine at a median infusion rate of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (5–12.5), 9 patients received norepinephrine at a median infusion rate of 2.0 mg/h (0.5–3.7), 12 patients received continuous inhaled nitric oxide, and 12 patients received intravenous furosemide at a median dose of 500 mg/day (375–1,000). Patients continued their specific PH therapy while in the ICU. No patients underwent mechanical ventilation during the study period.

Renal Replacement Therapy

Precise indications for RRT are listed as follows: 13 patients had oligoanuria, with subsequent life-threatening hyperkalemia in 4 cases and serum urea above 35

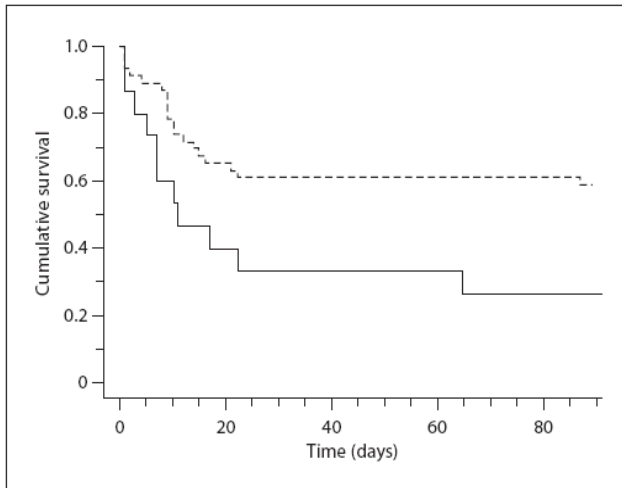


Fig. 1. Comparison of survival of patients from the current study treated with RRT (continuous line) and the previously described cohort of patients with acute right heart failure without need for RRT (dotted line) [4]. Log-rank test, $p = 0.02$.

mmol/l in 3 of these patients. All patients also exhibited clinical features of volume overload, the most common sign being lower limb edema. Sixty-eight RRT sessions were performed in total, corresponding to 32 IRRT and 36 CRRT sessions. Patients had a median of 3 sessions (1–4). This number was not defined according to the number of days spent with RRT but rather by the number of new sessions applied to the patients. Because of the retrospective nature of the study, no predefined RRT pacing or dose was determined. The RRT settings are summarized in table 3. Episodes of systemic hypotension occurred in 16 of 32 intermittent hemodialysis sessions (50%), which were complicated by a generalized convulsive episode in one patient and a syncopal episode in another. These hypotensive episodes were managed by increasing the rate of catecholamine infusion ($n = 8$), increasing the dose of inhaled nitric oxide rate ($n = 2$), or modification of the ultrafiltration rate ($n = 2$). Technical problems occurred during 4 RRT sessions including filter clotting ($n = 3$) or insufficient catheter output ($n = 1$), resulting in a session duration of less than 1 h in two cases. Systemic hypotension occurred in 16 of 36 continuous hemodiafiltration sessions (44.4%), which was not statistically different from that associated with IRRT ($p = 0.9$). These hypotensive episodes required initiation ($n = 1$) or an increase in the catecholamine infusion rate ($n = 10$). Two patients died of sudden cardiac arrest during a CRRT session.

Table 3. Renal replacement therapy settings

a Continuous hemofiltration settings

Blood flow rate, ml/min	150 (112–180)
Dialysis flow rate, ml/h	1,000 (1,000–1,500)
Filtration rate, ml/h	1,500 (1,125–2,000)
Ultrafiltration rate, ml/h	45.2 (30.6–63.1)
Duration of session, h	24 (20.5–50)
Anticoagulation with UFH (number of sessions)	25/36

b Intermittent hemodialysis settings

Blood flow rate, ml/min	200 (140–250)
Dialysate flow rate, ml/min	500 (500–500)
Ultrafiltration rate, ml/h	312 (125–405)
Duration of session, h	4.0 (3.75–4.5)
Anticoagulation, n	
UFH	5
LMWH	3
No anticoagulation, n	24

Values are presented as medians (25th to 75th percentiles) unless otherwise stated. UFH = Unfractionated heparin; LMWH = low molecular weight heparin.

Outcome

The median ICU length of stay was 5 days (2–12). The mortality rate for this cohort of PH patients undergoing RRT was 46.7% in the ICU, 66.7% at 28 days, and 73.3% at 3 months. No demographic, clinical, or biological differences were found between the patients according to ICU survival (data not shown). By comparison, the ICU length of stay and survival rates recorded for the previous cohort of PH patients hospitalized in the respiratory ICU without RRT were 14 days and 43.6%, respectively (fig. 1) [4]. These study groups are compared in table 4.

The two patients for whom long-term renal recovery could be evaluated recovered and did not require chronic RRT.

Discussion

This study reports for the first time the outcome of PH patients with acute right heart failure treated with RRT. Although the ICU mortality for this population is extremely high, it is comparable to that previously reported by our group for PH patients with acute clinical worsening in whom RRT was not required [4]. Nevertheless, the

Table 4. Comparison of baseline, treatment, clinical, and biological patterns between the presently described population and the one previously described

	RRT (n = 15)	No RRT (n = 46)	p
Age, years	64.5 (53.7–73.4)	50.1 (38.5–63.6)	0.009
Gender, F/M	9/6	31/15	0.6
Triggering factor	8/15	20/46	0.7
Prior hemodynamic data when last stable			
mPAP, mm Hg	58.5 (56.5–62)	52.0 (47–60)	0.06
CI, l/min/m ²	2.49 (2.34–3.27)	2.23 (2.01–2.67)	0.1
RAP, mm Hg	12 (8.9–15.5)	12.0 (7.0–16.0)	0.7
PVR, WU	14.3 (8.8–22.6)	12.7 (9.4–16.9)	0.9
Systemic mean arterial pressure, mm Hg	84 (63–91)	65.0 (58–71)	0.02
Sodium serum level, mmol/l	127 (124–133)	135 (130–137)	0.003
Creatinine serum level, μmol/l	496 (304–590)	100 (83.8–154)	<0.0001
CRP, mg/l	46 (27–188)	18 (3–59)	0.03
BNP, ng/l	3,580 (924–4,635)	809 (567–1,300)	0.04
Dobutamine treatment	14/15	41/46	0.9
Norepinephrine treatment	9/15	9/46	0.04
Norepinephrine rate, mg/h	2.0 (0.5–3.7)	0.5 (0.5–0.9)	0.04
Inhaled nitric oxide treatment	3/15	2/46	0.08

Values are presented as medians (25th to 75th percentiles) unless otherwise stated. mPAP = Mean pulmonary artery pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure; CI = cardiac index.

overall mortality at 3 months is higher in the group of patients receiving RRT although, as illustrated in table 4, this may result from the previous cohort being an older population with more severe disease.

In non-PH patients, considerable debate remains with regard to which RRT technique is preferable in unstable patients with AKI treated in the ICU setting. Recent review articles and meta-analyses have found no differences between the two modalities in terms of ICU mortality, hemodynamic instability, episodes of hypotension, or escalation in vasopressor therapy [12–15]. However, the relative potential merits of the different RRT approaches as they apply to PH patients have not been specifically addressed. The rate of hypotension during RRT sessions in our patients is comparable with that described in general ICU populations for both CRRT and IRRT [13]. Among our cohort, the two patients who died during CRRT had a low systemic arterial pressure despite vasopressor infusion at admission but underwent RRT because of anuria-associated severe hyperkalemia and fluid overload. Although intermittent dialysis was associated with a higher rate of hypotensive episodes in our study, this difference did not reach statistical significance. It has to be underlined that several mechanisms leading to systemic hypotension during RRT, regardless of the setting, can occur. Neurohormonal disturbances, fluid shifts, and osmotic

rapid modifications have been described [16]. We cannot be precise about the abnormalities involved in our cohort of patients, but one may hypothesize that all of the aforementioned mechanisms may play a part, with severe consequences due to the hemodynamic background of this population. Because of the relatively small number of patients studied, our series lacked power to detect statistical differences in patient outcomes when the two dialysis modes were compared. We therefore cannot provide a firm conclusion in support of one over the other.

AKI was defined according to the RIFLE classification in our study [11]. All of the patients exhibited biological or clinical criteria defining at least the ‘injury’ level of the classification. As in general ICU populations, the optimal timing RRT initiation in PH patients exhibiting AKI remains unclear. One might argue that earlier RRT might have led to improved outcomes, as is suggested in other patient populations [15, 17]. However, the current data confirm that introduction of RRT in unstable PAH patients may be hazardous and is associated with poor outcomes. In our cohort, RRT-induced systemic hypotension resulted in the death of two patients and in severe adverse events in two others (one episode of seizure and one episode of syncope). As a result, our policy is now to delay RRT in the absence of anuria, uremic complications or intractable severe acidosis or hyperkalemia.

Although we acknowledge that important limitations in the comparisons made between the two populations preclude firm conclusions, the higher mortality of patients undergoing RRT raises the question of whether it is the severity of these patients, the specific outcome associated with AKI, or RRT itself that confers a worse prognosis. Indeed, a recently published study identified RRT as an independent negatively prognostic factor in general ICU patients [18]. Nonetheless, it is widely accepted that RRT is the cornerstone for ICU patients with AKI [19]. Furthermore, studies specifically evaluating PH patients are lacking. As previously described, AKI arising as a complication of acute heart failure in PAH, without use of RRT, is a strong prognostic marker by itself [4]. The poor outcome of our patients treated by RRT may also be explained by the severity of heart failure, which is further underlined by the comparison of this cohort with the one we previously described [4]. Patients treated with RRT are older, are more often treated with norepinephrine, and have much higher levels of BNP and lower natremia, though kidney failure itself may have influenced some of these variables. While it is not possible to state the actual benefit conferred by RRT in that setting, it must be emphasized that RRT should be considered as an acceptable treatment option in PH patients with life-threatening complications of AKI.

Our data show that PH patients with clinical worsening who require RRT have a dismal prognosis, although we can not state whether RRT itself, the severity of the patients, or both can explain it. This raises the question of novel therapeutic approaches, such as early listing for lung transplantation (for eligible patients) and/or cardiac assist devices when AKI develops in the setting of heart failure [20–22]. RRT while on interventional lung assist membrane ventilator treatment in ARDS has been evaluated and proved favorable in ICU outcomes as a bridge in transplanted patients [23]. However, both pretransplantation kidney injury and inotropic support requirement are recognized as risk factors for increased posttransplantation mortality [24] and are associated with a complicated peri- and postoperative course [25]. Nevertheless, it seems of paramount importance to estimate very early the suitability of such new management strategies in these patients, as it might be the more favorable strategy for a subset of them.

Our study has several limitations that should be highlighted. Whether the two patients with preexisting chronic kidney failure should have been included is debatable as this may have biased baseline biological variables and/or survival analysis. Nevertheless, both pa-

tients had nonoliguric chronic renal failure prior to the acute episode of clinical worsening and otherwise met the inclusion criteria for our study. One of these patients died during ICU admission while the other was discharged from the hospital thereafter. Exclusion of these patients from the analysis did not significantly change the results (data not shown). Considering the retrospective design of the study, we could not evaluate the contribution of identified RV failure triggers such as sepsis, and we could not exclude a part of the baseline disease in kidney injury. No specific monitoring such as echocardiography or right heart catheter has been systematically performed and these data are not available for the vast majority of the included patients, preventing us from including it in the analysis. It has to be underlined that the retrospective design of the study prevented us from testing the RRT-induced relief of symptoms, or changes in the quality of life.

This is a retrospective single-center study. However, our respiratory ICU forms part of the National Reference Center for Pulmonary Hypertension which represents one of the largest pulmonary vascular units in the world. Approximately half of all French patients treated for PAH are followed up at our center [26]. In addition, it is one of the very few centers with an ICU dedicated to the care of PH patients. Our cohort was limited in size and our study lacked power to detect significant changes for several of the comparisons made. However, we chose to focus on a specific intervention (RRT) for an acute complication (AKI) for patients with evidence of decompensation of a rare condition (PH due to PAH or inoperable CTEPH), which explains the relatively small numbers of patients that could be identified for study. Indeed, Campo et al. [6] identified only 3 patients who underwent RRT among 90 PAH patients displaying acute heart failure over a 9-year study period, and Haddad et al. [7] identified 5 of such patients over a 10-year study period, further emphasizing the difficulty in studying this patient subgroup. Nevertheless, although rare, AKI in PH patients is a very challenging situation carrying an important prognostic significance. It has to be stressed that the risk of RRT in PH patients has been suspected for a long time by PH specialists, though never robustly evidenced. This might have led to a decrease in the number of situations in which RRT has been effectively proposed and performed. Indeed, one can hypothesize that this procedure has been delayed in a subset of patients because of the hypothetical hemodynamic risks and the absence of available circulatory assist or urgent lung transplantation.

Conclusion

Despite being a possible life-saving procedure, the use of RRT in our series of PH patients developing AKI in the setting of severe acute right heart failure was associated with a very poor patient outcome. This was, however, a retrospective survey of patient management rather than a prospective study powered to answer this question. These patients have a very poor prognosis when

admitted with acute right heart failure, and it would be important to ascertain any potential salvage therapies. Furthermore, identification of factors to guide clinicians with regard to the optimal timing of introduction of RRT and the choice of modality will also be important to study. The indication for novel therapeutic strategies such as mechanical circulatory assist devices in the setting of lung transplantation should also be carefully evaluated.

References

- 1 Chin KM, Rubin LJ: Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1527–1538.
- 2 Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
- 3 Sztrymf B, Humbert M: Practical management of pulmonary arterial hypertension in the intensive care unit; in Humbert M, Lynch JP 3rd (eds): *Pulmonary Hypertension*. New York, Informa Healthcare, 2009, pp 455–461.
- 4 Sztrymf B, Souza R, Bertolotti L, et al: Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286–1293.
- 5 Kurzyrna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, et al: Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 2008;66:1033–1039.
- 6 Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al: Outcomes of hospitalization for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359–367.
- 7 Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al: Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail* 2011;17:533–539.
- 8 Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M: Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:2475–2483.
- 9 Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al: Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1435–1446.
- 10 Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA: Right ventricular function in cardiovascular disease. 2. Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–1731.
- 11 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
- 12 Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003773.
- 13 Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793–805.
- 14 Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379–385.
- 15 Carl DE, Grossman C, Behnke M, Sessler CN, Gehr TW: Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodial Int* 2010;14:11–17.
- 16 Shingarev R, Wille K, Tolwani A: Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial* 2011;24:164–168.
- 17 Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al: Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915–919.
- 18 Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, et al: Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010;38:261–275.
- 19 Dennen P, Douglas IS, Anderson R: Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010;38:261–275.
- 20 Pedemonte VO, Aránguiz Santander E, Torres HH, et al: Right ventricular assistance with a centrifugal pump: report of two cases. *Rev Med Chil* 2008;136:359–366.
- 21 Gregoric ID, Chandra D, Myers TJ, Scheinin SA, Loyalka P, Kar B: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to emergency heart-lung transplantation in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:466–468.
- 22 Hoeper MM, Granton J: ICU management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1114–1124.
- 23 Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, et al: Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. *BMC Nephrol* 2011;12:15.
- 24 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104–1118.
- 25 Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al: Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–284.
- 26 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.

Conclusions et perspectives

Les données épidémiologiques récentes établissent que de nombreux patients porteurs d'HTAP présentent des épisodes d'aggravation aiguë de leur handicap fonctionnel. Ces épisodes sont liés à des affections intercurrentes qui ne sont que rarement totalement indépendantes de leur pathologie de fond [33]. Dans ce contexte, le recours à la réanimation est fréquent et motivé par la sévérité de la dysfonction cardiaque et de ses conséquences systémiques [62]. L'ensemble des données réunies dans ce travail converge vers une meilleure compréhension de ces épisodes, dont la prise en charge n'est pas consensuelle car ne reposant pas toujours sur des éléments factuels. Cela est en grande partie liée à la complexité de la physiologie de ces épisodes, se situant au carrefour de l'interaction de la circulation pulmonaire avec le ventricule droit, et des conséquences sur les autres organes de la défaillance circulatoire globale qui en est issue. Les options thérapeutiques reposent par conséquent sur des compromis prenant en compte l'ensemble de ces éléments.

Un autre enjeu majeur est le monitoring de ces patients. La meilleure caractérisation hémodynamique des patients à l'état stable repose sur le cathétérisme cardiaque droit. La seule étude ayant inclus ce type de monitoring dans les éléments pronostiques, n'en retrouve aucun gain [43]. Ces résultats négatifs font écho aux données préalablement retrouvées dans le sepsis dans une population de réanimation générale [95]. Par ailleurs, les risques infectieux et rythmiques inhérents à ce type de monitoring sont très importants, même si leur incidence précise est mal connue [72, 73].

Les résultats de cette thèse visent donc à établir des éléments pronostiques fiables, dans le cadre d'une prise en charge standardisée.

Dans la première partie, une étude observationnelle prospective a été réalisée. L'objectif principal était de tester la valeur pronostique de variables cliniques et biologiques simples issues de la pratique courante. Les conclusions de cette première partie semblent intéressantes

à plusieurs titres. Nous avons déterminé la mortalité des patients les plus sévères recevant des inotropes et/ou des amines pressives. Nous avons également observé que la survie à moyen terme était altérée par ces épisodes. Les variables ayant une valeur pronostique sont simples, facilement reproductibles et notre méthodologie nous a permis d'apprécier l'intérêt de l'aspect dynamique de leur évaluation.

Dans la seconde partie, nous avons mis à profit les données physiologiques et les études récentes d'imagerie par échocardiographie et IRM pour tester la valeur d'un outil original : la tonométrie d'aplanation. Les conclusions principales de cette étude soulignent l'intérêt potentiel du monitoring des conditions de fonctionnement du ventricule gauche. En effet, un grand nombre des conséquences systémiques dans le contexte de l'insuffisance cardiaque droite chez les patients porteurs d'HTAP sont liés au bas débit cardiaque, fruit des contraintes importantes appliquées au VG. Cela souligne l'intérêt de développer une surveillance ciblée à ce niveau, par une mesure reproductible et facile à mettre en œuvre au quotidien. La méthodologie de cette partie nous a également permis de valider prospectivement sur une nouvelle cohorte de patients les données issues de la partie précédente.

Dans un troisième temps, l'évidence de l'importance de la dysfonction rénale et le manque de données sur l'usage de l'épuration extra rénale dans la littérature nous ont incité à réaliser une étude. Malgré sa méthodologie rétrospective sur plusieurs années, cette étude nous a montré les risques immédiats liés à ce type de procédure, ainsi que la signification pronostique à moyen terme dont elle est le vecteur. Elle nous aide à mieux replacer cet outil et ses modalités d'usage dans ce contexte très spécifique.

Les conclusions de ces travaux présentent des limites qui soulignent l'importance d'investigations supplémentaires. En effet, plusieurs variables ont été testées, mais leur utilité en pratique clinique reste à démontrer. Cela ne sera possible que par la réalisation d'études supplémentaires, expérimentales et prospectives cliniques. Ces études devront s'attacher à tester différentes thérapeutiques et/ou méthodes de monitoring. Ces travaux permettraient de guider les praticiens dans leur thérapeutique au quotidien, notamment dans la nature et la posologie des médicaments à administrer.

Enfin, des données supplémentaires pourraient permettre de valider des signaux indiquant de façon précoce l'évolution défavorable de certains patients, malgré les moyens thérapeutiques engagés, et de décider du moment le plus propice à la mise en place de méthodes thérapeutiques innovantes et exceptionnelles comme l'assistance circulatoire et/ou la transplantation urgente chez les patients éligibles.

Références

1. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT).: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary Arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J respir Crit Care Med* 2006 ;173 :1023-30
4. Sztrymf B, Yaici A, Girerd, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007 ;74 :123-32
5. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcome of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ;177 :1377-83
6. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong DV, Mc Laughlin VV, Jessup M, Grizzle WE, Aldred MA, Cool CD, Tudor RM. Modern Age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit care Med* 2012;186:261-72
7. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001 ;120 :1562-9
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9
9. Mc Laughlin VV, Mc Goon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006 ;114 :1417-31
10. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxan and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5
11. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32
12. Mc Lean MR, herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation : receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000 ;131 :161-8
13. Liu Y, Tian HY, Yan XL, Fan FL, Wang WP, Han JL, Zhang JB, Ma Q, Meng Y, Wei F. Serotonin inhibits apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cell by pERK1/2 and PDK through 5-HT1B receptors and 5-HT transporters. *Cardiovascular Pathol*. 2013 April 16. Epub ahead of print
14. Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetite-suppressant

- drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996 ;335:609-16
15. Tuder RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Cool CD, Bishop AE, Geraci M, Semenza GL, Yacoub M, Polak JM, Voelkel NF. Expression of angiogenesis molecules in plexiform lesions in severe primary pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J pathol* 2001;195:367-74
 16. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A, Lai YJ, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811-21
 17. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ. Dysfunctionnal voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-6
 18. Duong-Quy S, Riviere S, Duong Ngo C , Le-Dong NN, Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. Hypertension pulmonaire : de la physiopathologie moléculaire aux anomalies hémodynamiques. *Rev Mal Respir* 2012 ;29:956-70
 19. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional Class Improvement and Three-Year Survival Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013 Feb 21. Epub Ahead of print
 20. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482–1489
 21. Humbert M ; Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-36
 22. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;34:296-301
 23. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000 : 342 : 1866-70
 24. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 800-4
 25. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst R, Black C, Galie N et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 244-9
 26. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. *Circulation* 2008 ;117 :3010-9
 27. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57

28. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009 ;119 :2894-903
29. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, Santos LE, Córdova J, del Valle K, Rodríguez A, Pulido T. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011 ;38 :1343-8
30. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004 ;23 :637-48
31. Hooper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J respir Crit Care Med* 2011 ;184 :1114-24
32. Lordan JL, Corris PA. Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:441-54
33. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, Newman J, Bair N, Heresi GA, Dweik RA. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J respir crit Care Med* 2013 ; Epub ahead of print
34. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1438-48
35. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure. Cellular and molecular mechanisms of right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009 ;135 :794-804
36. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, et al. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. *Cardiovasc Res* 1994; 28:1581–1585
37. Herron TJ, McDonald KS. Small amounts of α -myosin heavy chain isoform expression significantly increase power output of rat cardiac myocyte fragments. *Circ Res* 2002; 90:1150– 1152
38. de Man FS, Handoko ML, Guignabert C, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ;187 :14-19
39. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115:500–508
40. Pia L, Marsboom G, Archer SL. Mitochondrial metabolic adaptation in right ventricular hypertrophy and failure. *J Mol Med* 2010 ;88 :1011-20
41. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease Part II. Pathophysiology, clinical importance and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008 ;117 :1717-31
42. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, Burakowski J, Szturmowicz M, Wawrzyńska L, Torbicki A. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 2008; 66(10): 1033–1039
43. Huynh TN, Weigt SS, Sugar CA, Shapiro S, Kleerup EC. Prognostic factors and outcomes of patients with pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2012 ;27:739.e7-13
44. Sztrymf B, Bertoletti L, Souza R, Hamid AM, Jaïs X, Sitbon O, Price L, Barake R, Simonneau G, Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010 ; 35 :1286-93

45. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167:2300-5
46. Mercat A, Diehl JL, Meyer G. Hemodynamic effect of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540–544
47. Ozier Y, Dubourg O, Fargot JC. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1984;10:91-97
48. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9
49. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72
50. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2546-52
51. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, Naeije R. Single beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1625-30
52. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, Naeije R, Brimiouille S. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure-load induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035-40
53. Kerbaul F, Rondelet P, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, Brimiouille S. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006;34:2814-9
54. Revermann M, Schloss M, Mieth A, Babelova A, Schröder K, Neofitidou S, Buerkl J, Kirschning T, Schermuly RT, Hofstetter C, Brandes RP. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med* 2011;37:1368-77
55. Price LC, Forrest P, Sodhi V, Adamson DL, Nelson-Piercy C, Lucey M, Howard LS. Use of vasopressin after Caesarean section in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Br J Anaesth.* 2007;99:552-5
56. Braun EB, Palin CA, Hogue CW. Vasopressin during spinal anesthesia in a patient with primary pulmonary hypertension treated with intravenous epoprostenol. *Anesth Analg.* 2004;99:36-7
57. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley G. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 2001;15:329-43
58. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure : from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004 ;30 :185-96
59. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, Houston T, Lechtzin N, Chami H, Girgis RE, Hassoun PM. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38(2):359-67
60. Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, de Jesus Perez V, Skhiri M, Vagelos R, Schnittger I, Denault AY, Rosenthal DN, Doyle RL, Zamanian RT. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2011 ;4(6):692-9

61. Galie N, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S1–S90
62. Sztrymf B, Humbert M. Practical management of pulmonary arterial hypertension in the intensive care unit. In M Humbert, JP Lynch III, editors. *Pulmonary hypertension*. Informa Healthcare USA, New York 2009: 455-61
63. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Cardiac Fail* 2010;16:250-9
64. Kelly RP, Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke MF. Non-invasive determination of age-related changes in human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652—9
65. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, et al. Nitroglycerine has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990;11:138—44
66. Miyashita H. Clinical assessment of central blood pressure. *Curr Hypertens Rev* 2012 ;8 :80-90
67. Chemla D, Lamia B. Monitoring hémodynamique non invasif en réanimation : intérêt potentiel de la tonométrie artérielle. *Réanimation* 2009 ;18 :197-200
68. Chen CH, Nevo E, Fetcs B, Pak PH, Yin FL, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-36
69. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003;41:1016—20
70. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2008;20: 275—81
71. Hope SA, Meredith IT, Tay D, Cameron JD. “Generalizability” of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. *J Hypertens* 2007;25: 1812—20
72. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation*. 2006;113:1213–1225
73. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;15:1865–1871
74. Stevens GR, Fida N, Sanz J. Computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;5:161-71
75. Van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):2511-9
76. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):750-7
77. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind,

- placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378(9792):676-83
78. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378(9792):667-75
 79. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome : refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008 ;34 :957-62
 80. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13: 599e608
 81. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987e96
 82. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365e70
 83. Chertow GM, Palevsky PM, Greene T. Studying the prevention of acute kidney injury: lessons from an 18th-century mathematician. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1124e7
 84. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8: 136e41
 85. Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999 ;341: 577–585
 86. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;117:2475-83
 87. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31
 88. Haddad F, Fuh E, Peterson T, Skhiri M, Kudelko KT, De Jesus Perez V, Winkelmayr WC, Doyle RL, Chertow GM, Zamanian RT. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Cardiac Fail* 2011;7:533-9
 89. Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18: 2028–2031, 2007
 90. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-169
 91. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med*. 2008; 36:S204-S211
 92. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:2037-50
 93. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, Schwab K, Meldrum DR. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 56:1435-46
 94. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130

95. Reade MC, Angus DC. PAC-Man: game over for the pulmonary artery catheter? Crit Care 2006;10: 303

Annexes

33

Practical Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Intensive Care Unit

BENJAMIN SZTRYMF and MARC HUMBERT

Université Paris Sud 11, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, UPRES EA 2705, Hôpital Antoine Bécclère, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Clamart, France

I. Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by progressive remodeling of small pulmonary arteries leading to elevated pulmonary vascular resistance and right-heart failure. PAH patients may suffer from acute right-heart failure requiring management in the intensive care unit (ICU). These episodes of decompensated right ventricular failure necessitate close monitoring, and specialized management may include high-dose intravenous diuretics, as well as inotropic and vasoconstrictive drugs. Many studies have evaluated acute right-heart failure in the absence of preexisting pulmonary hypertension (mainly acute pulmonary embolism), and guidelines are available in this setting. By contrast, very few studies have investigated acute heart failure in PAH patients. Despite the apparent similarities with other causes of acute right-heart failure, the physiological mechanisms might be different in PAH, because of previous adaptation of the right ventricle to chronic elevation of pulmonary vascular resistance and that of the left ventricle to dilated and hypokinetic right ventricle. In the absence of comprehensive studies in PAH, precise therapeutic end points remain elusive. This chapter will focus on practical management and predictors of outcome of acute worsening of PAH.

II. Management in the ICU

In the absence of validated guidelines, the management decompensated right ventricular failure in patients with preexisting pulmonary hypertension can follow the following steps.

A. Identification and Treatment of a Possible Cause of the Acute Episode

Chronic diseases are characterized by a delicate balance between persistent functional impairment and adaptation factors. In most chronic diseases, identification of a triggering factor of an exacerbation is one of the mainstays of the therapeutic strategy. This is especially true when considering rapidly corrected triggering factors, such as fluid

retention in left-heart disease. However, some triggers such as sepsis may induce major pathophysiological changes that cannot be corrected rapidly. Indeed, severe sepsis has been proven to alter myocardial function affecting both ventricles (1,2).

Few data exist on triggers of acute worsening of PAH. Recently, analysis of a retrospective cohort of PAH patients displaying decompensated right ventricular failure indicated that mortality was higher in case of an infectious cause as compared with what was observed in patients with other causes of worsening or without recognized triggering factors (3). Our recent experience is broadly similar, with sepsis being associated with more severe evolution despite adapted antibiotic therapy and management, suggesting poorer prognosis (4). Besides infections that are the most common causes of severe heart failure in PAH patients, arrhythmias are frequently involved, supporting the concept that maintenance of sinus rhythm is of crucial importance to avoid arrhythmias-induced decrease of cardiac output. In addition, PAH patients should be treated with anticoagulants to prevent venous thromboembolic disease, which may be the cause of acute heart failure in patients with preexisting pulmonary hypertension. Of note, acute pulmonary embolism is a relatively common mode of revelation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): it is widely accepted that one must suspect a diagnosis of CTEPH when estimated mean pulmonary artery pressure exceeds 40 mmHg at the time of acute pulmonary embolism in a patient without known preexisting chronic heart or lung disease. In PAH patients treated with intravenous epoprostenol, central line infection and pump failure are major causes of decompensated right ventricular failure. A rare cause of worsening, which should always be suggested in these patients, remains epoprostenol-induced pulmonary edema in patients with pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomas (see chap. 17).

B. Right Ventricular Preload Balance

Fluid retention is a common feature of right-heart failure. However, little clinical evidence is available regarding the preload balance, even in cases of acute right-heart failure without preexisting right-heart illness (5,6). The aim of preload balance is to avoid volume overload on a failing right ventricle, which could lead to distension and ischemia of the right-heart chambers and to decreased cardiac output, at least in part due to the ventricles' interdependence (7). Intravenous diuretics and even hemofiltration have been helpful in the setting of right-heart failure in PAH patients. In our practice, basic management of acute heart failure of PAH patients usually includes high doses of intravenous furosemide in ICU, together with continuous intravenous dobutamine and/or norepinephrine if needed (see the following text).

C. Right Ventricular Afterload Reduction

The relevance of urgent initiation of PAH specific therapy in patients hospitalized in ICU for acute right-heart failure remains a matter of debate. Indeed, these agents are not considered as emergency medications, because they presumably act, at least in part, through long-term antiproliferative and vasodilatory properties (8). Furthermore, there is concern about possible systemic hypotensive effects in unstable patients with heart failure, low cardiac output, and hypotension. Nevertheless, recent experience has emphasized the safety and efficacy of vasodilator therapy in some patients (9–11). In our

practice, the use of continuous inhaled nitric oxide (10 ppm) has been useful and safe in a series of PAH patients with decompensated right-heart failure. Indeed, this agent is a potent pulmonary vasodilator without systemic vasodilatory effects. Nevertheless, one must state that there is no randomized controlled study of this agent in decompensated PAH. One case report has suggested that inhaled iloprost might be safe and useful in the setting of acute circulatory shock due to PAH (12). It has also been used in a cohort of patients as a bridge to atrial septostomy (13). In addition, successful use of inhaled milrinone has been reported in acute PAH worsening of unknown origin (14). In our practice, some PAH patients experiencing acutely decompensated right ventricular failure have been treated with continuous intravenous epoprostenol and/or oral bosentan on the top of other supportive measures (oxygen, diuretics, dobutamine, and/or norepinephrine). No side effects, such as systemic hypotension, have been recorded in such patients managed carefully in the ICU. Of note, this therapeutic strategy proposed in the most severe cases allowed some dramatic improvement and could be used as a bridge to lung transplantation for some patients (Sztrymf et al., unpublished). In summary, there is an urgent need for compiling more data to firmly conclude on the role of these specific therapies in acute worsening of PAH. While there are safety concerns about the use of vasodilators in such cases, the reduction of right ventricular afterload might be one key of therapeutic success. Lastly, right ventricular assistance device, in case of refractory heart failure, could be an interesting rescue therapy in this difficult-to-manage PAH population (see the following text) (15).

D. Right Ventricular Contractility Optimization

Inotropic and/or vasoconstrictive agents are of major interest in case of severe hemodynamic impairment. The main goals of such treatments are to enhance cardiac output without increasing pulmonary vascular resistance or decreasing systemic arterial pressure. There is no systematic clinical study of these agents in PAH patients with decompensated right ventricular failure. However, they are widely used in acute heart failure complicating the course of PAH, and data are now available. Dobutamine is a treatment of choice for the management of right-heart failure in PAH. This inotropic agent improves right ventricle–pulmonary artery coupling by increasing cardiac output and decreasing pulmonary vascular resistance at doses not exceeding 5 µg/kg/min (16). In theory, higher doses may induce systemic hypotension by peripheral β-adrenoreceptors stimulation. In our clinical practice, dobutamine at a dose ranging from 2.5 to 15 µg/kg/min has been helpful in the management of acute worsening of PAH, the higher doses often necessitating vasoconstrictive comedication such as norepinephrine. Dopamine has been proven to increase cardiac output and systemic pressure in acute pulmonary embolism (17). However, there is less experience with dopamine than with dobutamine in PAH, at least in part because tachycardia and arrhythmia are the main side effects of this drug, raising concern about its benefit:risk ratio in this indication. Norepinephrine also improves right ventricle–pulmonary artery coupling (16). There is consistent experimental information on the beneficial effects of norepinephrine on coronary artery blood flow and right ventricular performance (18). By contrast, one must bear in mind that the potent vasoconstrictive properties of this drug may be deleterious in patients with severe Raynaud’s phenomenon, mainly in scleroderma-associated PAH. Norepinephrine has been studied in a cohort of pulmonary hypertensive patients

experiencing anesthesia-induced systemic hypotension (19). In this setting, different from decompensated PAH, it induced an increase in systemic pressure but no change in pulmonary vascular resistance or cardiac output. In our practice, norepinephrine is a drug of choice in acute right-heart failure and persistent hypotension despite dobutamine therapy.

There are no available data to support the use of epinephrine in PAH patients. Phenylephrine and vasopressin have been shown to have potential paradoxical effects, with increase in pulmonary vascular resistance and decrease in cardiac output (20,21). Right ventricular assistance device, in case of severe refractory heart failure, seems to be a promising rescue therapy, especially in patients who are listed for urgent lung or heart-lung transplantation (15). The precise role of this device in the therapeutic algorithm has to be further investigated.

E. Other Therapies

Oxygen therapy is recommended in decompensated PAH patients who are usually characterized by significant hypoxemia and low mixed venous oxygen saturation, which may be aggravated by the possible opening of a patent foramen ovale. When considered in PAH patients, intubation and mechanical ventilation are always a matter of concern because of the risks of hemodynamic life-threatening worsening already documented in other types of right ventricular failure.

III. Prognostic Markers in ICU

A. Circulating Biomarkers

Serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) are associated with long-term outcome in PAH (22,23). The prognostic value of these biomarkers has also been demonstrated in acute pulmonary embolism, a model of acute right ventricular pressure overload (24,25). BNP is secreted by cardiac ventricles through a constitutive pathway and is increased according to the degree of myocardial stretch, damage, and ischemia. An experimental study has indicated an increase in BNP mRNA expression as soon as the first day after main pulmonary artery coarctation in rats (26). Recent data suggest that BNP and NT-pro-BNP levels are reliable prognostic markers in acute worsening of PAH (3,4). Of note, the evolution of these biomarkers (when monitored daily for instance) may be a predictor of outcome in ICU (4). Troponin has been shown to be associated with prognosis in PAH when evaluated in stable patients (27). Short-term evolution and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism are also associated with elevated serum level of troponin (28,29). Nevertheless, recent data do not plead in favor of a statistical link with survival in acutely worsened PAH, mainly because this biomarker is not commonly elevated in PAH, raising the issue of its sensitivity in severe PAH (3,4). Elevated C-reactive protein (CRP) plasma levels may be indicative of an infectious background in PAH patients displaying acute heart failure. In our experience, high CRP and BNP levels are indeed predictors of poor prognosis in acute worsening of PAH (4).

Renal impairment and water regulation imbalance have been extensively studied in left ventricular failure (30). By contrast, no study has addressed this question in acute

right-heart failure complicating the course of PAH. However, recent data suggest that cardiac output and right atrial pressure in pulmonary hypertension might be part of a complex pathophysiological network including renin-angiotensin-aldosterone, natriuretic peptides, vasopressin, and sympathetic nervous system, resulting in metabolic abnormalities (31). In left-heart disease, data suggest that these abnormalities are associated to survival (32). In stable PAH patients, hyponatremia is predictive of survival (33). Recent preliminary data also suggest a link between survival and daily evolution of serum sodium level when monitored in the ICU (persistent hyponatremia being associated with increased mortality) (4). A recent study also provides evidence that serum creatinine was associated with survival in patients with stable PAH (34). Similarly, a link has been shown between serum creatinine levels and outcome of PAH patients in the ICU (4). These preliminary results have to be confirmed in a larger prospective cohort of PAH patients.

B. Echocardiographic Parameters

Several echocardiography measurements such as tricuspid annular displacement (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) or pericardial effusion have been correlated with right ventricular function and mortality in stable PAH patients (35). Whether these parameters are also relevant in acute worsening of PAH has to be further investigated. If validated, these parameters might allow a noninvasive monitoring of right ventricular function and could be helpful to guide management.

In conclusion, management of PAH patients in ICU remains a poorly studied but important area of care for this devastating condition. As in other chronic illnesses, triggers such as sepsis may destabilize the fragile balance between disease and adaptation factors. There is an urgent need for more data on this subgroup of PAH patients to better manage these acute life-threatening episodes.

References

1. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1599–1608.
2. Parker MM, McCarthy KE, Oqnbene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126–131.
3. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Polska* 2008; 66:1033–1039.
4. Sztrymf B, Bertolotti L, Hamid AM, et al. Survival and prognostic factors of acute exacerbations of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30 (suppl 51):342.
5. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effect of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540–544.
6. Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC, et al. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1984; 10:91–97.
7. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117:1717–1731.

8. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425–1436.
9. Bender KA, Alexander JA, Enos JM, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with hypoxemia and pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1997; 6:127–131.
10. Rex S, Schaelte G, Metzelder S, et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:65–72.
11. De Santo LS, Mastroianni C, Romano G, et al. Role of sildenafil in acute post-transplant right ventricular dysfunction: successful experience in 13 consecutive patients. *Transplant Proc* 2008; 40:2015–2018.
12. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med* 1998; 631–634.
13. Kurzyna M, Dąbrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131:977–983.
14. Buckley MS, Feldman JP. Nebulized milrinone use in a pulmonary hypertensive crisis. *Pharmacotherapy* 2007; 1763–1766.
15. Kindo M, Radovancevic B, Gregoric ID, et al. Biventricular support with the Jarvik 2000 ventricular assist device in a calf model of pulmonary hypertension. *ASAIO J* 2004; 50:444–450.
16. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure-load induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1035–1040.
17. Layish DT, Tapon VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111:218–224.
18. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, et al. Right ventricular failure, from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30:185–196.
19. Kwak YL, Lee CS, Park YH, et al. The effect of phenylephrine and norepinephrine in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesia* 2002; 57:9–14.
20. Rich S, Gubin S, Hart K. The effects of phenylephrine on right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 1990; 98:1102–1106.
21. Leather HA, Segers P, Berends N, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; 30:2548–2552.
22. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:865–870.
23. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1313–1321.
24. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2545–2547.
25. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97:1386–1390.
26. Adachi S, Ito H, Ohta Y, et al. Distribution of mRNAs natriuretic peptides in right ventricular hypertrophy after pulmonary arterial banding. *Am J Physiol* 1995; 268:H162–H169.
27. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844–848.
28. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1632–1636.
29. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145:821–825.
30. Schrier RW. Water and sodium retention in oedematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119:S47–S53.

31. Damman K, Navis G, Smilde T, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:872–878.
32. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium and outcome in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28:980–988.
33. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1364–1369.
34. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., et al. Effects of oral Tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297:1319–1331.
35. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034–1041.