



**HAL**  
open science

# Thérapies avancée de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales

Sébastien Hascoët

► **To cite this version:**

Sébastien Hascoët. Thérapies avancée de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASQ010 . tel-03162846

**HAL Id: tel-03162846**

**<https://theses.hal.science/tel-03162846>**

Submitted on 8 Mar 2021

**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.

Thérapies Avancées de l'Hypertension  
Artérielle Pulmonaire Associée aux  
Cardiopathies Congénitales

**Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay**

École doctorale n°569 Innovation thérapeutique :  
du fondamental à l'appliqué (ITFA)

Spécialité de doctorat : Physiologie, physiopathologie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, Inserm, Hypertension pulmonaire :  
physiopathologie et innovation thérapeutique,  
92350, le Plessis Robinson, France  
Réfèrent : Faculté de pharmacie

**Thèse présentée et soutenue au Kremlin-Bicêtre,  
le 28 octobre 2020, par**

**Sébastien HASCOËT**

**Composition du Jury**

**Anh-Tuan DINH XUAN**

PU-PH, Hôpital Cochin, Université de Paris

Président

**Claire BOULETI**

PU-PH, CHU Poitiers, Université de Poitiers

Rapporteur & Examinatrice

**Martine GILARD**

PU-PH, CHU Brest, Université de Bretagne occidentale

Rapporteur & Examinatrice

**Emre BELLI**

Prof. associé, Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris-Saclay

Examineur

**Damien BONNET**

PU-PH, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Université de Paris

Examineur

**Magalie LADOUCEUR**

PH, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université de Paris

Examinatrice

**Marc HUMBERT**

PU-PH, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Saclay

Directeur de thèse

**Elie FADEL**

PU-PH, Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris-Saclay

Co-Directeur de thèse

## **Thérapies Avancées de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire Associée aux Cardiopathies Congénitales**

### **RESUME**

Les cardiopathies congénitales sont les anomalies congénitales les plus fréquentes. Grâce aux progrès dans la prise en charge chirurgicale, environ 90% des enfants atteints vivent désormais jusqu'à l'âge adulte. L'évolution clinique de ces patients peut être marquée par des complications, dont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Celle-ci peut se développer secondairement en cas d'absence ou de retard de prise en charge dans l'enfance ou de lésions résiduelles. L'HTAP est associée à un pronostic altéré, essentiellement par défaillance ventriculaire. L'HTAP chez ces patients se caractérise par la variabilité des aspects hémodynamiques selon les lésions anatomiques sous-jacentes. Sa prise en charge demeure variable, complexe et controversée. La correction de la cardiopathie congénitale prédisposante sous-jacente est recommandée ou contre-indiquée selon la sévérité de l'HTAP. Les traitements spécifiques médicamenteux vasodilatateurs pulmonaires pourraient être bénéfiques dans les atteintes les plus évoluées. Les patients avec atteinte terminale pourraient bénéficier de la transplantation cardio-pulmonaire. L'objectif principal de cette thèse a été d'étudier l'impact hémodynamique et sur le pronostic des différentes approches thérapeutiques avancées actuellement disponibles pour la prise en charge de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales. Ont été étudiés en particulier les traitements médicamenteux spécifiques, la correction du shunt par voie percutanée, l'assistance circulatoire et la transplantation cardio-pulmonaire. Cette thèse a permis de montrer qu'une prise en charge pro-active de l'HTAP chez les patients ayant une cardiopathie congénitale est associée à une amélioration des paramètres hémodynamiques, des paramètres cliniques et par une amélioration du pronostic. Les résultats de cette thèse invitent à poursuivre le recours aux thérapies avancées et leur évaluation afin d'affiner les algorithmes de prise en charge clinique.

### **MOTS-CLES**

Hypertension artérielle pulmonaire, hémodynamique, cardiopathie congénitale, médicament, transplantation

## **Advanced therapy for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases**

### **ABSTRACT**

Congenital heart disease is the most common birth defect. Thanks to advances in surgical management, about 90% of children with congenital heart disease now live to adulthood. Nevertheless, the clinical course of these patients may be marked by complications, including pulmonary arterial hypertension. It may develop secondary to the absence or delay of treatment in childhood or to residual lesions. It is associated with an altered prognosis, primarily due to ventricular failure. Pulmonary arterial hypertension in these patients is characterized by variability in hemodynamic aspects depending on the underlying anatomical lesions. Its management remains variable, complex, and controversial. Correction of underlying predisposing congenital heart disease is recommended or contraindicated depending on the degree of severity of pulmonary arterial hypertension. Specific pulmonary vasodilator drug therapies may be beneficial in more advanced disease. Patients with end stage disease may benefit from cardiopulmonary transplantation. The main objective of this thesis was to study the hemodynamic and prognostic impact of the different advanced therapeutic approaches currently available for the management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Specific drug therapies, percutaneous shunt correction, circulatory support and cardiopulmonary transplant were studied. This thesis has shown that proactive management of pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease is associated with improved hemodynamic parameters, clinical parameters, and improved prognosis. The results of this thesis call for further use and evaluation of advanced therapies to refine clinical management algorithms.

### **KEYWORDS**

Pulmonary arterial hypertension, hemodynamics, congenital heart disease, drug, transplant

## LABORATOIRE D'ACCUEIL

Université Paris-Saclay, Inserm UMR\_S 999, Hypertension pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique, Hôpital Marie Lannelongue, 92350, Le Plessis Robinson, France.

Directeur : Professeur Marc Humbert

<http://www.u999.universite-paris-saclay.fr/fr/>



**Hypertension Pulmonaire  
Physiopathologie & Nouvelles Thérapies**

**université  
PARIS-SACLAY**



GROUPE  
HOSPITALIER  
**PARIS**  
SAINT-JOSEPH

## FINANCEMENT DE LA THESE

Médecin salarié de l'hôpital Marie-Lannelongue, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph

## LIENS D'INTERET

Je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt financier et non financier en rapport avec les travaux exposés dans cette thèse.

## REMERCIEMENTS

**A monsieur Marc Humbert**, je vous remercie de m'avoir dirigé tout au long de cette thèse de doctorat, de votre disponibilité et réactivité pour échanger sur les problématiques rencontrées. Je vous remercie d'avoir apporté votre expertise en pneumologie et en HTAP pour accompagner ce travail. Je vous remercie de m'avoir encouragé à approfondir mes connaissances, développer mes compétences et étudier l'impact des nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales. Je vous remercie ainsi que l'ensemble de l'équipe que vous dirigez pour votre confiance, la qualité et la rigueur de nos échanges sur les aspects cliniques et scientifiques. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur Elie FADEL**, je vous remercie de m'avoir dirigé tout au long de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'avoir apporté votre expertise en chirurgie thoracique et transplantation pour accompagner ce travail. Je vous remercie pour votre enseignement des spécificités de la transplantation cardio-pulmonaire et bipulmonaire chez les patients avec cardiopathie congénitale et HTAP. Je vous remercie pour votre accueil avec beaucoup de simplicité et d'humanité à mon arrivée à l'hôpital Marie-Lannelongue et la confiance accordée depuis. Je vous remercie pour votre rigueur clinique et scientifique et pour cette vision d'excellence pour les soins et la recherche à l'hôpital Marie Lannelongue que vous défendez et qui m'incite chaque jour à être plus performant. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur Anh-Tuan DINH XUAN**, je vous remercie d'avoir accepté d'être président du jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement de la physiologie dont j'ai bénéficié durant mes premières années de médecine à Cochin. Cela m'a encouragé à approfondir mes connaissances dans ce domaine. Etudier les effets de l'altitude sur la physiologie cardio-pulmonaire des biathlètes de l'équipe de France avait été une première approche de recherche scientifique pour le mémoire du certificat de physiologie que vous dirigiez. Les travaux de cette thèse de doctorat s'inscrivent dans cette volonté

d'analyse et de compréhension de la physiopathologie cardio-pulmonaire, appliquée cette fois-ci aux patients avec HTAP et cardiopathie congénitale. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A madame Martine GILARD**, je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur pour le jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'apporter votre expertise en cardiologie et en hémodynamique pour juger ce travail. Je vous remercie aussi pour le soutien constant que vous avez apporté en tant que présidente de la Société Française de Cardiologie, aux projets de recherche des cardiologues en formation. Ceci m'a permis d'initier le projet FRANCISCO portant sur les patients avec communication inter-ventriculaire à haut débit. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A madame Claire BOULETI**, je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur pour le jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'apporter votre expertise en cardiologie et en recherche clinique pour juger ce travail. Je vous remercie pour votre dynamisme scientifique et la qualité de nos échanges lorsque vous présidiez le collège des cardiologues en formation. Je vous remercie pour vos précieux conseils depuis. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur Emre BELLI**, je vous remercie d'avoir accepté d'être examinateur pour le jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'apporter votre expertise en chirurgie des cardiopathies congénitales pour juger ce travail. Je vous remercie pour votre expertise en chirurgie des cardiopathies congénitales qui permet une prise en charge d'excellence des enfants et adultes avec cardiopathies congénitales à l'hôpital Marie Lannelongue. Je vous remercie pour votre confiance et vos exigences clinique, éthique et scientifique quotidiennes qui m'incitent chaque jour à être plus performant. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur Damien BONNET**, je vous remercie d'avoir accepté d'être examinateur pour le jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'apporter votre expertise en cardiologie pédiatrique, dans le domaine de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales et en

recherche clinique pour juger ce travail. Je vous remercie pour votre réactivité et la pertinence de vos relectures des différents travaux de cette thèse auxquels vous avez été associé. Je vous remercie aussi pour votre enseignement lors de mon passage en tant qu'interne à Necker. Votre rigueur scientifique et vos analyses physiopathologiques précises sont un socle de mon parcours de formation. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A madame Magalie LADOUCEUR**, je vous remercie d'avoir accepté d'être examinateur pour le jury de cette thèse de doctorat. Je vous remercie d'avoir apporté votre expertise en cardiologie congénitale adulte pour la réalisation de certains travaux de cette thèse. Je vous remercie pour la qualité et la bienveillance de nos échanges pour nos travaux en commun. Acceptez de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Je souhaite aussi associer à ces remerciements l'ensemble des personnes qui ont contribué aux travaux présentés. Je remercie ainsi (par ordre alphabétique) Pascal Amedro, Myriam Amsallem, Elise Barre, Adeline Basquin, Clément Batteux, Nidhal Ben Moussa, Yvette Bernard, Angèle Boet, Gilles Bossier, Hélène Bouvaist, Philippe Brenot, André Capderou, Sarah Cohen, Claire Dauphin, Alexandra De Lemos, Emmanuelle Fournier, Francois Godard, Pierre Gazengel, Julien Guihaire, Ali Houeijeh, Jurgen Horer, Xavier Iriart, Laurence Iserin, Marc-Antoine Isorni, Xavier Jaïs, Meriem Kara, Clément Karsenty, Virginie Lambert, Lilia Lamrani, Julie Lamy, Daniela Laux, Florence Lecerf, Lauriane Le Gloan, Jérôme Le Pavec, Pierre Mauran, Alia Meliani, Olaf Mercier, Pamela Mocerri, David Montani, Stephane Morrisset, Florence Parent, Jérôme Petit, Margaux Pontailler, Bastien Provost, Adelaide Richard, Jelena Radojevic, Régine Roussin, Laurent Savale, Maëlle Selegny, Olivier Sitbon, Nathalie Souletie, Marine Tortigue, Isabelle Van Aerschot, Mathieu Vergnat, Antoinette Wolfe et Joy Zoghbi.

Enfin je dédie cette thèse à ma femme Julie et à mes deux enfants Robin et Eliot.

## PREAMBULE

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutée des cardiopathies congénitales. La forme caricaturale est le syndrome d'Eisenmenger<sup>1</sup> compliquant par exemple l'évolution d'une communication interventriculaire (CIV) large non opérée. Complication irréversible, l'obturation du shunt était alors plus délétère que bénéfique et a été contre-indiquée. Ces patients cyanosés, symboles d'un échec de prise en charge médicale, étaient aux soins d'une médecine contemplative, avec des ressources thérapeutiques limitées. Le développement de la chirurgie cardiopédiatrique a permis de limiter la survenue de cette complication en obturant précocement le shunt. L'incidence de cette complication a diminué et c'est un des grands succès de la cardiologie pédiatrique.<sup>2,3</sup> Néanmoins l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales peut être observée dans de multiples autres circonstances. L'HTAP peut compliquer l'évolution d'une cardiopathie opérée par exemple. Contrairement à ce qui était pensé initialement, il a été observé des cas de survenue plus tardive de syndromes d'Eisenmenger révélant des communications interatriales (CIA) non diagnostiquées au préalable, probablement favorisés par une susceptibilité génétique, avec des similitudes avec l'HTAP idiopathique.<sup>4,5</sup> De ce fait, il a été tenté d'appliquer les traitements médicamenteux spécifiques (TMS) de l'HTAP apparus ces dernières années aux patients avec HTAP et cardiopathies congénitales. L'intérêt et la balance bénéfice/risque de ces traitements étaient le sujet de débats animés dans la communauté cardiopédiatrique. Par ailleurs, pour les patients avec les formes les plus sévères en insuffisance cardiaque, l'absence de solution thérapeutique et le faible recours à la transplantation cardio-pulmonaire (TCP) dans les cohortes internationales étaient frappants.<sup>6</sup> La TCP pour les patients avec syndrome d'Eisenmenger revêtait en effet une mauvaise réputation du fait des risques péri-opératoires et des complications ultérieures spécifiques alors que l'évolution spontanée était assez imprévisible. « Le remède ne serait-il pas pire que le mal ? » La décision du moment adéquat pour l'inscription sur liste demeure difficile.<sup>7</sup> Evoluer vers une médecine pro-active exige un bon niveau de preuves. Compte tenu de l'hétérogénéité des cardiopathies, des différents phénotypes d'HTAP associée aux cardiopathies congénitales et du nombre limité de patients, ces preuves sont difficiles à apporter.

Etant passionné par la physiologie cardio-vasculaire et par la physiopathologie des cardiopathies congénitales en particulier et ayant été formé à une médecine basée sur les preuves, approfondir ma compréhension de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales était une forte motivation. Etant donné les débats soulevés par les divergences de prise en charge thérapeutique, il paraissait utile pour notre communauté scientifique d'analyser l'impact des traitements avancés proposés (médicamenteux, assistance et transplantation). L'expertise croisée et complémentaire de l'équipe du pôle des cardiopathies congénitales de l'hôpital Marie Lannelongue, centre constitutif M3C des cardiopathies congénitales complexes ; de l'équipe de pneumologie du CHU Kremlin-Bicêtre, centre de référence de l'HTAP ; et de l'équipe de chirurgie thoracique de l'hôpital Marie Lannelongue, centre de référence du traitement chirurgical de l'HTAP et centre de transplantation cardiopulmonaire offraient une expérience très enrichissante à analyser.

Dans un premier travail, sur une base de données de 20 ans de cathétérismes de patients avec HTAP et cardiopathies congénitales, réalisés soigneusement avec une méthodologie reproductible et systématisée, a pu être analysé de façon approfondie l'impact des TMS sur les paramètres hémodynamiques.<sup>8</sup> Dans un deuxième travail, l'analyse des effets du TMS sur le pronostic a pu être élargie à une cohorte nationale multicentrique.<sup>4</sup> Sur l'analyse d'un fait clinique inhabituel, l'usage innovant d'une méthode d'assistance passive a pu être illustré.<sup>9</sup> Enfin l'analyse de l'impact sur le pronostic de la transplantation chez les patients avec HTAP et cardiopathie congénitale a pu être effectuée sur la cohorte de l'hôpital Marie Lannelongue, suivie sur plus de 30 ans.

Parallèlement, des travaux collaboratifs ont pu être menés visant à investiguer l'impact de la grossesse chez les patientes avec HTAP et cardiopathies congénitales, l'apport des nouvelles techniques d'imagerie et l'évolution après occlusion des CIA chez des patients avec HTAP.

Dans une première partie de cette thèse est réalisée une introduction reprenant les différents aspects physiopathologiques, cliniques et de prise en charge de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales. Dans une deuxième partie sont présentés les 4 articles principaux de cette thèse. L'éditorial commentant l'article 1 est retranscrit.<sup>10</sup> Dans une troisième partie est réalisée une synthèse des résultats avec discussion des perspectives. Enfin, les différentes publications et abstracts en relation avec la thématique sont rapportés.

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	1
MOTS-CLES .....	1
ABSTRACT .....	2
KEYWORDS .....	2
LABORATOIRE D'ACCUEIL.....	3
FINANCEMENT DE LA THESE .....	3
LIENS D'INTERET .....	3
REMERCIEMENTS .....	4
PREAMBULE.....	7
TABLE DES MATIERES .....	9
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	14
LISTE DES FIGURES.....	16
<i>INTRODUCTION</i> .....	16
<i>ARTICLE 1</i> .....	17
<i>ARTICLE 2</i> .....	18
<i>FOCUS CIA</i> .....	18
<i>ARTICLE 3</i> .....	19
<i>ARTICLE 4</i> .....	19
LISTE DES TABLEAUX .....	21
<i>INTRODUCTION</i> .....	21
<i>ARTICLE 1</i> .....	21
<i>ARTICLE 2</i> .....	22
<i>ARTICLE 3</i> .....	22
<i>ARTICLE 4</i> .....	22
INTRODUCTION .....	23
<i>Définitions</i> .....	23
<i>Données Epidémiologiques</i> .....	24
<i>Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales</i> 26	
Physiopathologie du développement de l'HTAP dans les cardiopathies avec shunt post-tricuspidé.....	26
Physiopathologie du développement de l'HTAP dans les cardiopathies avec shunt pré-tricuspidé.....	27
<i>Complications de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale</i> .....	29
<i>Classification de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales</i> .....	34

Classification modifiée de Wood basée sur la physiopathologie .....	34
Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS).....	35
Classification physiopathologique.....	36
<i>Situations cliniques et principes de prise en charge</i> .....	38
Suivi .....	40
<i>Considérations spécifiques :</i> .....	40
Syndrome d'Eisenmenger .....	40
HTAP associée à un shunt gauche-droite.....	41
HTAP associée à un petit defect.....	42
HTAP après occlusion du shunt.....	42
<i>Traitement de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales à l'âge adulte</i> .....	42
HTP groupe 2 ou 3 .....	43
HTP de groupe 1 avec shunt gauche-droite opérable. ....	43
HTP de groupe 1 .....	45
OBJECTIFS DE LA THESE.....	51
ARTICLE 1 - Evolution hémodynamique à long terme des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et un traitement médical spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire .....	53
<i>RESUME</i> .....	53
<i>CONTEXTE DE L'ETUDE</i> .....	55
<i>METHODES</i> .....	55
Méthodes statistiques.....	59
<i>RESULTATS</i> .....	63
Population .....	63
<i>DISCUSSION</i> .....	74
Méthodes utilisées pour étudier l'hémodynamique dans le syndrome d'Eisenmenger. 74	
Changements des paramètres hémodynamiques et de la capacité fonctionnelle induits par le TMS.....	75
Association entre les paramètres hémodynamiques et le devenir à long terme.....	77
<i>CONCLUSION</i> .....	78
<i>EDITORIAL - Treatment of pulmonary arterial hypertension in Eisenmenger's Syndrome: practice makes (almost) perfect</i> .....	79
<i>TRANSITION</i> .....	83
ARTICLE 2 - Devenir à long terme des adultes ayant un syndrome d'Eisenmenger traités par des médicaments spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire : Une étude multicentrique française .....	84
<i>RESUME</i> .....	84

<i>CONTEXTE DE L'ETUDE</i> .....	85
<i>MÉTHODES</i> .....	86
Méthodes statistiques.....	87
<i>RÉSULTATS</i> .....	89
Population de l'étude.....	89
Traitement médicamenteux spécifique de l'HTAP.....	92
Événements cliniques majeurs (décès, TCP et TBP).....	96
Risque d'événements cliniques majeurs en fonction de l'âge du patient.....	98
Risque d'événements cliniques majeurs en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP.....	100
Variables associées aux événements cardiaques majeurs.....	101
<i>DISCUSSION</i> .....	103
Relation entre le traitement spécifique vasodilatateur pulmonaire et le pronostic.....	103
Relation entre la localisation anatomique du défaut et le pronostic.....	105
Combinaison des traitements médicamenteux spécifiques vasodilatateurs pulmonaires.....	107
Limitations.....	108
<i>CONCLUSION</i> .....	110
<i>TRANSITION</i> .....	110
FOCUS - Devenir à long terme après fermeture percutanée de CIA chez des patients ayant une HTAP sévère.....	111
<i>CONTEXTE DE L'ETUDE</i> .....	111
<i>METHODES</i> .....	112
<i>RESULTATS</i> .....	112
<i>DISCUSSION</i> .....	114
<i>CONCLUSION</i> .....	115
<i>TRANSITION</i> .....	116
ARTICLE 3 - L'assistance pulmonaire en pont vers le traitement médicamenteux spécifique de l'HTAP chez une adolescente ayant une HTAP associée à un retour veineux pulmonaire anormal partiel.....	117
<i>RESUME</i> .....	117
<i>CAS CLINIQUE</i> .....	117
<i>DISCUSSION</i> .....	120
<i>CONCLUSION</i> .....	121
<i>TRANSITION</i> .....	122

ARTICLE 4 - Transplantation pulmonaire et cœur-poumon pour l'hypertension artérielle pulmonaire avec cardiopathie congénitale : Impact de l'approche thérapeutique actuelle incluant un programme d'allocation prioritaire des greffons.....	123
<i>RESUME</i> .....	123
<i>CONTEXTE DE L'ETUDE</i> .....	124
<i>MÉTHODES</i> .....	125
Schéma d'étude.....	125
Patients.....	126
Analyse statistique.....	128
<i>RÉSULTATS</i> .....	130
Démographie des patients.....	130
Devenir sur liste d'attente de transplantation.....	132
Incidence de la transplantation.....	134
Mortalité sur liste d'attente.....	136
Mortalité précoce après la transplantation.....	137
Devenir à long terme post-transplantation.....	137
<i>DISCUSSION</i> .....	138
<i>CONCLUSION</i> .....	143
FOCUS - Transplantation bipulmonaire associée à une fermeture percutanée d'une communication inter-atriale chez une patiente ayant un syndrome Eisenmenger.....	144
<i>RESUME</i> .....	144
<i>CAS CLINIQUE</i> .....	144
<i>DISCUSSION</i> .....	145
<i>CONCLUSION</i> .....	145
SYNTHESE.....	147
ARTICLES PUBLIES INTEGRES DANS LA THESE PRESENTEE.....	150
<i>Article 1</i> .....	150
Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome.....	150
<i>Article 2</i> .....	164
Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study.....	164
<i>Article 3</i> .....	179
Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return.....	179
ARTICLE EN COURS DE PUBLICATION INTEGRE DANS LA THESE PRESENTEE.....	187
<i>Article 4</i> .....	187

Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension with Congenital Heart Disease: Impact of Current Therapeutic Approach Including a High-Priority Allocation Programme on Outcomes .....	187
Manuscrit soumis à Journal of Heart and Lung Transplantation .....	191
AUTRES PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THEMATIQUE.....	220
Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. ....	220
Heart-lung transplantation: current indications, prognosis, and specific considerations. ....	222
Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. ....	223
Multimodality fusion imaging to guide percutaneous sinus venosus atrial septal defect closure. ....	225
AUTRES ABSTRACTS, POSTERS ET COMMUNICATIONS ORALES EN RAPPORT AVEC LA THEMATIQUE.....	227
Long-term outcome after percutaneous shunt closure of selected patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension .....	227
Combined lung transplantation and percutaneous septal defect closure for end-stage atrial septal defect associated pulmonary arterial hypertension .....	229
Right ventricular remodelling in CHD-PAH patients using 3D speckle tracking.....	231
4D cardiac magnetic resonance flow in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease .....	233
Right ventricle end-systolic remodeling index in patients with atrial septal defect and severe pulmonary arterial hypertension .....	236
Primary Repair of Common Arterial Trunk: Is It Safe After Four Months of Age?.....	237
REFERENCES .....	239

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AP : artère pulmonaire

ARE : antagoniste des récepteurs de l'endothéline

CAP : canal artériel persistant

CIA : communication interatriale

CIV : communication interventriculaire

ECG : électrocardiogramme

GPD : gradient de pression diastolique (défini comme PAPD-POG)

GTP : gradient de pression transpulmonaire (défini comme PAPM-POG)

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

HTP : hypertension pulmonaire

IC : intervalle de confiance

IPDE5 : inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

OS : ostium secundum

PAPD : pression artérielle pulmonaire diastolique

PAPM : pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

PAS : pression artérielle systolique

PCP : pression capillaire pulmonaire

POD : pression dans l'oreillette droite

POG : pression dans l'oreillette gauche

PPma : puissance pulmonaire moyenne absorbée

Qp : débit pulmonaire

Q<sub>pi</sub> : débit pulmonaire indexé à la surface corporelle

Q<sub>s</sub> : débit systémique

Q<sub>si</sub> : débit systémique indexé à la surface corporelle

RVP : résistance vasculaire pulmonaire

RVPAP : retour veineux pulmonaire anormal partiel

RVP<sub>pi</sub> : résistance vasculaire pulmonaire indexée à la surface corporelle

RVS : résistance vasculaire systémique

RVS<sub>i</sub> : résistance vasculaire systémique indexée à la surface corporelle

SaO<sub>2</sub> : saturation en oxygène sur un prélèvement sanguin

SpO<sub>2</sub> : saturation périphérique en oxygène

SU : super-urgence

T6M : test de marche de 6 minutes

TBP : transplantation bi-pulmonaire

TCP : transplantation cardio-pulmonaire

TMS : traitement médical spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire

VCS : veine cave supérieure

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

VO<sub>2</sub> : débit d'oxygène consommé

## LISTE DES FIGURES

### **INTRODUCTION**

**Figure 1** Dans une étude scandinave rétrospective en population, l'incidence du syndrome d'Eisenmenger a diminué de 2.5 par million d'habitants par an en 1977 à 0.2 par million d'habitants par an en 2012. En conséquence, la prévalence a diminué de 24.6 à 11.<sup>9</sup> par million d'habitants.<sup>3</sup> **p25**

**Figure 2** Illustration des phénomènes de remodelage vasculaire pulmonaire conduisant à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire. **p28**

**Figure 3** Impact de l'HTAP sur la mortalité chez les adultes avec cardiopathies congénitales.<sup>21</sup> **p30**

**Figure 4** La médiane d'espérance de vie des patients avec syndromes d'Eisenmenger est réduite d'environ 20 ans par rapport à la population générale et de 40 ans si la cardiopathie congénitale sous jacente est d'anatomie complexe.<sup>28</sup> **p31**

**Figure 5** La médiane d'espérance de vie des patients avec syndrome d'Eisenmenger sans traitement médicamenteux est d'environ 40 ans, stable depuis 20 ans, dans les études de cohorte prenant en compte le biais d'immortalité des patients inclus.<sup>33, 34</sup> **p31**

**Figure 6** Illustration des atteintes multi-organes dans le syndrome d'Eisenmenger secondaires à la cyanose, à l'HTP et à la cardiopathie congénitale. **p32**

**Figure 7** Au sein des sous-groupes de cardiopathies congénitales, le pic de VO<sub>2</sub> est le plus bas chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger (11.5±3.6 ml/min/m<sup>2</sup>) (P<0.001). L'HTP était corrélée au pic de VO<sub>2</sub> en analyse multivariée (r=-0.26).<sup>37</sup> **p33**

**Figure 8** Scores SF-36 (moyenne ± déviation standard selon le statut fonctionnel NYHA chez 208 patients avec HTAP et cardiopathie congénitale. Les scores plus élevés indiquent une

meilleure qualité de vie. Tous les scores SF-36 étaient significativement différents selon le statut NYHA, avant et après ajustement sur le sexe par une analyse de variance.<sup>39</sup> **p33**

**Figure 9** Classification modifiée de Wood de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales, basée sur la physiopathologie. **p34**

**Figure 10** Courbes de survie de Kaplan-Meier chez 192 patients avec HTAP et cardiopathie congénitale, stratifiés selon la classification clinique en 4 groupes : syndrome d'Eisenmenger (ES, groupe A), HTAP avec shunt gauche-droite persistant (PAH-SP, groupe B), HTAP avec petit défaut (PAH-SD, groupe C) et HTAP à shunt fermé (PAH-CD, groupe D). Les estimations de Kaplan-Meier concernant la survie (intervalle de confiance à 95 %) à 20 ans pour les patients avec syndrome d'Eisenmenger, HTAP et shunt gauche-droite persistant et les patients avec HTAP et shunt occlu étaient respectivement de 87 % (77-93 %), 86 % (60-96 %) et 36 % (12-72 %,  $P=0.0001$  par rapport au syndrome d'Eisenmenger ;  $P=0.004$  par rapport à l'HTAP avec shunt gauche droite persistant). La survie à 15 ans pour les patients avec HTAP et petit défaut était de 66 % (16-91 %,  $P=0.015$  par rapport au syndrome d'Eisenmenger ;  $P=0.016$  par rapport aux patients avec HTAP et shunt gauche-droite persistant). La survie des 278 patients atteints d'HTAP idiopathique était moindre que celle des 4 sous-groupes de patients avec HTAP et cardiopathie congénitale.<sup>32</sup> **p37**

## **ARTICLE 1**

**Figure 11** Diagramme polaire permettant de distinguer trois profils de changement hémodynamique dans le temps sous TMS : l'amélioration, définie comme une augmentation significative du  $Q_{pi}$  et/ou une diminution significative du GTP (=TPG), zone verte; la détérioration, définie comme une diminution significative du  $Q_{pi}$  et/ou une augmentation

significative du GTP (TPG), zone rouge ; et la stabilité, définie comme l'absence de changement significatif du Qpi et du GTP (TPG). **p61**

**Figure 12** Changements à court et long terme des paramètres hémodynamiques et fonctionnels après l'instauration ou l'intensification du TMS. **p65**

**Figure 13** Répartition des événements cardiovasculaires majeurs observés chez 23 patients (33.3%). **p70**

**Figure 14** Courbes de Kaplan-Meier des incidences cumulées des événements en fonction des paramètres cliniques et hémodynamiques. **p72**

## **ARTICLE 2**

**Figure 15** Nombre de patients inclus par centre. **p89**

**Figure 16 Distribution** des diagnostics de cardiopathie. **p91**

**Figure 17** Courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier par localisation des défauts et par type de traitement spécifique de l'HTAP avec l'âge comme échelle de temps. **p98**

**Figure 18** Courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier en fonction de la localisation du défaut et du traitement spécifique, avec le temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps. **p100**

## **FOCUS CIA**

**Figure 19** PAPM chez 10 patients ayant eu un cathétérisme de contrôle à distance de la fermeture de CIA en comparaison avec la PAPM initiale. **p113**

**Figure 20** Données comparatives de la RVPI chez huit patients ayant eu cette mesure à distance de la fermeture percutanée de la CIA. **p114**

**ARTICLE 3**

**Figure 21** A-B tomographie cardiaque préopératoire ; C-D le dispositif Novalung® à canules centrale ; E l'angiographie de contrôle de la réparation chirurgicale du RVPAP. **p119**

**ARTICLE 4**

**Figure 22** A Nombre de patients inscrits sur liste de TCP ou TBP à l'hôpital Marie Lannelongue de 1987 à 2019. B Nombre de TCP ou TBP par an. C Nombre de TBP par an D Nombre de TCP par an. **p127**

**Figure 23** Logigramme représentant le devenir des patients avec HTAP et cardiopathie congénitale inscrits sur liste d'attente de transplantation de 1997 à 2016. **p133**

**Figure 24** Incidence cumulée de transplantation selon un modèle de régression de Fine & Gray, avec décès avant la transplantation et retrait de la liste en risques concurrents. A un mois, l'incidence cumulée de transplantation était de 3,5 % [0,0-10,2] dans le groupe pré-SU, de 4,8 % [0,0-14,1] dans le groupe SU- et de 41,2 % [16,8-65,6] dans le groupe SU+. Les chiffres correspondants à un an étaient respectivement de 13,8 % [0,8-26,8], 33,3 % [12,5-54,2] et 58,8 % [34,1-83,5] (test de Gray,  $p < 0,001$ ). **p136**

**Figure 25** Courbes de survie de Kaplan-Meier. Panel A : courbes de survie des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation (n=67), avec le délai depuis l'inscription comme échelle de temps (en mois). La censure à droite a été fixée au moment de la transplantation (n=38), du retrait de la liste (n=5), ou de la fin de la période d'étude (n=1). Panel B : courbes de survie des patients transplantés (n=38), avec le délai depuis la transplantation comme échelle de temps (en années). Panel C : courbe de survie des patients transplantés à la condition d'être vivant 100 jours après la transplantation (n=32), avec le délai depuis la transplantation comme échelle de temps (en années). Panel D : courbes de survie des

patients inscrits sur liste d'attente (n=67), avec le délai depuis l'inscription comme échelle de temps (en années). La censure à droite a été fixée au moment du retrait de la liste (n=5) ou de la fin de la période d'étude (n=1). Les décès avant et après la transplantation ont été pris en compte (approche en intention de traiter). **p138**

**Figure 26** Echocardiographie avant (ABC) puis après transplantation pulmonaire et fermeture CIA (DE). **p146**

**Figure 27** Compression du tronc commun gauche par l'AP droite (scanner (A) ; angiocoronarographie (B)) **p146**

## LISTE DES TABLEAUX

### *INTRODUCTION*

- Tableau 1** Classification OMS de l’HTP.<sup>7</sup> **p35**
- Tableau 2** Classification clinique de l’HTAP associée aux cardiopathies congénitales.<sup>7</sup> **p36**
- Tableau 3** indications de fermeture de shunt inter-atrial dans les recommandations de l’European Society of Cardiology de 2010.<sup>20</sup> **p44**
- Tableau 4** Recommandations ESC/ERS 2015 pour la fermeture du shunt chez les patients ayant une cardiopathie congénitale avec un shunt gauche-droite persistant.<sup>7</sup> **p44**

### *ARTICLE 1*

- Tableau 5** Données démographiques et hémodynamiques de l'ensemble de la population et de deux sous-groupes définis par la localisation du défaut. **p63**
- Tableau 6** Lignes de traitement médical spécifique de l’HTAP lors des cathétérismes. **p64**
- Tableau 7** Changements à court et long terme des paramètres hémodynamiques et fonctionnels après l’instauration ou l’intensification du TMS. **p66**
- Tableau 8** Comparaison des paramètres cliniques et hémodynamiques chez 50 patients stratifiés selon le profil hémodynamique après le premier palier de traitement disponible. **p68**
- Tableau 9** Changements à court et à long terme des paramètres hémodynamiques selon la localisation du défaut. **p69**
- Tableau 10** Analyse bivariée comparant les données des patients avec et sans événements. **p71**

**ARTICLE 2**

**Tableau 11** Données démographiques et cliniques de l'ensemble de la population, divisée en deux sous-groupes selon la position du shunt. **p90**

**Tableau 12** Données démographiques et cliniques comparatives des patients ayant ou non un traitement médical spécifique de l'HTAP lors de la dernière évaluation. **p92**

**Tableau 13** Comparaison des données cliniques des patients en fonction du nombre de TMS de l'HTAP. **p94**

**Tableau 14** Schémas thérapeutiques des patients ayant un TMS de l'HTAP. **p95**

**Tableau 15** Résultats de l'analyse bivariée comparant les données cliniques des patients avec et sans événement clinique majeur au cours du suivi. **p97**

**Tableau 16** Association entre les différentes variables d'intérêts et les événements cardiaques majeurs (décès ou transplantation) en analyse de Cox. **p102**

**ARTICLE 3**

**Tableau 17** Paramètres cliniques, échocardiographiques et hémodynamiques pré et postopératoires. **p120**

**ARTICLE 4**

**Tableau 18** Caractéristiques des patients au moment de l'inscription sur liste de transplantation. **p131**

**Tableau 19** Données péri-opératoires des patients ayant eu une transplantation cardio-pulmonaire (n=28) ou une transplantation bipulmonaire (n=10). **p134**

## INTRODUCTION

### *Définitions*

#### - **Hypertension pulmonaire (HTP)**

L'HTP est définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM) >20 mmHg au repos, mesurée par cathétérisme cardiaque.<sup>11, 12</sup> L'HTP n'est pas synonyme de l'HTAP.

#### - **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

L'HTAP se définit par l'association d'une HTP, d'une élévation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) ( $\geq 3$  Unité Wood (UW)) et d'une pression veineuse pulmonaire dans la norme ( $\leq 15$  mmHg), en l'absence d'autres causes d'HTP comme une maladie respiratoire ou une maladie veineuse thrombo-embolique chronique.<sup>11, 12</sup>

#### - **Gradient moyen de pression transpulmonaire (GTP)**

Le GTP est défini par la différence de pression moyenne entre l'artère pulmonaire (AP) et les veines pulmonaires. En l'absence d'obstacle sur les veines pulmonaires, la pression moyenne veineuse pulmonaire est similaire à la pression moyenne dans l'oreillette gauche (POG).

$$\text{GTP} = \text{PAPM} - \text{POG} \text{ (en mmHg).}$$

#### - **Résistance vasculaire pulmonaire (RVP)**

La RVP exprime la résistance à l'écoulement du sang en tant que liquide visqueux dans la circulation pulmonaire assimilée à un tube. La loi de Poiseuille stipule que le GTP à travers la circulation pulmonaire est égal à la RVP que multiplie le débit cardiaque à travers la circulation pulmonaire ( $Q_p$ ). Le siège de la RVP se situe principalement dans les artérioles pulmonaires.

$$\text{RVP} = \text{GTP} / Q_p \text{ exprimée en Unité Wood} \times \text{m}^2 \text{ (UW} \cdot \text{m}^2)$$

### ***Données Epidémiologiques***

Les cardiopathies congénitales sont les anomalies congénitales les plus fréquentes, affectant environ 0.8 % des nouveau-nés.<sup>13</sup> Les progrès réalisés dans le diagnostic échocardiographique pré-natal et post-natal, l'imagerie multi-modalités, le traitement chirurgical sans, puis avec circulation extracorporelle à partir des années 1950, le cathétérisme interventionnel et la réanimation, ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients et leur espérance de vie. Grâce à ces progrès, le nombre d'enfants ayant une cardiopathie congénitale devenus adultes est passé de 15 % au début des années 60 à plus de 85 % au cours des deux dernières décennies.<sup>14-16</sup>

Néanmoins, malgré ces innovations, de nombreux patients développent des complications, en particulier, des arythmies, de l'insuffisance cardiaque, des thromboses, des endocardites et de l'HTAP.<sup>12, 17-21</sup> Celles-ci peuvent être favorisées par l'absence ou le retard de prise en charge dans l'enfance et par des lésions résiduelles ou évolutives. Les arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires peuvent exposer à un risque de mort subite. Les dispositifs médicaux intracardiaques (sondes de pace-maker, valves ou conduits artificiels) peuvent favoriser un risque d'endocardite. Le développement d'une insuffisance cardiaque ou d'une HTAP sont des complications grévant le pronostic.<sup>17, 21</sup>

La prévalence de l'HTAP chez les patients avec cardiopathies congénitales est difficile à estimer compte tenu du caractère évolutif de l'épidémiologie des cardiopathies congénitales et des différentes formes physiopathologiques. En effet, grâce aux progrès dans le domaine de la cardiologie pédiatrique en termes de dépistage, de diagnostic et de traitement, l'incidence du syndrome d'Eisenmenger a diminué, comme illustré par les données de la cohorte scandinave. L'incidence du syndrome d'Eisenmenger a diminué de 2.5 par million d'habitants par an en 1977 à 0.2 par million d'habitants par an en 2012. En conséquence, la

prévalence a diminué de 24.6 à 11.9 par million d'habitants (Figure 1).<sup>3</sup> Dans la cohorte européenne EuroHeart survey incluant 1877 patients, la prévalence de l'HTAP chez les adultes ayant une cardiopathie congénitale a été mesurée à 28% avec 12% de syndrome d'Eisenmenger.<sup>17</sup> Dans la cohorte hollandaise CONCOR incluant 5970 patients, la prévalence de l'HTAP chez les adultes ayant une cardiopathie congénitale a été mesurée à 4.2%. Parmi les 1824 patients avec shunt (42% de CIV), la prévalence de l'HTAP était de 6.1% avec 58% de syndrome d'Eisenmenger et 3% d'HTAP apparaissant ou persistant après la correction du défaut.<sup>18</sup> La prévalence de l'HTAP chez les adultes nés avec une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite est d'environ 3%. La prévalence augmente avec l'âge, estimée à 2.5% avant 30 ans et 35% chez les patients plus âgés. Dans une étude en population québécoise incluant 38430 adultes avec cardiopathies congénitales, la prévalence de l'HTP en 2005 était de 5.8%.<sup>21</sup> Globalement, à partir de ces données, la prévalence de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales est estimée entre 5 et 10%. La prévalence du syndrome d'Eisenmenger, qui est la forme la plus évoluée de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale, est estimée à 4% dans les centres tertiaires et probablement plus dans les pays émergents.

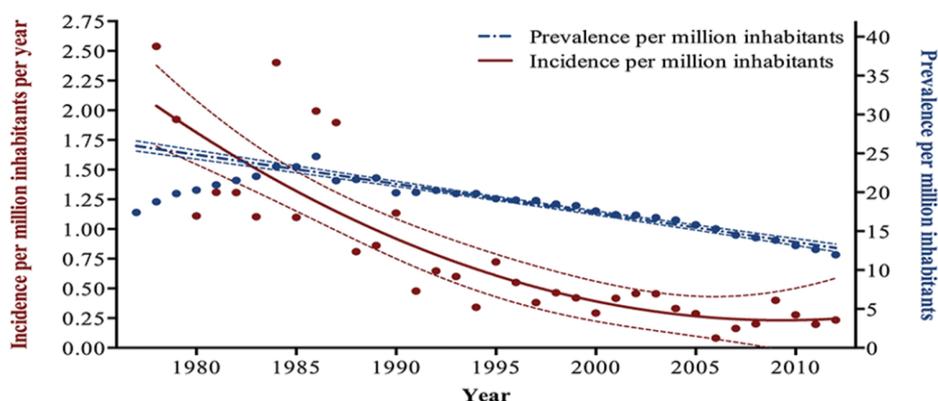


Figure 1 Dans une étude scandinave rétrospective en population, l'incidence du syndrome d'Eisenmenger a diminué de 2.5 par million d'habitants par an en 1977 à 0.2 par million d'habitants par an en 2012. En conséquence, la prévalence a diminué de 24.6 à 11.9 par million d'habitants.<sup>3</sup>

### ***Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales***

En post-natal, passée la phase d'adaptation à la vie extra-utérine, la RVP s'effondre. La circulation pulmonaire est à basse pression. La média des artérioles pulmonaires est fine. Il n'y a normalement pas d'échange de sang entre les cavités cardiaques droites et gauches. Les circulations systémique et pulmonaire sont en série. Le débit pulmonaire ( $Q_p$ ) est égal au débit systémique ( $Q_s$ ). Un shunt résulte de la mise en communication des deux circulations par un défaut anatomique. Les défauts les plus fréquents sont les communications interventriculaires (CIV), les CIA et le canal artériel persistant (CAP). Il existe de nombreuses autres cardiopathies complexes ou associant plusieurs défauts. La localisation anatomique du ou des défauts a un impact physiopathologique. La classification, l'évolution naturelle et l'adaptation ventriculaire à la maladie vasculaire pulmonaire sont influencées par la localisation du défaut.<sup>5, 22</sup>

### **Physiopathologie du développement de l'HTAP dans les cardiopathies avec shunt post-tricuspid**

La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) est habituellement entre 20 et 30 mmHg. Une CIV large égalise les pressions entre les 2 ventricules. La pression artérielle systolique (PAS) demeure stable et régulée pour maintenir une pression de perfusion cérébrale suffisante. De ce fait, une CIV large égalise la PAPS et la PAS à l'origine d'une HTP. Cette surcharge barométrique du lit vasculaire pulmonaire va induire progressivement en quelques mois un remodelage vasculaire pulmonaire. La média des artérioles pulmonaires va s'épaissir pour maintenir une tension pariétale constante (loi de Laplace). Le diamètre des vaisseaux va diminuer par prolifération intimale. A ce stade, ces phénomènes sont encore réversibles si la surcharge barométrique est corrigée. Dans le cas contraire, progressivement,

de la fibrose va se développer dans la paroi des vaisseaux. Certaines artéioles vont s'occlure. Les lésions sont alors irréversibles. Ces modifications histologiques sont à l'origine d'une augmentation de la RVP.<sup>23</sup> La [Figure 2](#) illustre le remodelage vasculaire pulmonaire conduisant à l'élévation de la RVP.

Une CIV est classifiée dans les shunts gauche-droite car le sens du shunt dépend de la balance entre la RVP et la résistance vasculaire systémique (RVS). Le ratio RVP/RVS est habituellement proche de 1/10 à 1/20. De ce fait le shunt à travers une CIV se fait de la circulation systémique vers la circulation pulmonaire avec un hyperdébit pulmonaire et un rapport  $Q_p/Q_s > 1$ . Mais progressivement, l'élévation de la RVP secondaire à l'HTP va diminuer le shunt gauche-droite. Puis le shunt va s'inverser avec  $Q_p/Q_s < 1$ , shunt droite-gauche et cyanose périphérique. Ce phénomène est appelé syndrome d'Eisenmenger.<sup>1</sup> Les shunts post tricuspides (CIV larges, canal atrio-ventriculaire complet, CAP large, tronc artériel commun,...) peuvent générer une HTAP irréversible en quelques mois (6 à 12 mois). La chirurgie correctrice doit donc être réalisée précocement pour prévenir le développement d'un remodelage vasculaire pulmonaire irréversible. Néanmoins, dans certains cas, ce remodelage vasculaire est plus tardif. Ainsi nous avons observé que certains patients avec tronc artériel commun, sélectionnés venant de pays émergents et adressés par des chaînes humanitaires étaient encore opérables malgré une prise en charge tardive.<sup>24, 25</sup>

### **Physiopathologie du développement de l'HTAP dans les cardiopathies avec shunt pré-tricuspidé**

Le sens et le volume du shunt à travers une CIA dépend de la différence de compliance entre les deux ventricules. Une CIA isolée est de ce fait habituellement à l'origine d'un shunt de l'oreillette gauche vers les cavités droites car la compliance du ventricule droit (VD) est

meilleure que celle du ventricule gauche (VG). Une CIA est classifiée dans les shunts gauche-droite avec une surcharge volumique des cavités droites, un hyperdébit pulmonaire et un rapport  $Q_p/Q_s > 1$ . Une CIA large égalise les pressions entre les 2 oreillettes mais n'est pas à l'origine d'une HTP. Néanmoins, l'hyperdébit prolongé dans la circulation pulmonaire induit des forces de cisaillement (« shear stress ») qui peuvent être responsables d'une dysfonction endothéliale progressive. Celle-ci induit une absence de réponse aux médiateurs de la vasodilatation artérielle pulmonaire et une hypertrophie des fibres musculaires lisses avec prolifération intimale. Les lésions observées induisent une élévation de la RVP et sont proches de celles observées chez les patients avec HTAP idiopathique.<sup>26</sup> Les shunts pré-tricuspidés comme la CIA sont beaucoup plus rarement associés à une HTAP. Cette HTAP se développe plus tardivement et semble parfois déclenchée par certains événements comme une grossesse. Une susceptibilité génétique au développement de l'HTAP est évoquée.

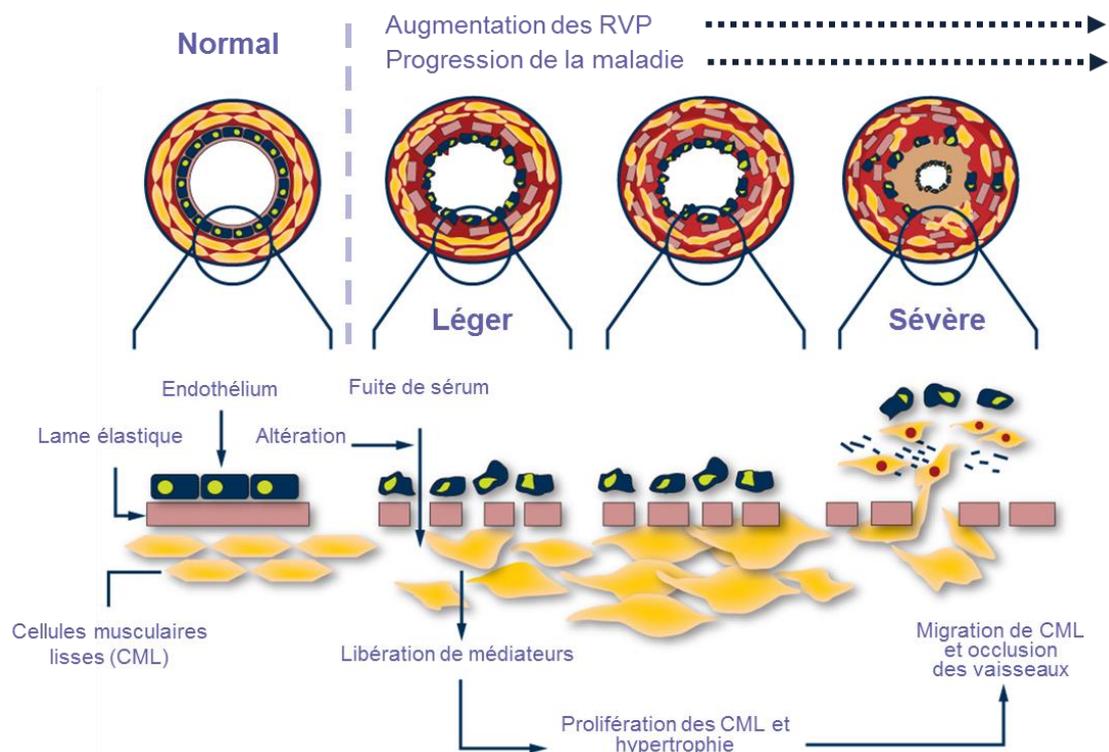


Figure 2 Illustration des phénomènes de remodelage vasculaire pulmonaire conduisant à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire.<sup>27</sup>

D'autres anomalies cardiaques congénitales peuvent générer de l'HTP :

- les cardiopathies malformatives du cœur gauche avec ou sans réparation possible : par exemple, une valvulopathie mitrale (atrésie, rétrécissement) ou aortique. L'HTP est initialement passive puis progressivement parfois se développe une vasculopathie pulmonaire en l'absence de correction de la valvulopathie.

- la tétralogie de Fallot avec atrésie pulmonaire inclue des anomalies de développement de l'arbre artériel pulmonaire. La vascularisation pulmonaire est assurée par des collatérales majeures aorto-pulmonaires en communication ou non avec l'arbre pulmonaire natif. Une pression élevée peut être observée dans ces collatérales qui naissent de l'aorte, qui peut induire une vasculopathie pulmonaire segmentaire dans le territoire vasculaire pulmonaire d'aval (HTAP segmentaire).

- Les interventions thoraciques successives, par thoracotomie et sternotomie associées aux maladies du parenchyme pulmonaire conduisent parfois à une insuffisance respiratoire restrictive et à une HTP par anomalie du système respiratoire (HTP de groupe 3).

- Les anomalies chromosomiques, telles que les trisomies 21, 13 ou 18, souvent associées aux cardiopathies congénitales, peuvent aussi favoriser l'apparition d'une HTAP associée ou non à une cardiopathie.

### ***Complications de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale***

Les patients avec une cardiopathie congénitale et de l'HTAP ont un pronostic altéré en comparaison avec la population générale et avec les patients avec cardiopathie congénitale sans HTAP.<sup>21</sup> La mortalité est multipliée par 2 chez les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales (Figure 3).<sup>21</sup>

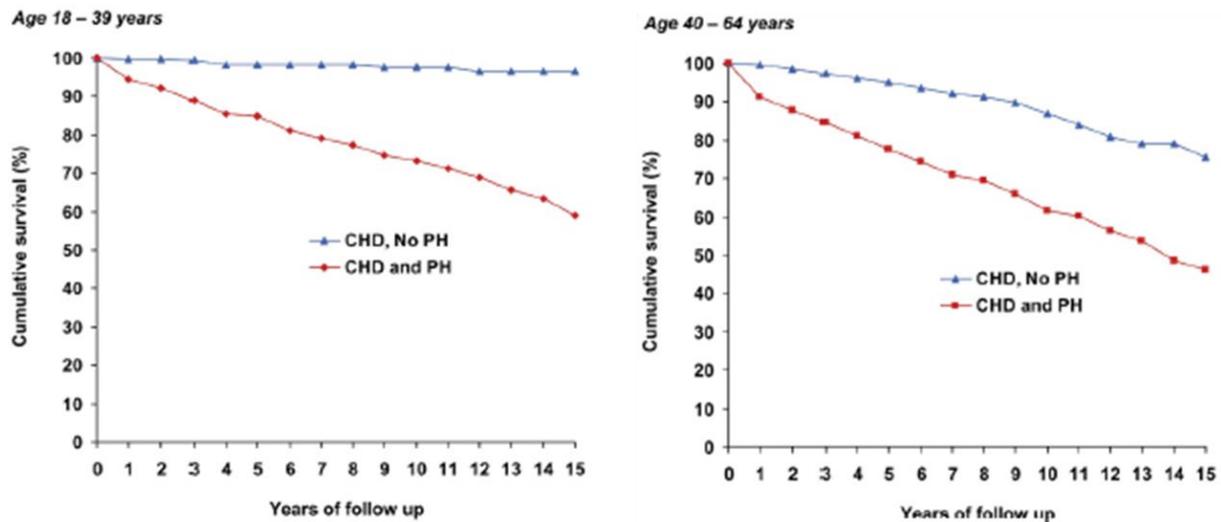


Figure 3 Impact de l'HTAP sur la mortalité chez les adultes avec cardiopathies congénitales.<sup>21</sup>

L'espérance de vie d'un adulte avec syndrome d'Eisenmenger et cardiopathie « simple » est réduite de 20 ans et de 40 ans si la cardiopathie est complexe (Figure 4).<sup>28, 29</sup> L'évolution de la maladie est néanmoins très lente et très variable. La survie médiane dans la cohorte scandinave était de 38,4 ans, avec des taux de survie à 20, 40 et 60 ans de 72,5 %, 48,4 % et 21,3 %, respectivement.<sup>3</sup> Les patients avec syndrome d'Eisenmenger ont une survie meilleure que les patients avec HTAP idiopathique (mais avec un biais d'immortalité dans le groupe syndrome Eisenmenger).<sup>30-32</sup> Lorsque ce biais d'immortalité des patients inclus dans les cohortes est pris en compte par une analyse statistique appropriée, la médiane d'espérance de vie des patients avec syndrome d'Eisenmenger sans traitement médicamenteux est d'environ 40 ans, stable depuis 20 ans (Figure 5).<sup>33, 34</sup>

En revanche le pronostic des patients avec HTAP et une cardiopathie congénitale avec un shunt obturé trop tardivement est le moins bon.<sup>22, 32</sup> Le shunt droite-gauche dans le syndrome d'Eisenmenger permet une diminution de la surcharge barométrique du ventricule droit.

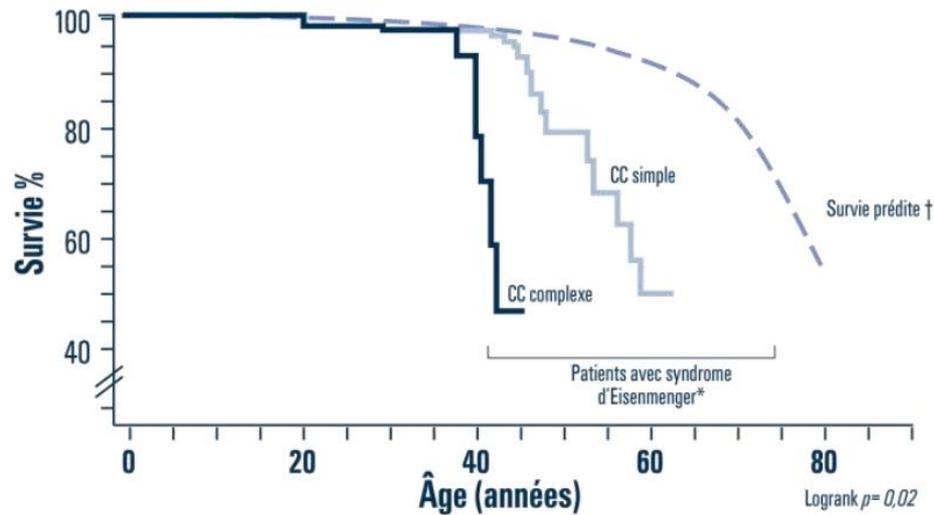


Figure 4 La médiane d'espérance de vie des patients avec syndromes d'Eisenmenger est réduite d'environ 20 ans par rapport à la population générale et de 40 ans si la cardiopathie congénitale sous jacente est d'anatomie complexe.<sup>28</sup>

#### B Studies accounting for immortal time bias

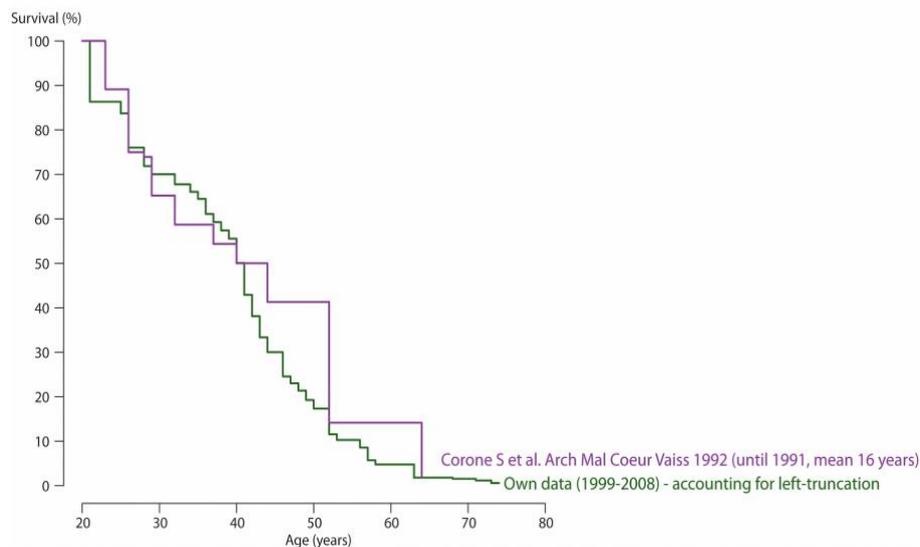


Figure 5 La médiane d'espérance de vie des patients avec syndrome d'Eisenmenger sans traitement médicamenteux est d'environ 40 ans, stable depuis 20 ans, dans les études de cohorte prenant en compte le biais d'immortalité des patients inclus.<sup>33, 34</sup>

La mortalité prématurée des patients avec HTAP et cardiopathie congénitale est secondaire à l'insuffisance cardiaque, aux arythmies, aux hémoptysies, aux complications thrombo-emboliques et aux interventions extra-cardiaques.<sup>17, 18, 21, 35</sup> Dans le syndrome

d'Eisenmenger, la cyanose est à l'origine d'une polyglobulie réactionnelle et d'une atteinte d'organe multisystémique. La polyglobulie peut entraîner un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées et paresthésies. La polyglobulie augmente le risque thrombotique avec accident vasculaire cérébral et thrombose pulmonaire par alluvionnement. L'hypoxémie chronique est à l'origine d'une souffrance viscérale chronique avec hyperuricémie, goutte, insuffisance rénale et immunodépression. Le risque d'infection grave en particulier l'endocardite et l'abcès cérébral est augmenté. Les atteintes multi-organes dans le syndrome d'Eisenmenger secondaires à la cyanose, à l'HTP et à la cardiopathie congénitale sont illustrées dans la Figure 6.<sup>36</sup>

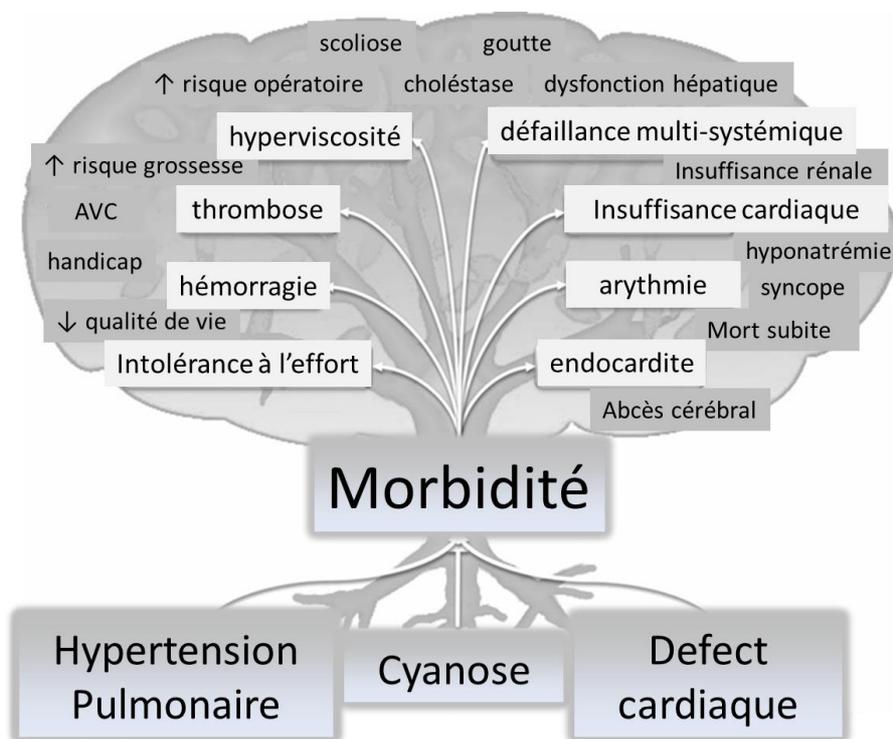


Figure 6 Illustration des atteintes multi-organes dans le syndrome d'Eisenmenger secondaires à la cyanose, à l'HTP et à la cardiopathie congénitale.<sup>36</sup>

L'intolérance à l'effort est nette, en particulier chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger. La baisse de la capacité fonctionnelle est la plus sévère chez ces patients en comparaison avec les autres cardiopathies congénitales (Figure 7).<sup>37</sup>

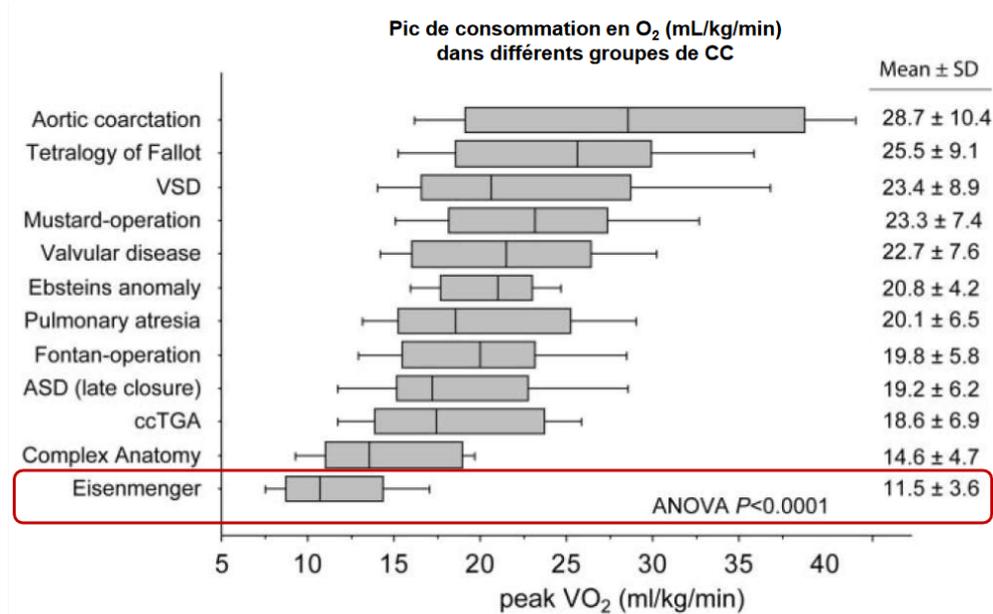


Figure 7 Au sein des sous-groupes de cardiopathies congénitales, le pic de VO<sub>2</sub> est le plus bas chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger ( $11.5 \pm 3.6$  ml/min/m<sup>2</sup>) ( $P < 0.001$ ). L'HTP était corrélée au pic de VO<sub>2</sub> en analyse multivariée ( $r = -0.26$ ).<sup>37</sup>

Du fait de ces complications et de l'intolérance à l'effort, la qualité de vie des patients avec HTAP et cardiopathies congénitales et en particulier les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, est altérée (Figure 8).<sup>38, 39</sup>

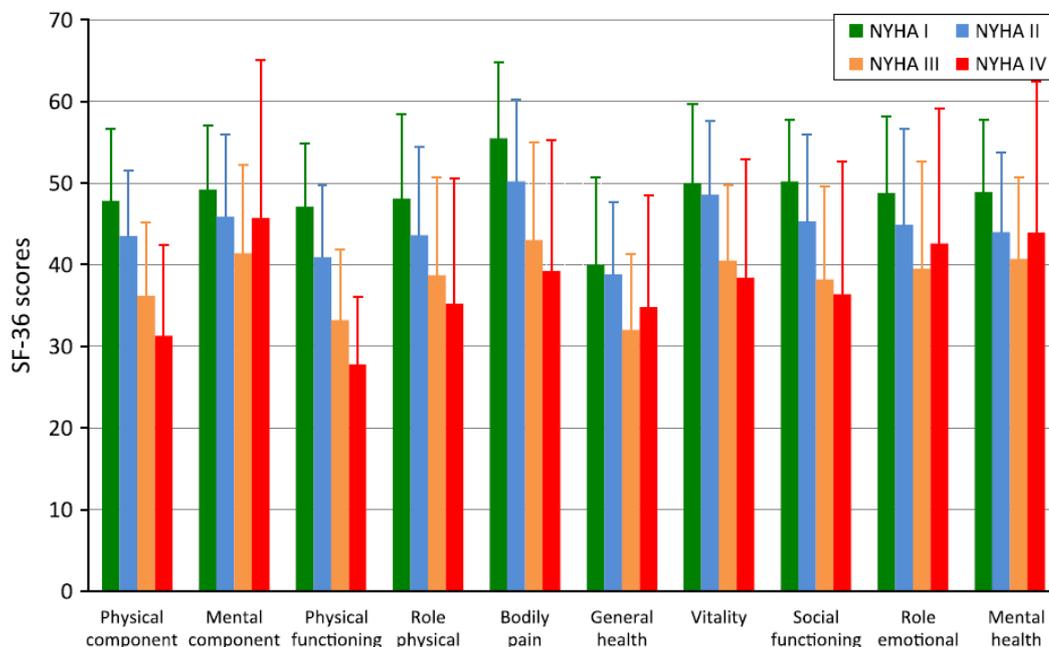
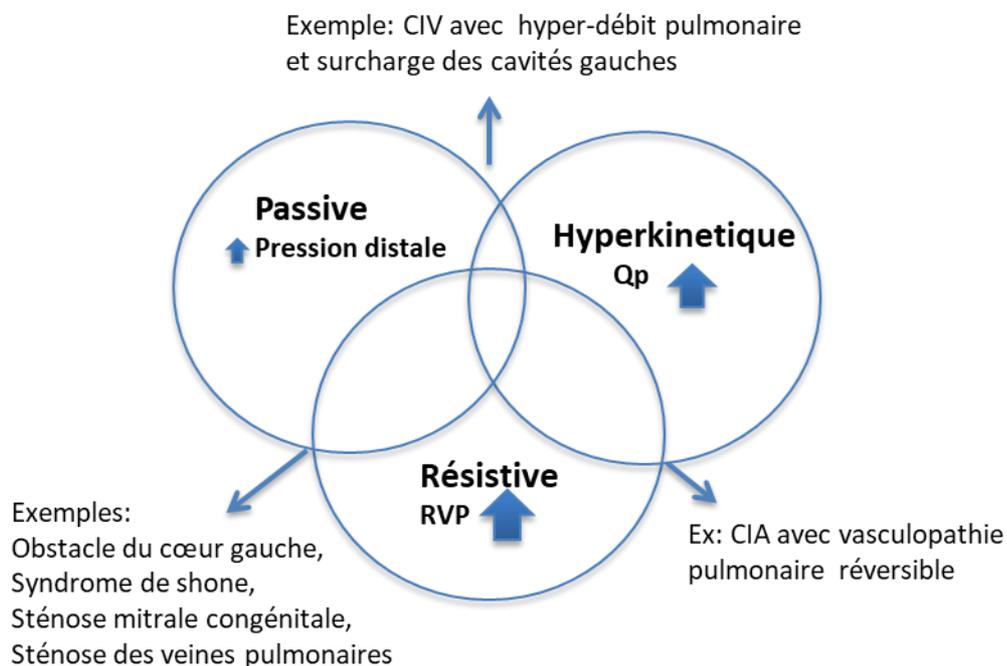


Figure 8 Scores SF-36 (moyenne ± déviation standard selon le statut fonctionnel NYHA chez 208 patients avec HTAP et cardiopathie congénitale. Les scores plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie. Tous les scores SF-36 étaient significativement différents selon le statut NYHA, avant et après ajustement sur le sexe par une analyse de variance.<sup>39</sup>

## ***Classification de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales***

### **Classification modifiée de Wood basée sur la physiopathologie**

PAPM= (RVP x Qp) + POG. L'HTP peut donc être passive ( $\uparrow$  pression veineuse pulmonaire : HTP post-capillaire; PAPM  $>20$ mmHg, POG  $>15$ mmHg), résistive ( $\uparrow$  de la RVP, HTAP : HTP pré-capillaire ; PAPM $>20$ mmHg et POG  $\leq 15$ mmHg), hyperkinétique (HTP avec shunt gauche-droite, hyperdébit pulmonaire et RVP basse) ou mixte, lorsque les différents mécanismes s'intriquent. L'HTP résistive peut être obstructive par embolie pulmonaire, thrombose ou sténose, obstructive par réduction de la capacité vasculaire pulmonaire totale ou liée à une vasoconstriction réactionnelle. L'HTP post-capillaire peut être isolée (RVP  $<3$ UW) ou combinée à une HTP pré-capillaire (RVP  $\geq 3$ UW).<sup>12</sup> La classification modifiée de Wood est illustrée dans la [Figure 9](#).



*Figure 9 Classification modifiée de Wood de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales, basée sur la physiopathologie.*

## Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)

Les recommandations européennes de 2015 validées par différentes sociétés savantes ont entériné la classification OMS de 2013 en 5 groupes (Groupe 1 : HTP pré-capillaire – HTAP ; Groupe 2 : HTP post capillaire secondaire à une cardiopathie du cœur gauche ; Groupe 3 : HTP pré-capillaire secondaire aux maladies respiratoires et à l'hypoxie ; Groupe 4 : HTP pré-capillaire chronique thrombo-embolique ; Groupe 5 : HTP d'origine incertaine ou multifactorielle (Tableau 1).<sup>7</sup> L'HTP associée à une cardiopathie congénitale peut être classifiée dans les différents groupes. Le plus souvent, l'HTP est de type HTAP – Groupe 1. Néanmoins dans d'autres situations, une cardiopathie congénitale avec obstacles étagés du cœur gauche (syndrome de Shone) et HTP post capillaire est classifiée en groupe 2. Un patient avec atrésie pulmonaire à septum ouvert et collatérales majeures aorto-pulmonaires peut développer une élévation de la RVP dans certains segments pulmonaires.<sup>40</sup> Cette HTAP segmentaire est classifiée en groupe 5. Des cas d'HTP d'origine thrombo-embolique chronique (groupe 4) ont été rapportés en association avec des shunts intracardiaques.<sup>41</sup>

<p><b>1. Hypertension artérielle pulmonaire</b></p> <p>1.1. Idiopathique 1.2. Familiale 1.3. Induite par des médicaments ou des toxines 1.4. Associée à diverses maladies (connectivite, VIH, hypertension portale, cardiopathies congénitales, schistosomiase) 1.5. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</p> <p><b>1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire</b></p>	<p>3.2. Pneumopathies interstitielles 3.3. Autres pathologies pulmonaires restrictives et obstructives 3.4. Syndrome d'apnées du sommeil 3.5. Syndrome d'hypoventilation alvéolaire 3.6. Exposition chronique à la haute altitude 3.7. Anomalies du développement</p>
<p><b>2. Hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche</b></p> <p>2.1. Dysfonction systolique 2.2. Dysfonction diastolique 2.3. Valvulopathie</p>	<p><b>4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</b></p>
<p><b>3. Hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie et/ou une hypoxie</b></p> <p>3.1. Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>	<p><b>5. Hypertension pulmonaire d'étiologie incertaine et/ou multifactorielle</b></p> <p>5.1. Maladies hématologiques (syndrome myéloprolifératif, splénectomie) 5.2. Maladies systémiques (sarcoïdose, histiocytose, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vasculites) 5.3. Maladies métaboliques (glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdie) 5.4. Autres (obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique dialysée)</p>

Tableau 1 Classification OMS de l'HTP.<sup>7</sup>

Dans le groupe 1, 4 phénotypes cliniques d'HTAP associés à une cardiopathie congénitale sont identifiés : A – syndrome d'Eisenmenger ; B1- HTAP associée à un shunt gauche-droite non opérable ; B2- HTAP associée à un shunt gauche-droite opérable ; C – HTAP associée à

un petit défaut ; D – HTAP apparaissant ou persistant après chirurgie cardiaque congénitale d'occlusion de shunt (Tableau 2).<sup>7</sup>

<b>A</b>	<p><b>Syndrome d'Eisenmenger (SE)</b> Le SE inclut tous les shunts initialement gauche-droite résultant d'une large communication et entraînant une augmentation sévère des RVP responsable d'une inversion du shunt (droite-gauche) ou d'un shunt bidirectionnel. Présence d'une cyanose, d'une polyglobulie et d'atteintes pluri-viscérales.</p>
<b>B</b>	<p><b>HTAP associée aux shunts gauche-droite</b> Chez ces patients avec des communications de taille modérée à importante, les RVP sont légèrement ou modérément augmentées, le shunt gauche-droite reste prédominant. Il n'y a pas de cyanose au repos.</p>
<b>C</b>	<p><b>HTAP avec petites communications cardiaques</b> Dans les cas de petites communications (habituellement CIV &lt; 1 cm et CIA &lt; 2 cm de diamètre effectif à l'échocardiographie), le tableau clinique est très semblable à celui de l'HTAP idiopathique.</p>
<b>D</b>	<p><b>HTAP après correction chirurgicale cardiaque</b> Dans ce cas la CC a été corrigée, mais l'HTAP : - est encore présente immédiatement après la chirurgie, - ou réapparaît plusieurs mois ou années après la chirurgie malgré l'absence de lésions résiduelles significatives.</p>

Tableau 2 Classification clinique de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales.<sup>7</sup>

Le syndrome d'Eisenmenger se définit par une élévation de la RVP et une cyanose périphérique secondaire à un shunt droite-gauche. Un profil hémodynamique, clinique et pronostic différent est observé selon la position du shunt.<sup>5</sup>

### Classification physiopathologique

On distingue une HTAP associée à un shunt pré-tricuspidé (CIA, retour veineux pulmonaire anormal), associée à un shunt post-tricuspidé (CIV, canal artériel) ou associée à une cardiopathie complexe (shunts combinés, canal atrio-ventriculaire, cardiopathie de physiopathologie univentriculaire).

Les deux systèmes de classification de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales permettent de distinguer correctement les patients, ont une valeur pronostique et sont utilisés en pratique clinique. Les patients avec HTAP et petit défaut (groupe C) ou shunt occlus (groupe D) sont les plus à risque de décès (Figure 10).<sup>32</sup> Les patients avec cardiopathies complexes ou shunt pré-tricuspide ont une incidence de décès supérieure en comparaison avec les patients ayant un shunt post-tricuspide à partir du diagnostic de l'HTAP.<sup>42</sup>

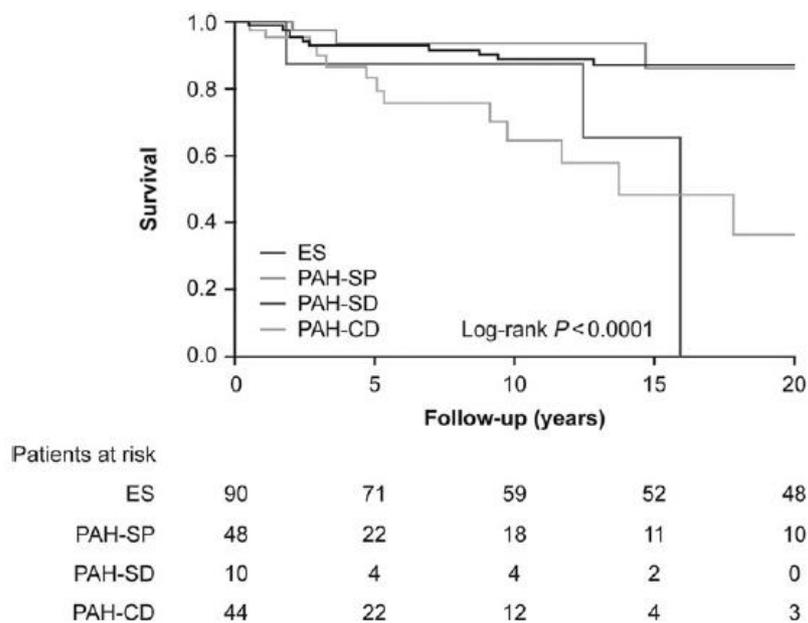


Figure 10 Courbes de survie de Kaplan-Meier chez 192 patients avec HTAP et cardiopathie congénitale, stratifiés selon la classification clinique en 4 groupes : syndrome d'Eisenmenger (ES, groupe A), HTAP avec shunt gauche-droite persistant (PAH-SP, groupe B), HTAP avec petit défaut (PAH-SD, groupe C) et HTAP à shunt fermé (PAH-CD, groupe D). Les estimations de Kaplan-Meier concernant la survie (intervalle de confiance à 95 %) à 20 ans pour les patients avec syndrome d'Eisenmenger, HTAP et shunt gauche-droite persistant et les patients avec HTAP et shunt occlus étaient respectivement de 87 % (77-93 %), 86 % (60-96 %) et 36 % (12-72 %,  $P=0.0001$  par rapport au syndrome d'Eisenmenger ;  $P=0.004$  par rapport à l'HTAP avec shunt gauche droite persistant). La survie à 15 ans pour les patients avec HTAP et petit défaut était de 66 % (16-91 %,  $P=0.015$  par rapport au syndrome d'Eisenmenger ;  $P=0.016$  par rapport aux patients avec HTAP et shunt gauche-droite persistant). La survie des 278 patients atteints d'HTAP idiopathique était moindre que celle des 4 sous-groupes de patients avec HTAP et cardiopathie congénitale.<sup>32</sup>

### ***Situations cliniques et principes de prise en charge***

Dans un premier temps, le diagnostic de l'HTP associée à une cardiopathie congénitale doit être établi. Puis la physiopathologie doit être comprise. Enfin le pronostic doit être évalué.

A l'examen physique, le patient peut être asymptomatique. Le plus souvent, il signale une dyspnée d'effort et une asthénie. Le stade NYHA - la classe OMS sont notés. Des hémoptysies, des douleurs thoraciques angineuses, une syncope sont des signes de sévérité clinique. L'orthopnée et une dyspnée paroxystique nocturne sont plutôt reliées à une défaillance cardiaque gauche. Des signes d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire prolongé) sont recherchés. A l'auscultation, un B2 claqué est perçu. La saturation périphérique en oxygène (SpO<sub>2</sub>) est mesurée.

Les examens complémentaires utilisés sont essentiellement l'électrocardiogramme (ECG), l'échocardiographie, le bilan biologique avec analyse des biomarqueurs, le test de marche de 6 minutes (T6M) et le cathétérisme cardiaque. Dans certaines situations, en milieu spécialisé seront proposées une angiotomodensitométrie thoracique, une scintigraphie de ventilation perfusion, une imagerie par résonance magnétique, une épreuve d'effort avec mesure des échanges gazeux. Le T6M est un bon outil d'évaluation de la capacité fonctionnelle permettant un suivi longitudinal et a une valeur pronostique.<sup>43</sup> L'ECG est quasiment toujours anormal avec des signes de surcharge droite. Le rythme sinusal est vérifié. La fibrillation atriale chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger est un facteur de risque indépendant de mort subite.<sup>44</sup>

L'échocardiographie transthoracique est l'examen de choix. L'HTP sera suspectée sur l'analyse de la vélocité du flux de régurgitation tricuspide et/ou pulmonaire. L'application du principe de Bernoulli simplifié sur la fuite tricuspide donne la valeur de la pression VD en systole. Celle-ci n'est égale à la PAPS qu'en l'absence de sténose sur la voie pulmonaire.

Outre les caractéristiques anatomiques de la cardiopathie congénitale, la recherche d'une valvulopathie en particulier une fuite tricuspide, les mensurations des cavités cardiaques et les paramètres de fonction systolique et diastolique biventriculaires sont étudiés minutieusement. En particulier, 5 marqueurs échographiques ont une valeur pronostique chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger : une dilatation de l'oreillette droite  $>25$  cm<sup>2</sup>, un rapport OD/OG  $>1.5$ , un TAPSE  $<15$  mm, un rapport durée de la systole sur durée de la diastole  $>1.5$  et un épanchement péricardique.<sup>6, 45</sup> L'évolution des outils échocardiographiques est rapide et l'intérêt de l'étude de la déformation myocardique par speckle-tracking ou de la volumétrie VD tridimensionnelle sont en cours d'étude.<sup>46</sup>

La réalisation d'un cathétérisme cardiaque est recommandée à titre systématique pour confirmer le diagnostic d'HTP et établir la physiopathologie. C'est l'examen de référence pour le calcul de la RVP.<sup>12</sup> Néanmoins, une méthodologie extrêmement rigoureuse est nécessaire pour l'évaluation de la RVP chez les patients avec shunt. Pour calculer la RVP, la mesure du GTP et du Qp sont nécessaires. C'est la mesure du Qp qui est difficile. Habituellement dans un cœur en série, le débit pulmonaire est calculé par thermodilution. Néanmoins, en cas de shunt intracardiaque, la thermodilution n'est plus applicable. Le principe de Fick doit être utilisé. Le Qp est égal au débit d'oxygène consommé (VO<sub>2</sub>) divisé par la différence de contenu en oxygène (CaO<sub>2</sub>VP- CaO<sub>2</sub> AP). Le VO<sub>2</sub> doit être mesurée et non estimée.<sup>12</sup> Le cathétérisme cardiaque est un examen invasif qui est à risque de complications chez ces patients fragiles. Ces cathétérismes doivent être réalisés avec une méthodologie rigoureuse et adaptée au cas par cas en fonction de l'anatomie et de l'hémodynamique de la cardiopathie avec une connaissance précise des limites de la technique. Ces cathétérismes doivent donc être réalisés dans des centres experts en HTP et cardiopathie congénitale.<sup>12</sup>

**Suivi**

Les éléments suivants seront collectés permettant d'apprécier l'évolution : stade OMS, SpO<sub>2</sub>, T6M, ECG, dosage des peptides natriurétiques, fonction systolique et diastolique biventriculaire en échocardiographie. Certains centres experts proposent un suivi par cathétérisme avec analyse de l'évolution de la RVP, du GTP et du QP.

***Considérations spécifiques :*****Syndrome d'Eisenmenger**

Grâce aux progrès du diagnostic et du traitement chirurgical et interventionnel des cardiopathies congénitales, le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger est désormais rare à l'âge adulte. La survenue d'un syndrome d'Eisenmenger est prévenue par la correction complète dans les premiers mois de vie des cardiopathies avec shunt post-tricuspidé. Il arrive néanmoins que l'on fasse encore le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger à l'âge adulte soit chez des populations originaires de pays émergents ou chez des patients avec développement d'une HTAP tardive en relation avec un shunt pré-tricuspidé méconnu.

A l'examen clinique, le patient ayant un syndrome d'Eisenmenger a souvent une dyspnée avec baisse de la capacité fonctionnelle, de sévérité variable. Néanmoins, l'évolution de la maladie étant lente, le patient s'adapte souvent à la baisse de sa capacité fonctionnelle et a tendance à sous-estimer ses symptômes. Une cyanose périphérique est observée avec hippocratisme digital. La baisse de la SpO<sub>2</sub> est proportionnelle à l'importance du shunt droite-gauche et n'est pas améliorée significativement par l'oxygénothérapie en l'absence de trouble associé de l'hématose. Cette cyanose peut être différentielle entre les membres supérieurs et inférieurs en fonction de la position du shunt. Un patient ayant un syndrome

d'Eisenmenger compliquant l'évolution d'un canal artériel large non opéré avec shunt droite-gauche a une cyanose limitée à la partie sous-ductale du corps et en particulier les pieds. La polyglobulie réactionnelle à la cyanose induit un aspect pourpre des joues et peut générer des paresthésies distales et des céphalées. Des arthralgies et des crises de goutte peuvent survenir favorisées par l'hyperuricémie.

### Examens complémentaires

Biologie : la polyglobulie est constante, proportionnelle au degré de cyanose. Il faut rechercher une microcytose reflétant une carence martiale. Un patient ayant un syndrome d'Eisenmenger avec un taux d'hémoglobine et un taux d'hématocrite dans les normes théoriques, a une anémie significative. Il faut rechercher une hyperuricémie et une insuffisance rénale sur le ionogramme sanguin.

Dans une cohorte rétrospective multicentrique internationale ayant inclus 1098 patients avec un syndrome d'Eisenmenger, les marqueurs de mauvais pronostic après analyse multivariée étaient la position pré-tricuspidale du shunt, une arythmie supraventriculaire, une effusion péricardique, une SpO<sub>2</sub> basse et l'âge.<sup>6, 44</sup>

### HTAP associée à un shunt gauche-droite

Chez l'adulte, il est fréquent qu'un shunt gauche-droite pré-tricuspidale comme une CIA, soit diagnostiqué au décours d'une dyspnée avec HTP à l'échocardiographie. La problématique clinique est alors d'évaluer la sévérité et le degré d'évolution de la vasculopathie pulmonaire afin de déterminer si le patient aura un bénéfice à la fermeture du shunt.<sup>12</sup> Le cathétérisme cardiaque a un rôle fondamental et doit être réalisé dans des conditions rigoureuses. Le shunt et la RVP doivent être quantifiés par le principe de Fick avec mesure du VO<sub>2</sub>.<sup>12</sup> Un test

d'occlusion de la CIA vérifie l'absence d'élévation de la POG et la baisse éventuelle des PAP. Les seuils de shunt ( $Q_p/Q_s > 1.5$ ) et de RVPi ( $RVP_i < 8 \text{ UW.m}^2$  ;  $RVP < 5 \text{ UW}$ ) sont débattus.<sup>12, 20, 36</sup>

HTAP associée à un petit defect.

Dans ce groupe, la relation de causalité entre le defect et l'HTAP n'est pas formelle. La prise en charge est similaire à un patient ayant une HTAP primitive. La forme clinique peut être similaire à un syndrome d'Eisenmenger avec cyanose périphérique et complications reliées (ex. HTAP et shunt droite-gauche par un foramen ovale).

HTAP après occlusion du shunt

C'est une forme clinique redoutable.<sup>22, 32</sup> L'HTAP peut persister après occlusion du shunt si la vasculopathie pulmonaire a été sous-estimée et la prise en charge tardive.<sup>47</sup> Dans d'autres cas, l'HTAP apparaît à distance de la fermeture du shunt. Cette situation plus rare justifie néanmoins une surveillance régulière occasionnelle tout au long de leur vie des patients ayant eu la fermeture d'un shunt.<sup>48</sup> Le pronostic de ces patients est moins bon que les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>22, 32</sup> La prise en charge se rapproche de celle des patients avec HTAP primitive.<sup>12</sup> Cela justifie une réflexion minutieuse avant la fermeture d'un defect chez un patient ayant une HTAP associée.<sup>12</sup>

### ***Traitement de l'HTP associée aux cardiopathies congénitales à l'âge adulte***

Afin d'établir la stratégie thérapeutique, il faut prendre en compte la singularité et les particularités de chaque patient avec en particulier la cardiopathie initiale, le type de correction chirurgicale ou interventionnelle, l'état fonctionnel et les données hémodynamiques.

## HTP groupe 2 ou 3

Les patients ayant une HTP des groupes 2 et/ou 3 associée à une cardiopathie congénitale ne relèvent pas des traitements spécifiques de l'HTAP mais d'un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque gauche (valvulopathies) ou de la pathologie pulmonaire (scolioses et autres anomalies thoraciques).

## HTP de groupe 1 avec shunt gauche-droite opérable.

La fermeture tardive des shunts gauche-droite, en particulier les CIA avec hyper-débit pulmonaire est réfléchié au cas par cas par une équipe spécialisée en cas d'HTAP. Les indications de fermeture de shunt inter-atrial dans les recommandations de l'European Society of Cardiology 2010 sont résumées dans le [Tableau 3](#).<sup>20</sup> Les recommandations ESC/ERS de 2015 contre-indiquent la fermeture du shunt au dessus de 8 UW.m<sup>2</sup> ([Tableau 4](#)). En août 2020, les recommandations de l'European Society of Cardiology ont été actualisées.<sup>12</sup> Les seuils proposés de RVP pour indiquer ou non la fermeture du défaut ont de nouveau évolué. L'indication doit être évaluée dans un centre expert et individualisée, en tenant compte du type de défaut.<sup>12</sup> La fermeture du défaut est recommandée si  $Q_p/Q_s > 1.5$  et la RVP est  $< 3$ UW (Classe 1) ou entre 3 et 5UW (Classe 2a).<sup>12</sup> La fermeture percutanée d'une CIA à l'aide d'une prothèse fenestrée est proposée si la RVP  $\geq 5$ UW de base mais  $< 5$ UW sous TMS (Classe 2b).<sup>12</sup> L'indication de fermeture d'une CIV ou d'un CAP si  $Q_p/Q_s > 1.5$  et la RVP est  $\geq 5$ UW doit être minutieusement réfléchié au cas par cas dans un centre expert (classe 2b).<sup>12</sup> La fermeture d'une CIA si le  $Q_p/Q_s > 1.5$  et la RVP est  $\geq 5$ UW malgré le TMS est déconseillée (classe 3).<sup>12</sup> Le niveau de preuve est néanmoins faible, expliquant la relative hétérogénéité des recommandations. Quelques études de cohorte sur le devenir à long terme après fermeture chirurgicale ou percutanée de CIV ou CIA sont citées.<sup>47, 49, 50</sup> Un test thérapeutique d'épreuve par vasodilatateurs pulmonaires est parfois réalisé avant

fermeture du shunt (stratégie « treat and repair »)<sup>51</sup> mais avec absence de preuve permettant une recommandation précise.<sup>7</sup> Une baisse, voire une normalisation des PAP est observée lorsque l'hémodynamique est favorable.<sup>50, 52, 53</sup>

Indications de fermeture d'une CIA	Classe <sup>(a)</sup>	Niveau <sup>(b)</sup>
La fermeture de la CIA peut être envisagée chez les patients avec shunt significatif (surcharge volumétrique du VD) et RVP < 5UW en fonction des symptômes.	I	B
La fermeture percutanée est la méthode de choix pour les CIA OS lorsqu'elle est possible.	I	C
La fermeture peut être envisagée chez les patients porteurs d'une CIA (sans tenir compte de la taille), suspects d'une embolie paradoxale (toutes autres causes éliminées).	IIa	C
La fermeture peut être envisagée chez les patients avec des RVP ≥ 5 UW mais < 2/3 des RVS ou PAP < 2/3 de la PAS (état de base ou après test de vasodilatation (NO préférable) ou sous traitement de l'HTAP) et shunt gauche droit évident (Qp/Qs > 1,5).	IIb	C
<b>La fermeture est contre-indiquée en cas d'Eisenmenger.</b>	III	C

Tableau 3 indications de fermeture de shunt inter-atrial dans les recommandations de l'European Society of Cardiology de 2010.<sup>20</sup>

Recommandations			Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
PVRi (WU • m <sup>2</sup> )	PVR (WU)	Correctable <sup>d</sup>		
<4	<2.3	Yes	IIa	C
>8	>4.6	No	IIa	C
4–8	2.3–4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres	IIa	C

Tableau 4 Recommandations ESC/ERS 2015 pour la fermeture du shunt chez les patients ayant une cardiopathie congénitale avec un shunt gauche-droite persistant.<sup>7</sup>

## HTP de groupe 1

Les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, une HTAP persistante après fermeture de shunt et une HTAP associée à un shunt non opérable vont avoir une stratégie thérapeutique chronique palliative globalement similaire :

## 1) Mesures préventives

La survenue de complications doit être prévenue par un suivi régulier et des mesures non médicamenteuses<sup>7, 20</sup>:

- proscrire le tabagisme, l'alcool et les stupéfiants.
- éviter une exposition brutale à la chaleur (sauna, hammam). Eviter la déshydratation.
- le risque infectieux : vaccinations antigrippale annuelle et antipneumococcique tous les 5 ans, soins dentaires, hygiène cutanée, prévention drastique de l'endocardite avec antibioprophylaxie lors des gestes à risque dentaire.
- le risque thrombotique : proscrire les pacemakers endocavitaires. Surveillance de la polyglobulie, supplémentation en fer,<sup>54</sup> respect de l'hématocrite jusqu'à 65%. Eviter les saignées.<sup>55</sup> Ne réaliser une déplétion sanguine modérée qu'en présence d'un syndrome clinique d'hyperviscosité. Transfuser si l'hématocrite est inadapté au degré de cyanose.
- le risque hémorragique (hémoptysie) : prescription d'anticoagulants limitée aux situations à risque (thrombose pulmonaire, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, recommandation ESC/ERS IIbC).<sup>7</sup>
- le risque hémodynamique, en adaptant continuellement le traitement spécifique et les diurétiques aux signes congestifs, au débit cardiaque et à la fonction VD.
- le risque de grossesse : formellement contre-indiquée compte tenu du risque maternel et foetal.<sup>56-58</sup> Les patientes en âge de procréer doivent avoir une contraception parfaitement efficace. Le bosentan, inducteur enzymatique peut diminuer l'efficacité des

oestroprogestatifs. On privilégiera un dispositif intra-utérin aux progestatifs si la patiente est sous anticoagulants.

- le risque anesthésique pour les chirurgies électives : l'anesthésie générale est contre indiquée en dehors de l'urgence vitale. L'anesthésie locorégionale et les sédations douces associées ou non à l'hypnose doivent être privilégiées.

Une prise en charge holistique permet d'améliorer la qualité de vie : soutien psychologique, accès au travail et à une activité physique modérée et adaptée. Compte tenu du caractère chronique de l'atteinte et de la lente évolution, il faut maintenir au maximum le lien socio-professionnel.

## 2) Traitement médicamenteux spécifique (TMS)

Un traitement médicamenteux vasodilatateur pulmonaire spécifique de l'HTAP est envisagé dans certaines situations. Ce traitement est « palliatif » et ne permet malheureusement pas à l'heure actuelle de corriger l'HTAP. Le niveau de preuve chez les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales est limité. La plupart des essais cliniques ont été réalisés chez des patients avec HTAP idiopathique. Ces traitements, comme pour l'HTAP idiopathique, permettent d'améliorer l'état fonctionnel, hémodynamique et probablement le pronostic des patients avec syndrome d'Eisenmenger. En 2006 l'étude BREATHE-5, multicentrique, randomisée, prospective en double aveugle a évalué 54 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger en classe NYHA3, traités par bosentan versus placebo. A 16 semaines le bosentan (antagoniste des récepteurs de l'endothéline) a permis une amélioration significative mais modeste du T6M (+53.1m) et une baisse de la RVP (mais évaluée avec une méthodologie imparfaite) sans aggravation de la SpO<sub>2</sub> (+1%) par rapport au placebo.<sup>59</sup> Basé sur cette étude, le bosentan a obtenu l'AMM pour les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et une dyspnée de stade NYHA3 (recommandation ESC/ERS 2015 classe 1B).<sup>7</sup>

Les résultats ont été confirmés sur l'extension à 40 semaines en ouvert de l'étude.<sup>60</sup> Une autre étude randomisée comparative est venue renforcer ce résultat sur l'effet du bosentan.<sup>61</sup> L'ambrisentan est un mono-antagoniste sélectif du récepteur à l'endothéline ET-A dont la demi-vie est plus longue que le bosentan, ce qui permet de le donner en une prise par jour. Une étude rétrospective a montré une amélioration du T6M chez les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales sans aucun effet indésirable en termes de saturation artérielle ou d'événements indésirables graves.<sup>62</sup> Les anomalies de la fonction hépatique semblent moins fréquentes avec cet antagoniste des récepteurs de l'endothéline en comparaison avec le bosentan, allant de 0,8 à 3 % contre 10%.

Le macitentan, similaire au bosentan, est un antagoniste double des récepteurs de l'endothéline et a été évalué dans un premier essai contrôlé randomisé sur des patients avec HTAP. L'essai SERAPHIN a porté sur 565 patients avec HTAP, dont environ 8 % avaient une HTAP après l'obturation d'un shunt. Par rapport au placebo, le macitentan a réduit de manière significative la morbidité/mortalité et a augmenté la capacité d'exercice. Aucun cas de toxicité hépatique a été observé, mais une réduction de l'hémoglobine a été couramment constatée.<sup>63</sup> Cependant, l'essai thérapeutique MAESTRO publié en 2019, évaluant l'effet du Macitentan (autre antagoniste des récepteurs de l'endothéline) sur la capacité fonctionnelle chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger en classe OMS/NYHA II-IV s'est révélé négatif.<sup>64</sup>

Ultérieurement une étude randomisée comparative a montré une efficacité comparable du Tadalafil (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5) pour améliorer la capacité fonctionnelle.<sup>65</sup> Un essai clinique avec faible effectif a suggéré un effet similaire du sildenafil sur la capacité fonctionnelle.<sup>66</sup> D'autres substances, telles que les stimulateurs solubles de la guanylate cyclase, qui ciblent la même voie que les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, deviennent

disponibles, mais leur utilisation dans l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales n'est pas encore établie.<sup>67</sup> Les traitements oraux sont privilégiés. Le test de vasoréactivité aiguë au NO et le traitement ultérieur par des inhibiteurs des canaux calciques chez les répondeurs sont établis dans l'HTAP idiopathique, mais aucune preuve n'est disponible dans le syndrome d'Eisenmenger. L'utilisation des inhibiteurs des canaux calciques est en pratique déconseillée, car ils peuvent provoquer une vasodilatation périphérique importante et aggraver l'hypoxie.

Les prostacyclines et en particulier l'époprostenol sont parfois utilisées en troisième ligne<sup>68, 69</sup> sans omettre les risques liés à l'administration intraveineuse : infection du cathéter de Groshung, embols septiques paradoxaux notamment cérébral et la contrainte imposée dans la vie quotidienne. Le tréprostinil est une autre prostacycline stable, avec une demi-vie plus longue de trois heures. Les données relatives à son utilisation dans la population congénitale sont extrapolées à partir d'un essai contrôlé randomisé portant sur diverses formes d'HTAP, dont 24 % présentaient une cardiopathie congénitale. Des bénéfices ont été constatés en termes de capacité fonctionnelle, d'hémodynamique et d'événements cliniques, mais une fréquence élevée de douleurs localisées limite l'administration sous-cutanée.<sup>70, 71</sup> L'iloprost - prostacycline en nébulisation n'a pas démontré d'effet additionnel sur la capacité fonctionnelle en 3ème ligne dans une étude randomisée en cross-over publiée en 2020.<sup>72</sup> Le Selexipag est un traitement plus récemment développé. Il s'agit d'un agoniste sélectif du récepteur IP de la prostacycline, disponible par voie orale. Bien que son mode d'action soit similaire à celui de la prostacycline endogène, il est pharmacologiquement distinct de la prostacycline par agonisme du récepteur IP. Ses effets chez les patients avec HTAP et cardiopathie congénitale sont à étudier.

Plusieurs cohortes rétrospectives suggèrent un probable bénéfice des traitements spécifiques sur la mortalité.<sup>73,74</sup> Malgré le peu d'études dédiées, un consensus international autorise l'utilisation des autres traitements spécifiques tels que le bosentan (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et prostacyclines, recommandation ESC/ERS 2015 classe IIaC).<sup>7</sup> Ces traitements sont utilisés en mono, bi ou trithérapie (recommandation ESC/ERS 2015 classe IIbC) pour les patients symptomatiques, avec une stratégie comparable à celle de l'HTAP primitive.<sup>7</sup> Les recommandations de août 2020 de l'European Society of Cardiology propose une stratégie thérapeutique basée sur l'estimation individualisée du risque.<sup>12</sup> Un TMS oral séquentiel ou en combinaison est proposé aux patients à risque faible ou intermédiaire et ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale avec shunt occlu, (classe I A).<sup>12</sup> Un TMS en combinaison incluant un prostanöide est recommandé (classe I A) pour les patients à risque élevé ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale avec shunt occlu. Pour les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, il est désormais proposé un TMS en fonction du T6M. Si le T6M est <450m, témoignant d'une capacité fonctionnelle restreinte, un TMS est proposé par monothérapie ARE en première intention, relayé par une combinaison orale en l'absence d'amélioration (Classe IIa B).<sup>12</sup> Quelque soit la stratégie médicamenteuse, il est recommandé que le patient soit réévalué régulièrement en centre spécialisé pour adapter le traitement aux éléments de suivi.<sup>7,20</sup>

### 3) Traitement invasif

En cas d'évolution défavorable, dans certaines situations cliniques particulières et au cas par cas, la création d'un shunt de décharge est parfois envisagée (anastomose de Potts entre l'aorte et l'AP ou atrioseptostomie). En l'absence de traitement curatif de l'HTAP, le

traitement ultime est la transplantation bipulmonaire (TBP). La TBP sera associée à une transplantation cardiaque le plus souvent. En cas de syndrome d'Eisenmenger associé à une CIA accessible à une fermeture percutanée, une TBP seule est réalisée couplée à la fermeture de la CIA par prothèse dans un second temps (stratégie « transplant and repair »). La transplantation n'est envisagée qu'en dernier recours chez les patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée réfractaire, une défaillance majeure du VD ou des hémoptysies récidivantes. En effet, outre la pénurie de greffons, la transplantation de ces patients est limitée par la complexité technique et est associée à une mortalité élevée.<sup>12</sup> Déterminer le moment opportun d'inscription sur liste demeure un défi.<sup>75</sup> La survie à long terme est d'environ 60% à 5 ans dans les centres experts.

## OBJECTIFS DE LA THESE

Il est désormais établi que l'HTAP chez les patients avec cardiopathies congénitales est associée à une morbidité augmentée, à une baisse de la capacité fonctionnelle, à une altération de la qualité de vie et à une réduction franche de l'espérance de vie. Néanmoins, l'évolution est plus lente que dans l'HTAP primitive. Les données issues des essais thérapeutiques chez les patients avec HTAP idiopathique ont permis l'élaboration d'algorithmes de prise en charge reposant sur un niveau de preuves élevé.<sup>7, 20</sup> Ces données sont beaucoup plus limitées chez les patients avec HTAP et cardiopathie congénitale, probablement du fait de la variabilité anatomique, physiopathologique et des profils cliniques de ces patients. L'expertise combinée dans le domaine de l'HTAP et des cardiopathies congénitales est nécessaire. Une transition s'est faite dans les centres experts d'une prise en charge relativement passive et contemplative de ces patients vers une prise en charge pro-active, compte tenu de la morbi-mortalité augmentée. Néanmoins cette prise en charge active est source de controverses et de débats dans la communauté scientifique compte tenu du faible niveau de preuves et des spécificités de ces patients. En 2014, l'équipe du Royal Brompton Hospital a publié une mise à jour clinique dans l'European Heart Journal intitulé « Pulmonary hypertension related to congenital heart disease : a call for action ».<sup>36</sup> Cet appel illustre les thématiques de recherche et d'actions nécessaires pour améliorer la prise en charge active des patients avec HTAP et cardiopathie congénitale. Dix axes ont été suggérés. Dans la lignée de cet appel à l'action, l'objectif de cette thèse est d'étudier les effets hémodynamiques, cliniques et sur le pronostic, des thérapies avancées de l'HTAP associées aux cardiopathies congénitales. Les thérapies avancées comportent les

traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP, les méthodes d'assistance circulatoire, les dispositifs d'occlusion ou de création de shunts et la transplantation.

L'objectif du premier travail a été d'étudier l'impact hémodynamique et pronostique du traitement médicamenteux spécifique (TMS) sur une cohorte bicentrique de patients avec HTAP et cardiopathies congénitales évalués sur 30 ans par une analyse hémodynamique invasive multiparamétrique standardisée. L'objectif du deuxième travail a été d'étudier l'impact sur le pronostic du TMS en comparaison avec les patients naïfs de traitement sur une cohorte nationale multicentrique. L'objectif du troisième travail a été d'étudier l'impact sur le pronostic de la transplantation cardio-pulmonaire ou bipulmonaire chez les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales. Parallèlement, un fait clinique a été analysé permettant d'étudier une méthode novatrice d'assistance. Enfin les effets hémodynamiques et sur le pronostic de la fermeture du shunt chez les patients ayant une CIA, de l'HTAP et un shunt gauche-droite persistant a été étudié mais cette première approche nécessitera d'être complétée.

## **ARTICLE 1 - Evolution hémodynamique à long terme des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et un traitement médical spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire**

### **RESUME**

*Contexte* - L'efficacité à long terme de la thérapie médicamenteuse spécifique de l'HTAP (TMS) dans le syndrome d'Eisenmenger est controversée. Nous avons étudié les changements hémodynamiques à court et à long terme des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et un TMS ainsi que l'impact pronostic.

*Méthodes* - Sur 20 ans, nous avons inclus 69 patients ayant une cardiopathie congénitale, une RVPI  $>8$  UW.m<sup>2</sup>, et un total de 292 cathétérismes standardisés réalisés au départ et après l'initiation ou l'intensification du TMS. Le débit d'oxygène consommé (VO<sub>2</sub>) a été mesurée et le principe de Fick a été appliqué pour calculer le débit pulmonaire indexé (Qpi) et la RVPI.

*Résultats* - Après l'instauration ou l'intensification du TMS, la baisse médiane [intervalle interquartile] de la RVPI était de  $-5.1$  UW.m<sup>2</sup>  $[-1.4 ; -12.6]$  ( $P < 0.0001$ ) et l'augmentation médiane du Qpi et du test de marche de 6 minutes (T6M) étaient de  $+0.4$  L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>  $[0.0 ; +0.9]$  ( $P < 0.0001$ ) et de  $+49$  m  $[+15 ; +93]$  ( $P = 0.0003$ ), respectivement. Une réponse hémodynamique combinant une augmentation du Qpi avec une diminution du GTP et de la RVPI s'est produite chez 68.0 % (IC95%, 53.3-80.4) des patients. Après une période médiane de 4.9 ans, les changements de RVPI et de Qpi n'étaient plus significatifs. Sur une période médiane de 7.2 ans, 23 (33.3 %) patients ont eu des événements cliniques (décès, n=8 ; transplantation cœur-poumon (TCP) ou inscription sur la liste des patients en attente de transplantation, n=15). Le taux cumulé d'événements sur 15 ans était de 49.2 %. En analyse

multivariée, les prédicteurs indépendants des événements étaient la saturation en O<sub>2</sub> de la veine cave supérieure (VCS) et le profil de réponse hémodynamique au traitement (P=0.048 et P<0.0001).

*Conclusions* - Dans le syndrome d'Eisenmenger, le TMS induit des améliorations hémodynamiques précoces, qui s'atténuent au cours du temps. Les réponses hémodynamiques au TMS varient selon les patients. Les paramètres hémodynamiques au départ et sous TMS sont associés à la survenue des événements cliniques. Les stratégies d'intensification du TMS pourraient être individualisées en fonction des changements hémodynamiques et profils de réponse au traitement.

## **CONTEXTE DE L'ETUDE**

Le syndrome d'Eisenmenger se développe lorsque le remodelage vasculaire pulmonaire secondaire à un shunt congénital gauche-droite non réparé devient suffisamment sévère pour inverser le sens du shunt, entraînant une désaturation périphérique.<sup>76</sup> Le syndrome d'Eisenmenger se développe chez 5 à 10% des adultes atteints de cardiopathies congénitales.<sup>20</sup>

Le traitement médicamenteux spécifique (TMS) de l'HTAP est conçu pour induire une vasodilatation de l'arbre microvasculaire pulmonaire. Des effets bénéfiques du TMS sur la classe fonctionnelle ont été signalés chez des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>59,</sup>

<sup>60</sup> L'usage du bosentan est approuvé en Europe pour les patients ayant un statut OMS/NYHA III et IV.<sup>7</sup> Les preuves soutenant l'utilisation d'autres molécules dans le syndrome d'Eisenmenger sont moins substantielles.<sup>7</sup> Plus précisément, les effets à long terme et les associations avec la mortalité ne sont pas clairs.<sup>60, 73, 74, 77, 78</sup>

L'objectif de cette étude de cohorte prospective chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger était d'évaluer les changements à court et à long terme de multiples paramètres hémodynamiques sous TMS, ainsi que leurs associations avec le pronostic.

## **METHODES**

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle bicentrique chez des patients ayant une cardiopathie congénitale et une RVPi >8 UW.m<sup>2</sup> avec soit un syndrome d'Eisenmenger soit un shunt systémique-pulmonaire prévalant non corrigeable selon la classification Nice.<sup>7, 79</sup> Les critères d'exclusion étaient une HTAP avec soit un défaut occlus, un petit défaut ou un foramen ovale patent. Les deux centres participants étaient des centres de référence pour l'HTAP et utilisaient le même protocole de soins standards.

Chaque patient inclu avait au moins un cathétérisme cardiaque droit standardisé. Tous les cathétérismes cardiaques ont été effectués dans le même laboratoire. Les données ont été recueillies de manière prospective, à partir de 1994, par un seul enquêteur (André Capderou).

La base de données de l'étude a été déclarée à l'autorité française de protection des données (CNIL n°1154338, 27 avril 2006). L'étude a été approuvée par le comité de revue institutionnelle (n°CCML 2015-4). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque patient.

Le statut OMS/NYHA et le T6M ont été évalués au cours des hospitalisations selon une méthode standardisée.<sup>80</sup> Des échantillons de sang ont été prélevés lors des cathétérismes cardiaques pour la détermination de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite à l'aide de techniques multimodales (ABX Pentra DX 120, Horiba, Kyoto, Japon). Les informations de suivi ont été obtenues par des appels téléphoniques aux patients, aux parents et/ou aux médecins généralistes.

Les cathétérismes cardiaques ont été réalisés chez des patients hémodynamiquement stables et respirant spontanément, sous anesthésie locale, sans apport d'oxygène. La voie d'abord veineuse fémorale a été utilisée. Le niveau de pression de référence a été soigneusement fixé aux 3/5e de la partie antérieure de la paroi thoracique. Tout d'abord, les pressions ont été enregistrées dans les cavités cardiaques et les vaisseaux à l'aide d'un cathéter rempli de serum (sonde à ballonnet à trou distal) (Arrow International Inc., Reading, PA) ou d'une sonde de cathétérisme polyvalente (MPA1). La moyenne des pressions a été calculée sur plusieurs cycles respiratoires.<sup>81</sup> La pression atriale gauche a été mesurée directement en présence d'un défaut pré-tricuspidé et estimée à partir de la pression capillaire pulmonaire (PCP) dans le cas contraire. Le débit d'oxygène consommé ( $VO_2$ ) a été

mesuré à l'aide d'un calorimètre indirect. Les gaz expirés étaient recueillis dans une hotte<sup>82</sup> (Delta-Trac II™, Datex, Helsinki, Finlande de 1994-2012 et Quark RMR® Cosmed, Rome, Italy, par la suite). Une hotte avec un orifice inspiratoire et un orifice expiratoire a été placée sur la tête du patient et scellée soigneusement avec une fine pellicule de plastique pour éviter la perte de gaz expiré. Un calibrage des gaz a été effectué avant chaque mesure. Une période de stabilisation minimale de 5 minutes a été accordée avant que le gaz du sang dans l'AP ne soit prélevé pour l'analyse. Le  $VO_2$  a été mesuré à des intervalles de 1 minute pendant 10 minutes au moins et la moyenne a été calculée à l'état d'équilibre, défini comme un coefficient de variation <10% pour des mesures répétées du  $VO_2$ .

Des échantillons de sang ont été obtenus pour les mesures étagées de la saturation en oxygène (ABL80 FLEX CO-OX, Radiometer, Copenhague, Danemark). Les échantillons de sang pour les mesures étagées de saturation en  $O_2$  ont été obtenus au milieu de la période de mesure du  $VO_2$ , dans la veine cave supérieure (VCS), le tronc pulmonaire et, si possible, la veine pulmonaire. La saturation en oxygène de la VCS ( $SaO_2$  VCS) a été utilisée comme référence pour la saturation veineuse mêlée. Le débit pulmonaire ( $Q_p$ ) a été calculé selon le principe de Fick puis indexé ( $Q_{pi}$ ) à la surface corporelle (formule de Boyd).<sup>83</sup> Lorsque la mesure directe de la saturation en oxygène des veines pulmonaires n'était pas possible, une valeur de 98% a été assumée. La pression aortique a été mesurée par la veine avec passage à travers le canal artériel chez les patients ayant un CAP, et un échantillon de sang a été prélevé dans l'aorte descendante. Chez les patients ayant une autre cardiopathie, la pression systémique a été mesurée par un sphygmomanomètre automatisé avec un brassard autour du bras gauche. La saturation artérielle périphérique en oxygène ( $SpO_2$ ) a été mesurée par un oxymètre de pouls placé sur le bout d'un doigt de la main droite.

Les données hémodynamiques suivantes ont été recueillies : pression atriale droite (POD) ;  $SaO_2$  VCS ;  $SpO_2$  ; PAPM, PAPD et PAPS ; saturation en oxygène de l'AP ( $SaO_2$  AP) ; pressions aortiques moyenne et systolique (PAM et PAS), PCP, POG,  $VO_2$  et GTP. Toutes les données hémodynamiques de tous les patients ont été recueillies de manière prospective par un seul investigateur. Les données hémodynamiques et la qualité des mesures du  $VO_2$  ont été vérifiées après chaque cathétérisme, par le même physiologiste. Le contenu total du sang en  $O_2$  a été calculé à partir de la concentration effective d'hémoglobine et de la saturation en  $O_2$ , en supposant une capacité de liaison de l'hémoglobine à l'oxygène de 1.39 ml/g. La fraction d' $O_2$  dissoute a été ignorée. Ces données ont été utilisées pour calculer le débit sanguin pulmonaire indexé ( $Q_{pi}$ ) et le débit sanguin systémique indexé ( $Q_{si}$ ) en appliquant le principe de Fick. Cependant, le  $Q_{si}$  a été calculé en utilisant le contenu en oxygène dans la VCS, ce qui donne une approximation du véritable débit sanguin systémique. Aucun échantillon de sang veineux mixte véritable n'était disponible. Le sang de la VCS contient plus d'oxygène qu'un véritable échantillon de sang veineux mêlé. Cette approximation a conduit à un biais non quantifiable de surestimation.

Le rapport  $Q_p/Q_s$  a été calculé. Le GTP a été défini comme PAPM moins la POG ou la PCP. La RVP a été calculée comme  $GTP/Q_p$  et la résistance vasculaire systémique (RVS) comme  $(PAM-POD)/Q_s$ . Le  $Q_s$  n'a pas été calculé chez les 9 patients ayant un canal artériel persistant ou un retour veineux pulmonaire partiel (RVPAP) (n=9). La puissance pulmonaire moyenne absorbée (PPma) a été calculée comme  $mPAP \times Q_p \times 2.22 \times 10^{-3}$  au lieu de la puissance cardiaque moyenne du VD. En effet, le débit du VD chez les patients ayant une cardiopathie congénitale n'est pas toujours égal au  $Q_p$  réel, qui a été mesuré dans cette étude.

## Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata® 11.2 (StataCorp, College Station, TX). Les données sont décrites comme la moyenne  $\pm$  l'écart-type pour les variables normalement distribuées, la médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues biaisées et le nombre (%) pour les variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées par la statistique  $\chi^2$  ou par la statistique exacte de Fisher. Les comparaisons des variables continues ont été faites avec le test t de Student pour les échantillons indépendants si ses hypothèses de base étaient satisfaites (tests de Shapiro-Wilks et Levene) et avec le test U de Wilcoxon-Mann-Whitney dans le cas contraire. Lorsque les variables continues étaient réparties entre plus de deux groupes, le test de Kruskal-Wallis a été appliqué. Les valeurs P déclarées sont bilatérales. Les valeurs P  $<0.05$  ont été considérées comme statistiquement significatives.

Nous avons défini une étape de traitement comme l'initiation ou l'intensification du TMS (initiation du TMS avec un ou deux médicaments ; ou ajout de médicament chez un patient prenant déjà un ou deux médicaments). Les changements entre deux points temporels pour le GTP, le RVP, le RVPI, le Qpi, la PPma et le T6M ont été calculés après chaque étape de traitement comme la différence ( $\Delta$ ) des valeurs médianes (IQR). Les valeurs RVP, RVPI, Qpi et T6M ont été comparées avant et après chaque étape à l'aide du test de Wilcoxon signed-Rank. Les changements après chaque étape ont été évalués après quelques mois, puis à nouveau au dernier suivi avant l'étape suivante. Les coefficients de Spearman ont été calculés pour évaluer les corrélations entre les changements de T6M et les paramètres hémodynamiques après chaque étape.

Des hypothèses ont été faites pour estimer l'importance des changements dans les données hémodynamiques et pour prendre en compte la variabilité liée aux méthodes de mesure,

avant l'évaluation des relations pression-débit. Nous avons évalué la variabilité des mesures du  $Q_{pi}$ , de la PAPM et des paramètres dérivés tels que la RV $P_i$  et la PP $m_a$ . La variabilité du  $Q_{pi}$  estimée selon le principe de Fick a été supposée être de  $\pm 5\%$  et la variabilité des mesures de pression de  $\pm 1$  mmHg.

Avec ces hypothèses, l'écart type du  $Q_{pi}$  était de 3 % de sa valeur. Le GTP a été mesuré avec une variabilité de  $\pm 2$  mmHg. Par conséquent, la variabilité des mesures des variations du GTP était de  $\pm 4$  mmHg.

Pour estimer plus précisément les déviations standard de RV $P_i$  et de la PP $m_a$ , pour chaque cathétérisme, nous avons effectué un bootstrapping avec 10 000 simulations. Chaque simulation a fourni une valeur aléatoire de  $Q_{pi}$  entre  $0.95 \times Q_{pi}$  et  $1.05 \times Q_{pi}$ . Chaque simulation a fourni une valeur aléatoire du GTP correspondant au GTP mesuré à  $-2$  mmHg, au GTP mesuré à  $1$  mmHg, au GTP mesuré à  $0$  mmHg, au GTP mesuré à  $+1$  mmHg ou au GTP mesuré à  $+2$  mmHg. En utilisant la même méthode, une simulation du  $\Delta$ GTP a été obtenue par addition de  $-4$  ;  $-3$  ;  $-2$  ;  $-1$  ;  $0$  ;  $+1$  ;  $+2$  ;  $+3$  ou  $+4$  mmHg au  $\Delta$ GTP mesuré. Pour chaque cathétérisme, la moyenne des 10 000 valeurs obtenues au hasard n'était pas significativement différente de la valeur mesurée. L'écart-type obtenu par cette méthode a été fixé comme l'écart-type de la valeur mesurée et le seuil de changement significatif a été fixé à 2 écart-types.

Si le  $\Delta Q_{pi}$  observé était inférieur au seuil de changement significatif, il était alors considéré comme non significatif et remplacé par 0. La même méthode de correction a été appliquée pour le  $\Delta$ GTP, le  $\Delta$ RV $P_i$  et le  $\Delta$ PP $m_a$ . En outre, pour simplifier et généraliser le calcul des seuils de significativité pour le  $\Delta$ RV $P_i$  et le  $\Delta$ PP $m_a$ , nous avons déterminé les équations de régression en utilisant la régression standard du modèle II du grand axe. Les équations donnant la déviation standard pour RV $P_i$  (DS RV $P_i$ ) et la PP $m_a$  (DS PP $m_a$ ) étaient très fortes

( $R^2=0.97$  et  $0.99$ , respectivement) :  $DS\ RV_{Pi} = 0.158 + 0.032 \cdot RV_{Pi}$  et  $DS\ PP_{ma} = 0.001 + 0.030 \cdot PP_{ma}$ .

Les valeurs de déviation standard fournies par ces équations n'étaient pas significativement différentes des valeurs de déviations standard des valeurs individuelles bootstrapées (erreurs relatives  $<1\%$ ). Les variations du GTP corrigé ont été affichées selon le  $Q_p$  corrigé sur un diagramme polaire (Figure 11).<sup>84</sup> Nous avons distingué trois profils de changement hémodynamique dans le temps : l'amélioration, définie comme une augmentation significative du  $Q_{pi}$  et/ou une diminution significative du GTP ; la détérioration, définie comme une diminution significative du  $Q_{pi}$  et/ou une augmentation significative du GTP ; et la stabilité, définie comme l'absence de changement significatif du  $Q_{pi}$  et du GTP.

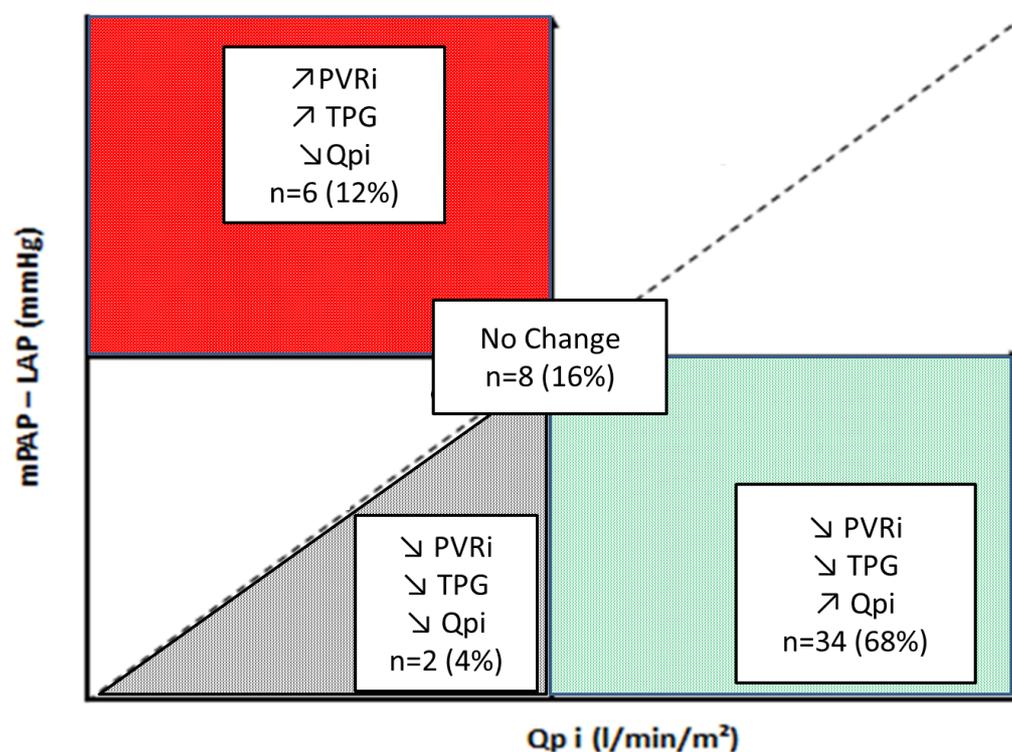


Figure 11 Diagramme polaire permettant de distinguer trois profils de changement hémodynamique dans le temps sous TMS : l'amélioration, définie comme une augmentation significative du  $Q_{pi}$  et/ou une diminution significative du GTP (=TPG), zone verte; la détérioration, définie comme une diminution significative du  $Q_{pi}$  et/ou une augmentation significative du GTP (TPG), zone rouge ; et la stabilité, définie comme l'absence de changement significatif du  $Q_{pi}$  et du GTP (TPG).

Quatre événements cliniques ont été évalués au cours du suivi : le décès, la transplantation cœur-poumon (TCP), la transplantation bipulmonaire (TBP) et l'inscription sur la liste d'attente de transplantation. La sélection pour l'inscription sur la liste a été basée sur une évaluation individuelle de chaque patient au cours d'une discussion multidisciplinaire qui s'est concentrée sur les paramètres de l'insuffisance cardiaque droite et de la classe fonctionnelle, sans tenir compte des pressions pulmonaires ou de la RVP obtenues au cours du cathétérisme cardiaque.<sup>85</sup> Les courbes des événements cumulatifs de Kaplan-Meier ont été tracées en utilisant comme échelle de temps les années écoulées depuis le premier cathétérisme cardiaque. Les différences dans les courbes d'événements cumulatifs en fonction des données hémodynamiques ont été évaluées à l'aide du test du Logrank.

Les associations entre les variables de base et les résultats ont été évaluées à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox. La proportionnalité des risques a été évaluée en appliquant un test de corrélation entre les résidus de Schoenfeld et la transformation logarithmique du temps.<sup>86</sup> Les variables associées à  $P < 0.15$  par analyse univariée ont été introduites dans un modèle multivarié puis soumises à une sélection rétrospective par étapes. Une interaction significative a été observée entre le statut OMS/NYHA ou le T6M et le profil de changement hémodynamique. Par conséquent, le T6M et le statut OMS/NYHA ont été exclus du premier modèle. Un deuxième modèle a été construit sans le profil de changement hémodynamique mais avec le statut OMS/NYHA et le T6M. L'interaction entre le T6M et le statut OMS/NYHA testée en ajoutant le terme d'interaction au modèle n'était pas significative.

## RESULTATS

### Population

Nous avons inclus 69 patients ayant eu 292 cathétérismes cardiaques (en médiane 3 par patient ; de 1 à 14). Dix patients ont eu un seul cathétérisme. Le [Tableau 5](#) présente les données démographiques et hémodynamiques de l'ensemble de la population et de deux sous-groupes définis par la localisation du défaut.

	population totale n=69	shunt pré-tricuspide n=44 (63.8%)		shunt post-tricuspide n=23 (33.3%)		p-value
<b>1.Syndrome d'Eisenmenger</b>	63 (91.3%)	39	88.6%	22	95.7%	<i>p=0.656</i>
<b>2.Shunt gauche droite</b>	6 (8.7%)	5	11.4%	1	4.3%	
<b>Sexe femme</b>	56 (81.2%)	40	90.9%	15	65.2%	<i>p=0.017</i>
<b>Age au diagnostic de l'HTAP (années)</b>	30.8±15.3	33 [28; 41]	14; 64	20 [5; 35]	1; 61	<i>p=0.0025</i>
<b>Premier cathétérisme</b>						
<b>Age (années)</b>	38.4±13.3	39 [30; 49]	14; 64	35 [22; 47]	14; 76	<i>p=0.4090</i>
<b>TGM (m) (n=49)</b>	375±95	396 [318; 432]	140; 505	365 [292; 436]	148; 600	<i>p=0.9001</i>
<b>OMS/NYHA (n=69)</b>						
<b>1</b>	0 (0.0%)	0	0.0%	0	0.0%	
<b>2</b>	25 (36.2%)	16	36.4%	9	39.1%	<i>p=1.000</i>
<b>3</b>	41 (59.4%)	26	59.1%	13	56.5%	
<b>4</b>	3 (4.3%)	2	4.6%	1	4.4%	
<b>Resistance Vasculaire Pulmonaire (UW)</b>	16.0 [11.4-23.8]	13.7 [10.2; 19.6]	5.9; 43.2	21.7 [16.5; 30.6]	10.8; 65.8	<i>p=0.0005</i>
<b>Resistance Vasculaire pulmonaire indexée (WU.m<sup>2</sup>)</b>	26.0 [19.9-38.3]	23.0 [16.0; 32.1]	10.6 ; 66.1	36.1 [24.1; 43.6]	18.4; 91.5	<i>p=0.001</i>
<b>Débit pulmonaire (l.min<sup>-1</sup>)</b>	3.8±1.3	3.9 [3.1; 4.9]	1.3; 6.5	3.1 [2.1; 4.3]	1.4; 5.7	<i>p=0.0413</i>
<b>Débit pulmonaire indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>)</b>	2.2 [1.6-2.7]	2.2 [1.9; 3.1]	0.8; 4.3	2.0 [1.5; 2.4]	1.0; 3.6	<i>p=0.0663</i>
<b>Débit systémique (l.min<sup>-1</sup>)</b>	3.6 [3.0-4.0]	3.6 [2.9; 4.0]	1.9; 8.1	3.4 [3.1; 3.9]	1.5; 9.8	<i>p=0.7721</i>
<b>Débit systémique indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>) (n=65)</b>	2.2 [1.9-2.5]	2.1 [1.8; 2.5]	1.3; 4.5	2.2 [1.9; 2.3]	1.1; 4.8	<i>p=0.7227</i>
<b>Resistance vasculaire systémique indexée (UW.m<sup>2</sup>)</b>	38.6 [31.3-48.1]	39.4 [32.8; 52.7]	19.9; 64.6	39.0 [27.7; 45.6]	17.2; 109.4	<i>p=0.3058</i>
<b>PAPS (mmHg)</b>	96 [88-114]	91 [80; 103]	60; 130	113 [103; 133]	75; 210	<i>p=0.0001</i>
<b>PAPD (mmHg)</b>	40 [35-50]	37 [30; 41]	24; 60	56 [40; 64]	31; 100	<i>p&lt;0.0001</i>
<b>PAPM (mmHg)</b>	62 [53-75]	57 [51; 64]	42; 91	78 [65; 86]	52; 122	<i>p&lt;0.0001</i>
<b>POD (mmHg)</b>	3 [2-5]	3 [2; 5]	0; 9	3 [1; 6]	0; 20	<i>p=0.7434</i>
<b>Gradient transpulmonaire (mmHg)</b>	57 [49-70]	55 [47; 61]	38; 90	70 [61; 79]	38; 116	<i>p=0.0002</i>
<b>Qp/Qs</b>	1.0 [0.8-1.3]	1.1 [0.8; 1.4]	0.3; 1.9	0.8 [0.6; 1.2]	0.5; 1.8	<i>p=0.0093</i>
<b>Ratio RVP/RVS</b>	0.7 [0.5-1.1]	0.5 [0.4; 1.0]	0.3; 2.3	1.1 [0.7; 1.4]	0.4; 2.0	<i>p=0.0006</i>
<b>SaO<sub>2</sub> AP (%)</b>	71 [67-75]	71 [69; 75]	37; 85	70 [60; 73]	39; 80	<i>p=0.1278</i>
<b>SaO<sub>2</sub> Aorte (%)</b>	87 [83-92]	90 [86; 93]	56; 98	83 [77; 84]	67; 96	<i>p&lt;0.0001</i>
<b>SaO<sub>2</sub> VCS (%)</b>	63 [58-68]	63 [58; 69]	36; 76	61 [54; 66]	42; 71	<i>p=0.1149</i>
<b>Indice de puissance pulmonaire (Watt.m<sup>2</sup>)</b>	0.30 [0.25-0.39]	0.29 [0.25; 0.38]	0.11; 0.58	0.34 [0.23; 0.41]	0.19; 0.62	<i>p=0.3274</i>
<b>Dernier cathétérisme</b>						
<b>Resistance Vasculaire Pulmonaire (UW)</b>	14.0 [9.7-19.8]	11.0 [7.8; 16.5]	4.5; 42.1	19.9 [16.0; 27.3]	10.8; 51.5	<i>p&lt;0.0001</i>
<b>Resistance Vasculaire pulmonaire indexée (UW.m<sup>2</sup>)</b>	22.6 [16.0-29.8]	19.2 [14.1; 24.9]	6.2; 66.1	30.0 [26.1; 42.9]	17.9; 75.7	<i>p&lt;0.0001</i>
<b>Débit pulmonaire (l.min<sup>-1</sup>)</b>	4.1±1.3	4.2 [3.2; 5.4]	1.3; 7.4	3.6 [2.1; 4.0]	1.7; 5.7	<i>p=0.0110</i>
<b>Débit pulmonaire indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>)</b>	2.4 [1.9-2.8]	2.6 [2.0; 3.2]	0.8; 5.3	2.2 [1.4; 2.4]	1.1; 2.8	<i>p=0.0035</i>
<b>Débit systémique (l.min<sup>-1</sup>)</b>	3.7 [3.1-4.2]	3.6 [3.1; 4.4]	2.0; 7.9	3.7 [3.0; 4.2]	2.0; 9.8	<i>p=0.8486</i>
<b>Débit systémique indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>) (n=65)</b>	2.3 [2.0-2.6]	2.3 [2.0; 2.6]	1.3; 5.4	2.3 [1.8; 2.6]	1.4; 4.8	<i>p=0.7776</i>

*Tableau 5 Données démographiques et hémodynamiques de l'ensemble de la population et de deux sous-groupes définis par la localisation du défaut.*

Les CIA ont prédominé (n=43, 62.3%, dont 39 ostium secundum [OS], 2 sinus venosus et 2 ostium primum), suivies des CIV (n=13, 18.8%), des CAP (n=6, 8.7%), et des fenêtres aorto-pulmonaires (n=2, 2.9%). Les 5 autres patients (7.2 %) présentaient des anomalies

combinées (1 cas de CAP+CIA, 1 cas de CIA OS + RVPAP et un cas de CIV+CAP et 2 cas de CIV+CIA). Le cathétérisme cardiaque a été suivi d'effets indésirables majeurs dans 2 cas (0.7 % ; IC95%, 0.1 à 2.5 %).

Au moment du premier cathétérisme cardiaque, 54 (78.3%) patients ne prenaient pas de TMS ; 12 (17.4%) prenaient un seul TMS et 3 (4.3%) 2 TMS. Sur les 59 patients qui avaient deux cathétérismes ou plus, au dernier cathétérisme, 3 (5.1%) ne prenaient pas de TMS ; 11 (18.6%) prenaient une monothérapie, 32 (54.3%) une bithérapie et 13 (22.0%) une trithérapie. Le [Tableau 6](#) décrit les lignes de traitements en détail.

<b>Premier cathétérisme (n=69)</b>				
pas de traitement médical spécifique	n=54	78.3%		
monothérapie	n=12	17.4%		
bithérapie	n=3	4.3%		
trithérapie	n=0	0.0%		
<b>Cathétérisme sous monothérapie spécifique (44 patients, 63.7%)</b>				
Bosentan	n=34	77.3%		
Beraprost	n=4	9.1%		
Sildenafil	n=3	6.8%		
Ambrisentan	n=2	4.5%		
Epoprostenol	n=1	2.0%		
<b>Cathétérisme sous bithérapie spécifique (44 patients, 63.7%)</b>				
bithérapie en première intention	n=18	40.9%		
bithérapie en relai d'une monothérapie	n=26	59.1%		
Bosentan + Sildenafil	n=28	63.6%		
Bosentan + Tadalafil	n=7	15.9%		
Bosentan + Epoprostenol	n=6	13.6%		
Ambrisentan + Sildenafil	n=2	4.5%		
Bosentan + Beraprost	n=1	2.0%		
<b>Cathétérisme sous trithérapie (14 patients, 20.3%)</b>				
Antagoniste des récepteurs de l'endothéline	+	inhibiteur PDE5	+	Prostacycline
- Bosentan (n=13)		- Sildenafil (n=11)		- Epoprostenol (n=12)
- Ambrisentan (n=1)		- Tadalafil (n=3)		- Iloprost (n=1)
				- Treprostinil (n=1)
<b>Dernier cathétérisme (n=59)</b>				
pas de traitement médical spécifique	n=3	5.1%		
monothérapie	n=11	18.6%		
bithérapie	n=32	54.3%		
trithérapie	n=13	22.0%		

*Tableau 6 Lignes de traitement médical spécifique de l'HTAP lors des cathétérismes.*

## 2) Modification des paramètres hémodynamiques et fonctionnels après les paliers du TMS

### a) Paramètres hémodynamiques

Nous avons analysé 69 paliers de traitement chez 50 patients. Globalement, après chaque étape, la RVPI a diminué de manière significative, passant de 24.4 [18.8-36.5] à 21.2 [14.6-26.2] UW.m<sup>2</sup> (P<0.0001) ; le Qpi a augmenté de 2.2 [1.8-2.9] à 2.6 [2.1-3.4] L.min-1.m-2 (P<0.0001). Les changements hémodynamiques précoces ont varié d'un patient à l'autre. Une amélioration avec une augmentation du Qpi et une diminution du GTP et de la RVPI a été observée dans 66.7 % des cas (IC95%, 54.3-77.6%). Après chaque étape (Figure 12), la RVPI a diminué de manière significative et le Qpi a augmenté chez les patients prenant une mono ou une bithérapie, mais pas de manière significative dans le petit groupe (n=13) prenant une trithérapie.

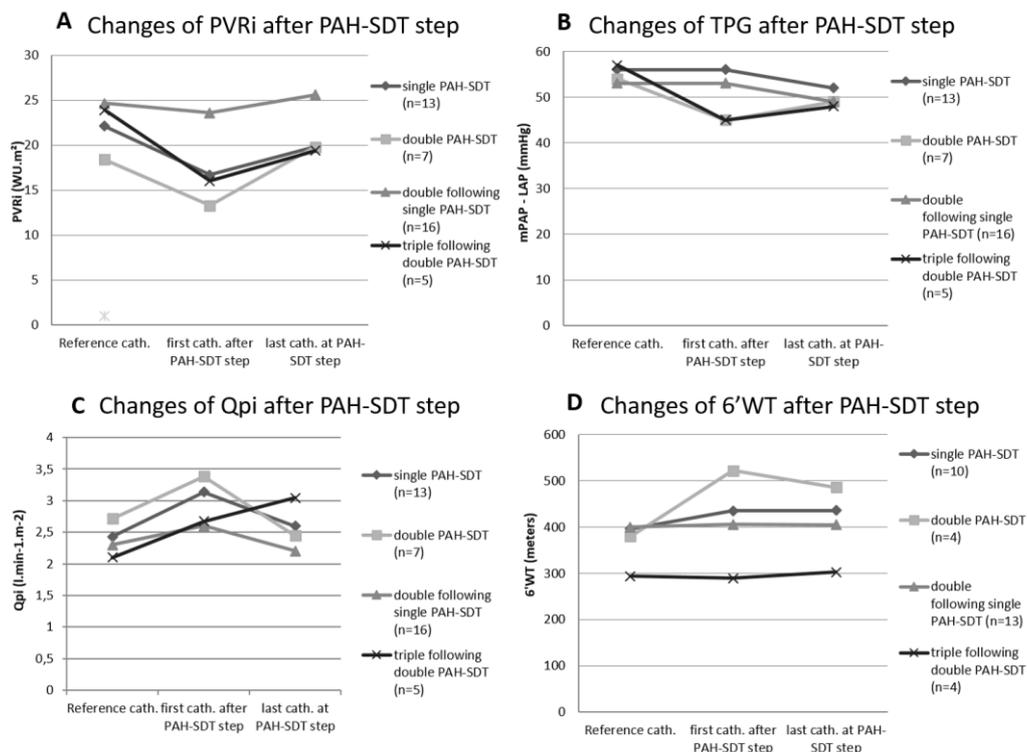


Figure 12 Changements à court et long terme des paramètres hémodynamiques et fonctionnels après l'instauration ou l'intensification du TMS.

Après un suivi médian de 4.9 ans, aucune diminution significative de la RVPI ou augmentation du Qpi n'a été observée en comparaison avec l'évaluation initiale et seulement 37.4% des patients répondaient à notre définition de l'amélioration hémodynamique (augmentation du Qpi et diminution du GTP et de la RVPI). Les patients prenant une trithérapie spécifique avaient un profil à long terme distinct avec une diminution significative et persistante de la RVPI (Tableau 7).

	Evolution précoce ( valeur post - valeur pre)									
	Delai (m.)	Delta RVP (UW)	Delta RVP index (UW.m <sup>2</sup> )	Delta Qp index (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>2</sup> )	T6M (m)	"profil sans changement"	↘Qpi-↗GTP	↘GTP-↗Qpi	↗GTP-↘Qpi	↘GTP-↘Qpi
	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]					
<b>Monothérapie spécifique</b> n=25	6 [5-11]	-3.1 [-10.2 ; +0.0] p<0.01	-4.5 [-15.8 ; +0.3] p<0.01	+0.5 [-0.1 ; +0.8] p<0.01	+37 [+13 ; +88] p<0.01	5 (20.0%)	3 (12.0%)	16 (64.0%)	0	1 (4.0%)
<b>Bithérapie spécifique d'emblée</b> n=11	4 [3-5]	-4.0 [-9.4 ; -2.1] p=0.02	-8.5 [-16.7 ; -2.6] p=0.01	+1.0 [-0.2 ; +1.5] p=0.06	+70.0 [+15.0 ; +137.0] p=0.03	0	1 (9.1%)	9 (81.8%)	0	1 (9.1%)
<b>Bithérapie spécifique après une monothérapie</b> n=23	6 [5-13]	-2.0 [-4.7 ; -0.7] p=0.01	-2.5 [-7.7 ; -0.9] p=0.02	+0.3 [+0.0 ; +0.6] p=0.02	+20.0 [-9 ; +67] p=0.07	5 (21.7%)	3 (13.0%)	14 (60.9%)	0	1 (4.4%)
<b>Trithérapie spécifique après une bithérapie</b> n=10	5.5 [5-10]	-2.7 [-5.4 ; +1.0] p=0.18	-4.8 [-11.2 ; +1.6] p=0.20	+0.3 [-0.3 ; +0.9] p=0.28	+61 [-58 ; +80] p=0.25	0	4 (40,0%)	6 (60.0%)	0	0
	Evolution tardive ( valeur post - valeur pre)									
	Delai (m.)	Delta RVP (UW)	Delta RVP index (UW.m <sup>2</sup> )	Delta Qp index (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>2</sup> )	T6M (m)	"profil sans changement"	↘Qpi-↗GTP	↘GTP-↗Qpi	↗GTP-↘Qpi	↘GTP-↘Qpi
	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]	med. [ITQ]					
<b>Du 1er au dernier cathétérisme</b> n=59	65 [43-109]	-2.0 [-6.3 ; +1.1] p<0.01	-5.0 [-11.1 ; +2.9] p<0.01	+0.1 [-0.3 ; +0.6] p=0.10	+40.0 [-7.0 ; +71.0] p<0.01					
<b>Monothérapie spécifique</b> n=17	48 [30-83]	+0.4 [-2.4 ; 2.1] p=0.98	+1.1 [-4.8 ; +3.3] p=0.98	+0.0 [-0.5 ; 0.4] p=0.52	+58.5 [0.0 ; +100.5] p=0.03	4 (23.5%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)	1 (5.9%)	3 (17.7%)
<b>Bithérapie spécifique d'emblée</b> n=9	57 [54-59]	-0.6 [-4.9 ; +0.7] p=0.31	-0.4 [-6.5 ; +0.1] p=0.14	+0.0 [-0.3 ; +0.2] p=0.68	+32.0 [-25.0 ; +103.0] p=0.25	2 (22.2%)	1 (11.1%)	n=2 (22.2%)	0	4 (44.4%)
<b>Bithérapie spécifique après une monothérapie</b> n=21	48 [36-63]	-0.7 [-4.0 ; 1.5] p=0.40	-2.3 [-6.0 ; +2.3] p=0.37	-0.1 [-0.5 ; +0.3] p=0.79	+3.5 [-22.0 ; +40.0] p=0.80	4 (19.1%)	2 (9.5%)	11 (52.4%)	0	4 (19.1%)
<b>Trithérapie spécifique après une bithérapie</b> n=6	57 [41-78]	-6.1 [-8.3 ; -0.3] p=0.07	-8.0 [-16.9 ; -0.6] p=0.03	+0.5 [+0.0 ; +2.4] p=0.17	+20.5 [-64.5 ; +100.0] p=0.47	2 (33.3%)	0	n=3 (50.0%)	0	1 (16.7%)

*Tableau 7 Changements à court et long terme des paramètres hémodynamiques et fonctionnels après l'instauration ou l'intensification du TMS.*

Le [Tableau 8](#) montre la comparaison des paramètres cliniques et hémodynamiques chez 50 patients stratifiés selon le profil hémodynamique après le premier palier de traitement

disponible. La distribution des types de palier de traitement chez ces 50 patients était la suivante : initiation d'une monothérapie, n=25 ; passage à une bithérapie après une monothérapie, n=11 ; passage à une trithérapie après une bithérapie, n=3 ; et bithérapie d'emblée, n=11. Une amélioration hémodynamique a été constatée chez 34 patients (68.0 % ; IC95 %, 53.3-80.5), dont les 6 patients présentant des shunts gauche-droite persistants (Figure 11). La stabilité hémodynamique était plus fréquente chez les patients présentant des shunts post-tricuspidé. Les patients présentant une amélioration hémodynamique (n=34, 68%) ou une stabilité (n=8, 16%) présentaient des caractéristiques de base moins bonnes, avec plus de dyspnée, une RVPI plus élevée et une Qpi plus faible que les patients présentant une détérioration hémodynamique. Chez les patients présentant une amélioration hémodynamique était observée la plus forte diminution de RVPI et la plus forte augmentation de Qpi, de sorte que leurs paramètres hémodynamiques au deuxième cathétérisme étaient meilleurs que chez les patients présentant une stabilité ou une détérioration hémodynamique. Les patients présentant une détérioration hémodynamique présentaient des symptômes plus légers, des RVPI plus faibles et un Qpi plus élevé malgré des pressions pulmonaires similaires au départ. Une diminution concomitante du Qpi et du GTP ont été observées chez seulement 2 (4.0 %) patients, dont la fonction était compromise et qui sont décédés au cours du suivi. Ce schéma a été caractérisé par des diminutions du Qpi, du débit systémique et du GTP sans changement significatif des RVPI.

Profil évolutif pression pulmonaire - débit pulmonaire n=50		"profil sans changement" n=8 (16%)	ΔQpi-ΔGTP n=6 (12%)	ΔGTP-ΔQpi n=34 (68%)	ΔGTP-ΔQpi n=2 (4%)	P-value
<b>Evenement cardio-vasculaire</b>		5 (62.5%)	0 (100%)	9 (26.5%)	2 (100%)	<b>p=0.008</b>
Syndrome d'Eisenmenger		8 (100%)	6 (100%)	28 (82.4%)	2 (100%)	p=0.615
Shunt pré-tricuspide		2 (25.0%)	4 (66.7%)	28 (82.4%)	2 (100%)	<b>p=0.003</b>
sexe Femme		6 (75.0%)	5 (83.3%)	28 (82.4%)	2 (100%)	p=1.000
<b>1ère évaluation par cathétérisme</b>						
Résistance vasculaire pulmonaire (UW)		19.6 [13.5; 27.6]	11.5 [11.0; 12.4]	15.8 [11.2; 24.2]	5.9; 9.9	<b>p=0.016</b>
Résistance vasculaire pulmonaire indexée (UW.m <sup>2</sup> )		31.5 [23.4; 41.4]	18.1 [14.5; 21.4]	28.1 [19.2; 39.5]	15.5; 11.8	<b>p=0.0074</b>
Age (années)		34 [32; 41]	33 [30; 46]	40 [31; 49]	29; 59	p=0.8016
T6M (m)		320 [275; 424]	399 [339; 419]	389 [357; 434]	200; 240	p=0.1306
OMS/NYHA						<b>p=0.004</b>
1		0	1 (16.7%)	0	0	
2		4 (50.0%)	4 (66.6%)	9 (26.5%)	0	
3		4 (50.0%)	1 (16.7%)	25 (73.5%)	1 (50.0%)	
4		0	0	0	1 (50.0%)	
Débit pulmonaire indexé (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )		2.0 [1.5; 2.4]	3.6 [3.0; 3.6]	2.1 [1.6; 2.6]	2.7; 3.2	<b>p=0.004</b>
Débit systémique indexé (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> ) (n=65)		1.9 [1.8; 2.3]	2.7 [2.1; 3.1]	2.0 [1.7; 2.4]	2.0; 2.7	p=0.1028
Résistance vasculaire systémique indexée (UW.m <sup>2</sup> )		33.0 [24.5; 52.7]	32.3 [28.1; 36.5]	40.5 [34.3; 55.2]	32.8; 46.7	p=0.2661
PAPM (mmHg)		68 [57; 86]	64 [62; 77]	59 [52; 71]	42; 47	p=0.083
POD (mmHg)		4 [2; 6]	5 [3; 9]	3 [2; 6]	4; 5	p=0.6770
Gradient transpulmonaire (mmHg)		59 [52; 82]	59 [53; 67]	56 [47; 65]	38; 42	p=0.1182
Qp/Qs		1.1 [0.6; 1.2]	1.4 [1.0; 1.6]	1.0 [0.8; 1.3]	1.0; 1.6	p=0.2081
Ratio RVP/RVS		0.8 [0.6; 1.4]	0.5 [0.5; 0.7]	0.6 [0.5; 1.1]	0.3; 0.5	p=0.1161
SaO <sub>2</sub> Aorte (%)		81 [76; 91]	89 [84; 93]	88 [83; 94]	89; 92	p=0.2936
SaO <sub>2</sub> VCS (%)		62 [57; 65]	61 [58; 68]	62 [57; 66]	60; 70	p=0.8835
Indice de puissance pulmonaire (Watt.m <sup>-2</sup> )		0.32 [0.24; 0.35]	0.49 [0.39; 0.62]	0.26 [0.23; 0.32]	0.28; 0.30	<b>p=0.0119</b>
<b>Evaluation précoce par cathétérisme après initiation traitement médical spécifique</b>						
Délai (mois)		5.5 [3; 10]	12 [3; 14]	5 [4; 9]	4; 5	p=0.8169
Résistance vasculaire pulmonaire (UW)		20.0 [13.4-27.7]	12.9 [11.4-15.8]	9.5 [7.8-15.4]	6.1; 10.0	<b>p=0.0108</b>
Résistance vasculaire pulmonaire indexée (UW.m <sup>2</sup> )		31.4 [23.5-41.8]	22.2 [18.6-23.4]	16.8 [12.9-24.7]	12.4; 15.3	<b>p=0.0099</b>
T6M (m)		366 [329; 375]	464 [431; 495]	450 [389; 500]	293; 331	<b>p=0.0269</b>
OMS/NYHA						<b>p=0.383</b>
1		1 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	0	
2		4 (50.0%)	4 (66.6%)	21 (61.8%)	0	
3		2 (25.0%)	1 (16.7%)	10 (29.4%)	2 (100%)	
4		1 (12.5%)	0	1 (2.9%)	0	
Débit pulmonaire indexé (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )		2.1 [1.9; 2.3]	2.8 [2.4; 3.4]	2.9 [2.3; 3.7]	2.4; 2.6	<b>p=0.0245</b>
Débit systémique indexé (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> ) (n=65)		2.1 [1.8; 2.5]	2.5 [2.2; 3.0]	2.5 [2.1; 2.8]	1.3; 1.8	p=0.1376
Résistance vasculaire systémique indexée (UW.m <sup>2</sup> )		34.6 [26.4; 46.2]	31.3 [27.3; 38.9]	32.3 [26.8; 42.1]	42.9; 62.6	p=0.2995
PAPM (mmHg)		76 [62; 90]	63 [62; 69]	52 [48; 67]	37; 41	<b>p=0.0032</b>
POD (mmHg)		5 [4; 6]	3 [1; 7]	5 [3; 6]	5; 5	p=0.8368
Gradient transpulmonaire (mmHg)		68 [53; 85]	59 [56; 63]	49 [43; 61]	32; 36	<b>p=0.007</b>
Qp/Qs		1.0 [0.7; 1.2]	1.2 [0.9; 1.4]	1.2 [0.9; 1.5]	1.3; 2.0	p=0.1725
Ratio RVP/RVS		1.0 [0.7; 1.3]	0.7 [0.6; 0.8]	0.5 [0.3; 0.7]	0.2; 0.4	<b>p=0.0144</b>
SaO <sub>2</sub> Aorte (%)		84 [77; 91]	92 [83; 94]	89 [87; 93]	88; 98	p=0.2481
SaO <sub>2</sub> VCS (%)		56 [54; 65]	63 [56; 69]	65 [60; 71]	54; 61	p=0.1239
Indice de puissance pulmonaire (Watt.m <sup>-2</sup> )		0.37 [0.25; 0.39]	0.39 [0.34; 0.49]	0.34 [0.29; 0.43]	0.21; 0.21	p=0.0919
<b>Changement entre les 2 cathétérismes (1<sup>ère</sup> -2<sup>ème</sup> valeur)</b>						
Δ T6M (m)		-20 [0; -49]	-82 [-17; -110]	-45 [-15; -88]	-53; -131	p=0.4469
Δ Gradient transpulmonaire (mmHg)		-3.0 [-7.0; 0.0]	0.0 [-3.0; 2.0]	6.5 [1.0-12.0]	6; 6	<b>p=0.0036</b>
Δ Débit pulmonaire indexé (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )		-0.2 [-0.3; 0.0]	0.6 [0.4; 0.9]	-0.7 [-1.0; -0.5]	0.5; 0.4	<b>p=0.0001</b>
Δ Résistance vasculaire pulmonaire indexée (WU.m <sup>2</sup> )		0.0 [0.0; 0.0]	-4.8 [-5.6; -2.6]	8.6 [5.0; 17.4]	0.0; 0.0	<b>p=0.0001</b>
Δ Indice de puissance pulmonaire (Watt.m <sup>-2</sup> )		-0.02 [-0.09; 0.00]	0.08 [0.04; 0.16]	-0.07 [-0.13; -0.02]	0.08; 0.07	<b>p=0.0018</b>

Tableau 8 Comparaison des paramètres cliniques et hémodynamiques chez 50 patients stratifiés selon le profil hémodynamique après le premier palier de traitement disponible.

Le Tableau 9 montre que les changements à court et à long terme des paramètres hémodynamiques n'étaient pas significativement différents dans les sous-groupes définis

par la localisation du défaut. Seul le schéma de changement hémodynamique était lié à la localisation du défaut à court terme, une amélioration hémodynamique étant plus fréquente dans le groupe de patients avec un shunt pré-tricuspidé ( $P=0.008$ ).

		Shunt pré-tricuspidé		Shunt post-tricuspidé		P-value
Evolution entre le 1 <sup>er</sup> et le dernier cathétérisme		n=40		n=18		
1 <sup>ère</sup> valeur - dernière valeur		med [itq]	min.; max.	med [itq]	min.; max.	
Delai (mois)		63 [46; 105]	4; 180	67 [24; 109]	3; 229	$p=0.9464$
$\Delta$ Qpi (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )		-0.1 [-0.9; 0.3]	-3.1; 1.6	0.0 [-0.4; 0.2]	-0.8; 0.8	$p=0.4824$
$\Delta$ RVP index (WU.m <sup>2</sup> )		5.6 [0.0; 11.2]	-13.3; 36.2	0.0 [-4.9; 8.9]	-13.9; 43.4	$p=0.2210$
$\Delta$ GTP (mmHg)		6 [0; 13]	-16; 90	0 [0; 8]	-35; 30	$p=0.1984$
$\Delta$ Indice de puissance pulm. (Watt.m <sup>-2</sup> )		0.00 [-0.05; 0.08]	-0.27; 0.17	0.01 [-0.04; 0.07]	-0.26; 0.25	$p=0.5823$
$\Delta$ T6M (metres)		-24 [-71; 18]	-232; 106	-48 [-74; -20]	-159; 25	$p=0.2583$
Evolution après un palier d'escalade thérapeutique		n=36		n=13		P-value
Valeur avant palier - valeur après palier						
Delai (mois)		5 [4; 8]	2; 14	5 [3; 12]	3; 24	$p=0.9346$
$\Delta$ Qpi (l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )		-0.6 [-1.0; 0.0]	[-2.4; 0.8]	-0.2 [-0.5; 0.0]	-2.3; 1.3	$p=0.2477$
$\Delta$ RVP index (WU.m <sup>2</sup> )		5.2 [0.0; 10.7]	-18.5; 21.7	5.5 [0.0; 15.8]	-8.4; 37.4	$p=0.8376$
$\Delta$ GTP (mmHg)		3 [0; 10]	-11; 23	0 [0; 12]	-12; 38	$p=0.8235$
$\Delta$ Indice de puissance pulm. (Watt.m <sup>-2</sup> )		-0.05 [-0.12; 0.02]	-0.22; 0.09	-0.05 [-0.09; 0.00]	-0.30; 0.26	$p=0.5938$
$\Delta$ T6M (metres)		-49 [-100; -15]	-148; 104	-24 [-59; -13]	-88; 0	$p=0.4446$
profil évolutif précoce	"absence de changement"	2	5.6%	6	46.2%	$p=0.008$
	$\searrow$ Qpi- $\nearrow$ GTP	4	11.1%	1	7.7%	
	$\searrow$ GTP- $\nearrow$ Qpi	28	77.8%	6	46.2%	
	$\nearrow$ GTP- $\nearrow$ Qpi	0	0.0%	0	0.0%	
	$\searrow$ GTP- $\searrow$ Qpi	2	5.6%	0	0.0%	

Tableau 9 Changements à court et à long terme des paramètres hémodynamiques selon la localisation du défaut.

## b) Capacité fonctionnelle

Une augmentation globale du T6M (+44 m [+6 ; +80]) a été observée. Après chaque palier de traitement (Tableau 7), le T6M s'est amélioré de manière significative dans les trois types de palier de traitement, l'exception étant le groupe sous trithérapie. Cependant, dans ce dernier groupe, le  $\Delta$ T6M était significativement corrélé avec le  $\Delta$ RVPi ( $r=-0.94$ ,  $P<0.005$ ) et le  $\Delta$ Qpi ( $r=0.83$ ,  $P<0.05$ ). Après un suivi médian de 59.1 mois [41.6-82.4], le  $\Delta$ T6M était significativement corrélé avec le  $\Delta$ Qpi ( $r=1.0$ ,  $P<0.0001$ ). Aucune corrélation n'a été observée entre le T6M et les changements des paramètres hémodynamiques chez les patients sous TMS.

### Événements cliniques majeurs (décès, transplantation et inscription sur la liste d'attente du transplantation)

Des données de suivi sur les événements cardiovasculaires majeurs étaient disponibles pour 68 (98.6 %) patients, de 4.2 mois à 19.7 ans après le premier cathétérisme (médiane, 7.2 ans). L'âge médian au dernier suivi était de 45.3 ans [38.9 ; 54.6].

Des événements cliniques majeurs sont survenus chez 23 patients (33.3% ; IC95% : 22.4%-45.7%) : 8 patients sont décédés, 8 ont eu une transplantation et 7 ont été inscrits sur la liste des patients en attente d'une transplantation (Figure 13).

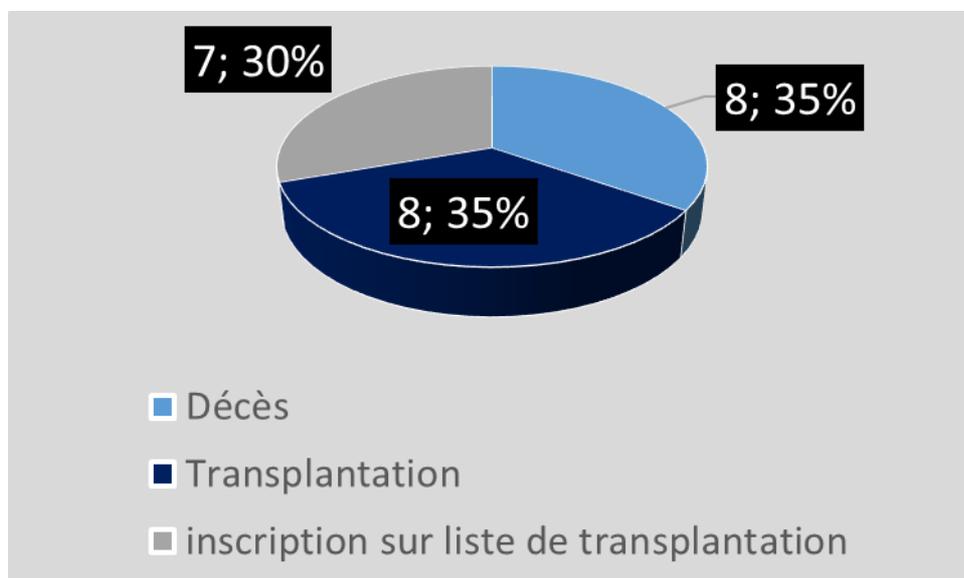


Figure 13 Répartition des événements cardiovasculaires majeurs observés chez 23 patients (33.3%).

Le délai médian de survenue des événements cardiaques majeurs était de 8.1 ans (de 7.2 mois à 13.6 ans) après le premier cathétérisme et de 2.6 ans (de 2 jours à 8.8 ans) après le dernier cathétérisme. L'âge lors de la survenue des événements variait de 18 à 62 ans (médiane, 43.1 ans [35.4 - 50.2]) sans différence significative selon la localisation du défaut (P=0.75). Le taux cumulé d'événements 15 ans après le premier cathétérisme était de 49.2 % (Figure 14A).

Le **Tableau 10** présente les résultats de l'analyse bivariée comparant les données des patients avec et sans événements. La **Figure 14** montre les courbes de Kaplan-Meier des incidences cumulées des événements en fonction des paramètres cliniques et hémodynamiques.

		Événements (transplantation / décès)	Absence d'événement	p-value
		<b>n=23 (33.3%)</b>	<b>n=46 (66.7%)</b>	
Sexe femme		20 (87.0%)	36 (78.3%)	p=0.52
1.Syndrome d'Eisenmenger		23 (100.0%)	40 (87.0%)	p=0.168
Shunt pré-tricuspide		14 (60.9%)	30 (65.2%)	p=0.634
Age au diagnostic de l'HTAP (années)		33.2±12.0	29.6±16.7	p=0.371
<b>Premier cathétérisme</b>				
nombre de lignes de traitement spécifique	<b>0</b>	18 (78.2%)	36 (78.3%)	p=1.000
	<b>1</b>	4 (17.4%)	8 (17.4%)	
	<b>2</b>	1 (4.4%)	2 (4.4%)	
<b>OMS/NYHA (n=69)</b>	<b>1</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>p=0.005</b>
	<b>2</b>	4 (17.4%)	21 (45.7%)	
	<b>3</b>	16 (69.6%)	25 (54.3%)	
	<b>4</b>	3 (13.0%)	0 (0.0%)	
<b>T6M (m) (n=49)</b>		302±95	407±75	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Resistance Vasculaire Pulmonaire (UW)</b>		21.0 [13.4-25.4]	14.9 [11.0-21.5]	p=0.080
<b>Resistance Vasculaire pulmonaire indexée ≥30 UW.m<sup>2</sup></b>		13 (56.5%)	15 (32.6%)	<b>p=0.035</b>
<b>Débit pulmonaire indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>)</b>		2.0 [1.5-2.5]	2.3 [1.9-2.8]	p=0.104
<b>Débit systemique indexé (l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>) (n=65)</b>		2.1 [1.9-2.3]	2.2 [1.8-2.7]	p=0.537
<b>POD (mmHg)</b>		4 [3-6]	3 [2-5]	<b>p=0.024</b>
<b>POD ≥4 mmHg</b>		16 (69.6%)	16 (34.8%)	<b>p=0.006</b>
<b>PAPM (mmHg)</b>		67 [52-75]	62 [54-75]	p=0.679
<b>PAPD (mmHg)</b>		45 [35-55]	38 [33-46]	p=0.122
<b>PAPD≥45 (mmHg)</b>		12 (52.2%)	13 (28.9%)	p=0.060
<b>SaO<sub>2</sub> VCS (%)</b>		60 [55-63]	64 [58-69]	<b>p=0.011</b>
<b>SaO<sub>2</sub> VCS ≤ 65%</b>		21 (91.3%)	26 (56.5%)	<b>p=0.005</b>
<b>SaO<sub>2</sub> Aorte (%)</b>		84 [79-89]	88 [84-93]	<b>p&lt;0.010</b>
<b>SaO<sub>2</sub> AP (%)</b>		69 [60-73]	72 [69-77]	<b>p=0.007</b>
<b>SaO<sub>2</sub> AP &gt;70%</b>		8 (34.8%)	32 (69.6%)	<b>p=0.006</b>
<b>VO<sub>2</sub> indexée (ml.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>)</b>		123.3±17.9	126.0±17.2	p=0.564
<b>Hémoglobine (g.dL<sup>-1</sup>)</b>		15.9 [14.2-18.7]	16.6 [14.8-18.1]	p=0.651
<b>Ratio RVP/RVS</b>		0.8 [0.5-1.1]	0.7 [0.5-1.1]	p=0.5329
<b>Indice de puissance pulmonaire (Watt.m<sup>-2</sup>)</b>		0.28 [0.23-0.35]	0.31 [0.26-0.40]	p=0.203
<b>Gradient transpulmonaire (mmHg)</b>		61 [47-70]	57 [50-70]	p=0.964
<b>Profil évolutif hémodynamique pression-débit pulmonaire précoce après palier de traitement médical spécifique (n=50)</b>				<b>p=0.008</b>
"profil absence de changement"		5 (31.3%)	3 (8.8%)	
↘Qpi-↗GTP		0 (0.0%)	6 (17.7%)	
↘GTP-↗Qpi		9 (56.3%)	25 (73.5%)	
↘GTP-↘Qpi		2 (12.5%)	0 (0.0%)	

Tableau 10 Analyse bivariée comparant les données des patients avec et sans événements.

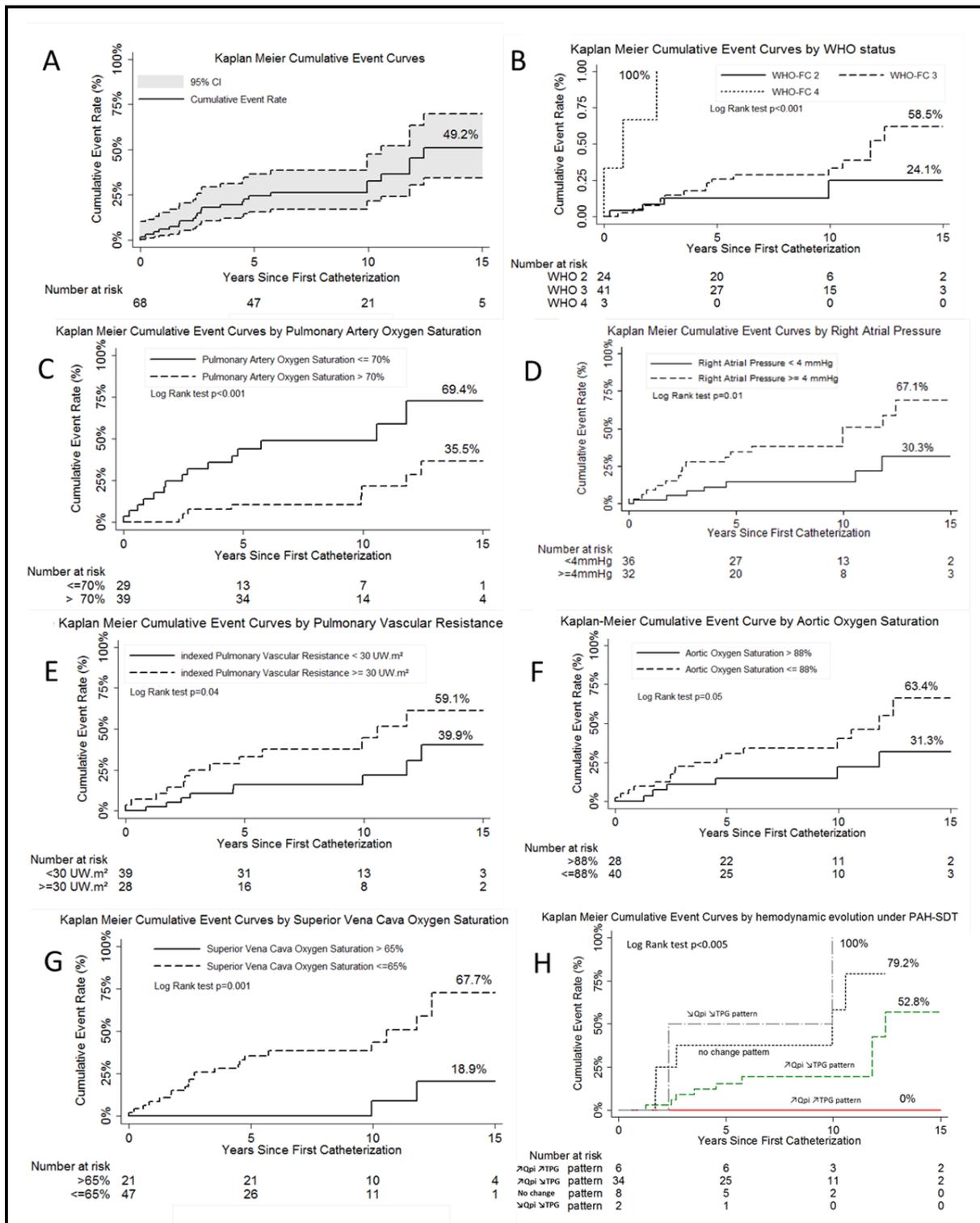


Figure 14 Courbes de Kaplan-Meier des incidences cumulées des événements en fonction des paramètres cliniques et hémodynamiques.

Les patients ayant eu des événements cardio-vasculaires majeurs présentaient des caractéristiques hémodynamiques moins bonnes au départ. Selon l'analyse univariée de Cox,

les prédicteurs significatifs des événements étaient des RVPI  $>30$  UW.m<sup>2</sup> (HR, 2.4 ; IC95%, 1.1-5.5 ; P=0.048), POD $>4$  mmHg (HR, 3.0 ; IC95%, 1.2-7.2 ; P=0.017), SaO<sub>2</sub> VCS  $<65$  % (HR, 8.2 ; IC95 % , 1.9-35.4 ; P=0.005), et SaO<sub>2</sub> AP  $<70$ % (HR, 4.2 ; IC95%, 1.7-10.0 ; P=0.001). Des tendances non significatives ont été constatées pour les autres paramètres hémodynamiques. Après ajustement en fonction de la localisation du défaut, du sexe, du type d'HTAP dans la classification Nice et du nombre de lignes de TMS, dans le premier modèle (sans T6M ou OMS/NYHA), la SaO<sub>2</sub> VCS et le profil de réponse hémodynamique ont été associés de manière significative aux événements (P=0.048 et P $<0.0001$ , respectivement). Dans le second modèle (avec T6M et OMS/NYHA mais sans le profil de changement hémodynamique), la SaO<sub>2</sub> VCS et le T6M ont été associés de manière significative aux événements (P=0.038 et P=0.005, respectivement). Chaque diminution de 1 % de la SaO<sub>2</sub> VCS était associée à une augmentation de 9.8 % du HR pour les événements (IC95%, 3.2%-26.1%).

Le profil de réponse hémodynamique a été associé de manière significative aux événements (P=0.008) et à la mortalité toutes causes confondues (P=0.01). Les événements étaient plus fréquents chez les patients présentant un profil stable ou une détérioration que chez ceux présentant un schéma d'amélioration (HR, 3.8 ; IC95%, 1.1-13.5 ; P=0.038) après ajustement en fonction de la localisation du défaut, du sexe, du type d'HTAP et du nombre de lignes de TMS.

## **DISCUSSION**

Dans cette vaste cohorte de 69 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, nous avons évalué de multiples paramètres hémodynamiques en utilisant une méthode standardisée sur une période de 20 ans. Cette standardisation est un atout majeur de cette étude, car elle fournit des données fiables pour évaluer les effets à long terme du TMS. L'initiation ou l'intensification du TMS ont été associées à des améliorations hémodynamiques précoces. Néanmoins, les effets hémodynamiques du TMS ont varié d'un patient à l'autre et ont eu tendance à s'estomper avec le temps. Les valeurs des paramètres hémodynamiques avant puis sous TMS ont été associées à la survenue d'événements cliniques durant le suivi.

### Méthodes utilisées pour étudier l'hémodynamique dans le syndrome d'Eisenmenger

La plupart des études de cohorte sur les effets du TMS chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger n'ont pas comporté l'analyse de données hémodynamiques.<sup>73, 74</sup> L'échocardiographie fournit une évaluation de la fonction du VD mais n'examine pas avec précision le Qp et les RVP.<sup>45</sup> Dans la pratique clinique contemporaine, la mesure du débit cardiaque repose encore sur la thermodilution ou la méthode de Fick, toutes deux invasives.<sup>87</sup> Chez les patients ayant une cardiopathie congénitale, la thermodilution est imprécise car la solution froide injectée subit une recirculation précoce ou est déviée par un défaut septal. La méthode de Fick est la méthode de référence. Le  $VO_2$  doit être déterminé pour calculer le débit cardiaque selon la méthode de Fick.<sup>7, 88</sup> Comme la mesure directe du  $VO_2$  est complexe et nécessite un équipement sophistiqué, le  $VO_2$  est souvent estimé à la place, non seulement dans la pratique clinique mais aussi dans les études sur les patients

ayant un syndrome d'Eisenmenger<sup>59, 89, 90</sup>. Cependant, les équations utilisées pour estimer le  $VO_2$  se sont avérées inexactes tant chez les adultes que chez les enfants.<sup>88, 91, 92</sup> Nous avons donc mesuré directement le  $VO_2$ .<sup>82</sup> De plus, lors de l'évaluation des changements hémodynamiques dans le temps, nous avons pris en compte la variabilité liée à la méthode de mesure.

### Changements des paramètres hémodynamiques et de la capacité fonctionnelle induits par le TMS

Dans l'ensemble, les améliorations à court terme des RVPI, du Qpi et du T6M induites par le TMS étaient conformes à celles des essais contrôlés par placebo précédemment rapportés, tels que BREATHE-5.<sup>59</sup> Cependant, les effets hémodynamiques du TMS varient d'un patient à l'autre. Ainsi, l'hémodynamique ne s'est améliorée que chez environ deux tiers des patients.

Le TMS dans l'HTAP idiopathique est prescrit selon une stratégie par paliers.<sup>7</sup> Peu de données sont disponibles sur la combinaison de lignes de TMS chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger. L'analyse des données hémodynamiques chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger traitée par une approche combinée est un point fort de cette étude. D'autant plus que la thérapie combinée associant le bosentan et le sildénafil n'a pas réussi à améliorer les paramètres hémodynamiques et fonctionnels dans un essai randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle chez des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>61</sup> Cependant, le sildénafil a été ajouté automatiquement après 3 mois de traitement au bosentan.<sup>61</sup> Dans notre cohorte et dans une autre étude sur la pratique clinique quotidienne, l'intensification progressive du traitement avec ajout d'une ligne de TMS lorsque le traitement précédent est devenu insuffisamment efficace a été associée à

une diminution significative des RVPi et à des augmentations significatives du Qpi et du T6M.<sup>77</sup> De plus, nos données suggèrent que le fait d'initier le TMS avec deux médicaments en combinaison peut apporter des améliorations hémodynamiques plus importantes qu'avec un seul médicament .

À long terme, après une médiane de suivi de près de 5 ans, les effets du TMS ont considérablement diminué, avec seulement un tiers des patients présentant encore le profil évolutif d'amélioration hémodynamique avec augmentation du Qpi et diminution de la RVPi. Le T6M est resté plus élevé qu'avant l'initiation du traitement.<sup>77</sup> Mais l'ampleur de la différence était similaire à celle signalée précédemment lors du traitement par placebo.<sup>60</sup> Cependant, la conception de l'étude ne nous a pas permis de déterminer si le sevrage des effets du TMS au fil du temps était lié à la progression de l'HTAP ou à un phénomène d'échappement au TMS. En particulier, nous n'avons pas pu évaluer si le TMS ralentissait la progression de la maladie. Conformément à nos données, une étude sur le bosentan a montré que les paramètres durant l'exercice sont revenus au niveau de base en 2 ans.<sup>78</sup>

Le profil de changement hémodynamique a été corrélé aux données de base. Le groupe présentant le profil d'amélioration hémodynamique avait des symptômes plus graves et des RVPi plus élevées au départ par rapport aux autres groupes. En revanche, le schéma de détérioration hémodynamique était associé à des symptômes plus légers au départ et à des valeurs de RVPi plus faibles par rapport aux autres groupes. Le TMS est recommandé chez les patients atteints d'HTAP idiopathique dont la classification OMS/NYHA est II, III ou IV.<sup>7</sup> Chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, l'efficacité du TMS semble être la plus grande chez les patients en stade OMS/NYHA III et IV.<sup>7</sup> En outre, il existe des différences de phénotype clinique et de paramètres échocardiographiques entre les patients présentant des défauts pré-tricuspidés et post-tricuspidés.<sup>5</sup> Dans notre cohorte, les

malformations post-tricuspidales étaient associées à des valeurs de paramètres hémodynamiques plus mauvaises.<sup>93, 94</sup> Dans l'ensemble, les changements hémodynamiques induits par le TMS n'étaient pas significativement différents entre ces deux groupes, conformément à une analyse de sous-groupe des données de BREATHE-5.<sup>94</sup> Cependant, dans notre étude, dans l'analyse patient par patient, le profil d'amélioration hémodynamique n'a été constaté que chez la moitié des patients présentant des malformations post-tricuspidales, contre trois quarts de ceux présentant des malformations pré-tricuspidales. Ainsi, la réponse au TMS semble différer selon la localisation du défaut.<sup>93</sup>

#### Association entre les paramètres hémodynamiques et le devenir à long terme

Notre étude confirme la gravité du syndrome d'Eisenmenger, un tiers des patients décédant ou nécessitant une TCP ou une TBP à un âge médian de 44,2 ans. Une grande étude monocentrique, dans laquelle la plupart des patients avaient des cardiopathies complexes, a révélé une altération similaire du pronostic vital.<sup>73</sup> Malgré un TMS intensif dans notre cohorte, qui comprenait des patients classés OMS/NYHA II, l'incidence des événements cliniques majeurs était élevée. L'absence d'un groupe naïf de TMS limite notre capacité à évaluer l'impact du TMS sur le devenir à long terme. L'étude observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique mentionnée ci-dessus<sup>73</sup> et une cohorte germanique<sup>74</sup> ont suggéré une meilleure survie avec le TMS, mais aucune des deux études a recueilli de données hémodynamiques. Dans notre population, en plus du statut NYHA/OMS, plusieurs paramètres hémodynamiques prédisaient la survenue des événements majeurs, notamment la RVPi, la SpO<sub>2</sub>,<sup>5, 73</sup> la POD, la SaO<sub>2</sub> AP et la SaO<sub>2</sub> VCS. Par une analyse multivariée, une faible SaO<sub>2</sub> VCS a été associée indépendamment aux événements. Dans le syndrome

d'Eisenmenger, une faible SaO<sub>2</sub> VCS reflète à la fois la désaturation en oxygène de l'aorte et une diminution du débit systémique. Nous avons également constaté que les changements hémodynamiques sous TMS étaient fortement associés aux événements, alors que la localisation du défaut ne l'était pas.<sup>5</sup> Cependant, un biais d'immortalité peut s'être produit dans le groupe présentant des défauts post-tricuspidés.<sup>34</sup> Malheureusement, nos patients n'ont pas eu systématiquement une évaluation échocardiographique précise de la fonction ventriculaire, qui prédit fortement le devenir.<sup>45</sup> Nous n'avons donc pas pu déterminer si les paramètres hémodynamiques invasifs offraient un pouvoir prédictif supplémentaire.

### **CONCLUSION**

Dans le syndrome d'Eisenmenger, les changements hémodynamiques associés au TMS varient selon les patients et sont associés à la survenue des événements cliniques majeurs. La stratégie du TMS pourrait être adaptée aux changements hémodynamiques.

Cet article a été publié dans le JHLT<sup>8</sup> associé à un éditorial le commentant par le Professeur Vachiery.<sup>10</sup> Cet éditorial est retranscrit fidèlement ci-après.

***EDITORIAL - Treatment of pulmonary arterial hypertension in Eisenmenger's Syndrome: practice makes (almost) perfect***

Jean-Luc Vachery, Erasme Academic Hospital, Route de Lennik 808, 1070 Brussels –Belgium

Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases is a rare<sup>7</sup>, severely debilitating condition<sup>28</sup> associated with a high morbidity and mortality.<sup>32, 95</sup> Although the incidence remains unknown, the prevalence of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases ranges between 1.6 to 12.5 cases per million.<sup>7, 28</sup> Survival is generally considered better than other forms of pulmonary arterial hypertension, although patients with corrected shunts appear to evolve similarly than idiopathic pulmonary arterial hypertension.<sup>32</sup> The Eisenmenger Syndrome was named by Paul Wood after the description of what remains one of the first evidence of pulmonary arterial hypertension by Viktor Eisenmenger almost 120 years ago.<sup>1</sup> This syndrome is the combination of a large cardiac defect, pulmonary hypertension, cyanosis and polycythaemia. In addition, the Eisenmenger syndrome is a unique form of pulmonary arterial hypertension as it is frequently associated with end-organ damage and associated conditions such as iron deficiency.<sup>7, 28</sup> The management of pulmonary arterial hypertension has been redefined recently, implementing in practice the accumulating evidence favouring a combination strategy, either initial or sequential.<sup>7</sup> However, the data supporting such strategy in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases and in particular the Eisenmenger syndrome is very thin. In fact, the population of pulmonary arterial hypertension - congenital heart diseases patients (mostly corrected shunts) included in randomized controlled trials testing monotherapy and combinations does not exceed 15 and

10 % respectively.<sup>7</sup> Unsurprisingly but sadly, patients with Eisenmenger syndrome have been consistently excluded from many trials. To date, there is only one multicentre randomized controlled trial that has been performed in this condition.<sup>59</sup> It demonstrated that the endothelin receptor antagonist (ERA) bosentan could safely be administered in this population, as it did not cause further hypoxemia (the primary objective of this safety study). In addition, treatment with bosentan was associated with a decrease in pulmonary vascular resistance even in the presence of already severely disturbed hemodynamics. Other small trials with the phosphodiesterase type-5 inhibitors sildenafil (n=10)<sup>66</sup> and tadalafil (n=16)<sup>96</sup> reported favourable functional and haemodynamic effects in patients with Eisenmenger syndrome. In contrast, no randomized controlled trial has yet tested the effects of sequential combination therapy in this unique population.

In pulmonary arterial hypertension as in other rare diseases, it is generally accepted that well-kept registries, based on clinical practice, may provide important evidence; the latter may even be more informative than a randomized controlled trial exposed to recruitment issues<sup>9-11</sup>.<sup>97-99</sup> In this issue of the journal, the study performed by Sebastien Hascoët and colleagues rightfully illustrate this paradigm. The authors thoroughly describe the characteristics and outcome of 69 patients with Eisenmenger syndrome treated with pulmonary arterial hypertension therapies and followed in two centres in France.<sup>8</sup> They demonstrate a significant reduction in median values of pulmonary vascular resistance (-5.1 WU.m<sup>2</sup>, p<0.0001), which was associated with a significant improvement in cardiac index (+0.4 L/min/m<sup>2</sup>, p<0.0001) and exercise capacity by 6-minute walking test (+49 m, p<0.0003). Hemodynamic improvement (decrease in pulmonary vascular resistance and transpulmonary gradient, and increase in cardiac index), was observed in 68.0% of patients, although this benefit was not present after a median of 4.9 years. In addition, the authors

also documented outcome and sought to identify predictors of outcome. One third of the patients were dead, transplanted or awaiting transplant after 7 years and half experienced these events after 15 years. Both haemodynamic response and superior vena cava O<sub>2</sub> saturation were found to independently predict outcome. Despite the uncontrolled nature of the study, the work by Hascoët and colleagues carries important learning for clinical practice. The most striking is that, in contrast with general beliefs, cardiac catheterisation still plays an important role in the management of Eisenmenger syndrome. In fact, the authors demonstrate how powerful are invasive hemodynamics to predict outcome in this unique population. This novel finding is also strengthened by the robust methodology used for the procedure and the interpretation of the results. In addition, a combination of a decrease in pulmonary vascular resistance and transpulmonary gradient, and an increase in cardiac index was associated with a better outcome. Interestingly, half of the patients received initial (n=9) or sequential combination therapy (n=27). It confirms that, at least in France, the management strategy for Eisenmenger syndrome is not different from other forms of pulmonary arterial hypertension.<sup>7</sup> It is remarkable to note that the present finding appears to confirm previously published work from other groups. A recent retrospective analysis suggested that advanced therapy (mainly bosentan) is associated with a survival benefit.<sup>73</sup> Even more recently, the effect of combination therapy in the “real-life” setting has been studied in a single centre analysis.<sup>97</sup> Patients were randomised to receive either sildenafil or bosentan monotherapy, prior to addition of the other compound if pre specified goals were not met. Dardi et al showed that the outcome of 61 patients with pulmonary arterial hypertension and congenital heart diseases under this combination had a better outcome than other forms of pulmonary arterial hypertension.<sup>97</sup> Although the present study by Hascoët lacks randomisation, the results provide additional robustness in favour of a

combination strategy in Eisenmenger syndrome. Following the current recommendations<sup>7</sup>, the authors mainly used bosentan as their endothelin receptor antagonist of choice. Whether similar results would be achieved with another compound remains unknown. In fact, the effects of macitentan in Eisenmenger syndrome are currently studied in a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 study to evaluate the effects of macitentan on exercise capacity in subjects with Eisenmenger Syndrome (MAESTRO). The study plans to recruit 220 patients aged > 12 years, including subjects who are already receiving a phosphodiesterase 6 inhibitor. The primary outcome measure is the change from baseline to Week 16 in exercise capacity as measured by 6 minutes walking test. However, not all patients will have haemodynamic assessment of efficacy. The work done by our French colleagues complements are may even surpass evidence from randomized controlled trials. In fact, the small numbers of individuals affected by a rare disease make recruitment to clinical trials one of the biggest challenges.<sup>100</sup>

<sup>101</sup> In addition, standard approaches to trial design and data analysis may not be appropriate when assessing potential therapies for rare diseases. Researchers may therefore need to consider other approaches to clinical trial design, and alternative sources of data. Therefore, observational studies and patient registries derived from the “real-life” setting can provide valuable longitudinal information on the epidemiology and the management of the disease.<sup>101, 102</sup> In other words, sharing best clinical practice is essential to implement our management guidelines, practice making (almost) perfect. For this reason, at least, “Vive la France!”.

**TRANSITION**

Depuis la parution de l'éditorial ci-dessus<sup>10</sup> et de notre premier article<sup>8</sup>, l'étude MAESTRO citée et attendue dans l'éditorial a été publiée.<sup>64</sup> Elle s'est avérée négative avec plusieurs éléments pour l'expliquer, notamment l'inclusion de patients en stade NYHA/OMS II, l'inclusion de patients avec syndromes de Down, la variance des tests de marche et un effet placebo plus marqué qu'attendu. Cette étude négative confirme la nécessité d'étudier de façon minutieuse les effets du TMS chez les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales pour déterminer la place de chacun et valider un algorithme de prise en charge reposant sur des preuves. Cet échec illustre le fait que l'on ne peut se contenter de raisonner par analogie avec les stratégies thérapeutiques élaborées pour les patients ayant une HTAP idiopathique et qu'il est nécessaire de continuer à mener des études portant spécifiquement sur les patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale, en incluant des populations homogènes en termes de défaut et de statut fonctionnel notamment. En effet, comme illustré dans le travail présenté précédemment, la localisation du défaut et le statut fonctionnel semblent impacter la réponse hémodynamique au TMS. Pour continuer à étudier ces aspects et s'affranchir d'un éventuel biais de sélection propre à notre centre, nous avons par la suite réalisé une étude de cohorte multicentrique nationale incluant tous les patients avec syndrome d'Eisenmenger suivis dans des centres tertiaires en France. Cette étude présentée ci-dessous nous a permis de continuer d'évaluer l'effet du TMS sur le pronostic ainsi que l'impact de la localisation du défaut.<sup>4</sup>

## **ARTICLE 2 - Devenir à long terme des adultes ayant un syndrome d'Eisenmenger traités par des médicaments spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire : Une étude multicentrique française**

### **RESUME**

*Contexte* – L'intérêt du traitement médical spécifique (TMS) de l'HTAP dans le syndrome d'Eisenmenger est controversé.

*Objectifs* – Etudier le pronostic à long terme des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et la relation avec le TMS.

*Méthodes* – Une cohorte observationnelle longitudinale multicentrique rétrospective historique Française de 340 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger a été constituée.

*Résultats* – Le shunt était pré-tricuspidé dans 75 cas (22.1%). Au total, 276 (81.2%) patients étaient sous TMS (mono-thérapie 46.7% ; bi-thérapie 40.9% ; tri-thérapie 9.1%). La durée médiane de TMS était de 5.5 ans [3.0–9.1]. Un événement clinique majeur (décès, transplantation cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire) a été observé dans 95 cas (27.9%) à un âge médian de 40.5 [29.4–47.6] ans. La survenue cumulée d'un événement clinique majeur était de 16.7% [IC95% 12.8–21.6%] et 46.4% [IC95% 38.2–55.4%] à l'âge de 40 et 60 ans. Avec l'âge ou le délai depuis le premier examen comme échelle temporelle, la survenue cumulée des événements cliniques majeurs était moindre chez les patients ayant une ou deux lignes de TMS ( $P=0.0001$  et  $P=0.004$ ), en particulier chez les patients avec un shunt post-tricuspidé ( $P<0.001$  et  $P <0.02$ ) comparée aux patients sans TMS. Une analyse multivariée de Cox avec le délai depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle temporelle a montré qu'une classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA/WHO, la SpO<sub>2</sub>, un shunt pré-

tricuspide et l'absence de TMS étaient associés à un risque accru d'événement clinique majeur ( $P=0.002$ ;  $P=0.01$ ;  $P=0.04$  and  $P=0.009$ , respectivement).

*Conclusions* – Le TMS dans le syndrome d'Eisenmenger semble associé à un meilleur pronostic. Néanmoins, même avec ce TMS, le pronostic des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger reste altéré. Les patients avec un shunt pré-tricuspidal ont un profil clinique et un pronostic plus sombre malgré une survenue plus tardive de l'HTAP.

### **CONTEXTE DE L'ETUDE**

Le syndrome d'Eisenmenger observé chez 5 à 10% des adultes ayant une cardiopathie congénitale, se développe lorsque l'HTAP causée par un shunt congénital gauche-droite non réparé devient suffisamment sévère pour inverser le sens du shunt, à l'origine d'une cyanose.<sup>76</sup> Les thérapies médicamenteuses spécifiques (TMS) de l'HTAP sont principalement conçues pour induire une vasodilatation pulmonaire et diminuer le remodelage microvasculaire pulmonaire.<sup>103, 104</sup> Des effets bénéfiques modérés du TMS sur la classe fonctionnelle NYHA/OMS ont été observés chez des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>59, 60</sup> Le bosentan est approuvé en Europe pour les patients en stade NYHA/OMS III ou IV.<sup>7</sup> Les preuves soutenant l'utilisation d'autres traitements spécifiques sont plus faibles.<sup>7</sup> En effet, la survie est meilleure chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger en comparaison avec les patients ayant une HTAP idiopathique. Les effets à long terme des traitements spécifiques sur les critères durs tels que le décès et la transplantation pulmonaire restent incertains.<sup>6, 60, 73, 74, 77, 78</sup> Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et multicentrique incluant des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger afin d'évaluer les liens entre le traitement, le décès et la TCP ou TBP.

## **MÉTHODES**

Cette étude rétrospective, longitudinale et de cohorte a inclus tous les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger suivis dans les centres de soins tertiaires français (hôpitaux universitaires, réseau M3C pour les cardiopathies congénitales complexes et la communauté française des spécialistes des cardiopathies congénitales (Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie) et le centre français de référence pour l'hypertension pulmonaire sévère). Cette étude était conforme aux exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.<sup>105</sup>

Le syndrome d'Eisenmenger a été défini par l'association d'une HTAP (démontrée par un cathétérisme cardiaque montrant une PAPM  $\geq 25$  mmHg ou plus, une PCP  $\leq 15$  mmHg ou et une RVP  $\geq 3$ UW) en présence d'un shunt important, non restrictif, intracardiaque ou extracardiaque selon la classification de Nice.<sup>7, 79</sup> Les patients présentant d'autres types d'HTAP et une cardiopathie congénitale n'ont pas été inclus : HTAP avec petite anomalie cardiaque coïncidente ou foramen ovale perméable, shunt systémique-pulmonaire prévalant, corrigéable ou non ; patients ayant déjà eu une chirurgie correctrice et ne présentant pas de shunt résiduel non restrictif ; patients ayant une physiologie de type Glenn et ceux ayant une HTAP segmentaire (par exemple, atrésie pulmonaire avec CIV). Le diagnostic de la cardiopathie était basé sur les résultats d'une échocardiographie et/ou d'un cathétérisme cardiaque.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été extraites des dossiers médicaux : âge, sexe, diagnostics cardiaques et extracardiaques, y compris les syndromes génétiques, classe NYHA/OMS, SpO<sub>2</sub>, T6M et médicaments (TMS, médicaments contre l'insuffisance cardiaque, anticoagulation orale et aspirine). Pour chaque patient ayant un TMS de l'HTAP, nous avons recueilli des données à trois temps : au diagnostic de l'HTAP, au début du

traitement et à l'évaluation la plus récente. Pour chaque patient sans traitement spécifique, il n'y a eu que deux temps de collecte de données : au diagnostic de l'HTAP et à l'évaluation la plus récente. Les données au premier temps n'ont pas été collectées si les données sur la date du diagnostic de l'HTAP n'étaient pas explicites.

Les données de suivi ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et par des appels téléphoniques aux patients, aux parents, aux médecins généralistes et/ou aux cardiologues. Les événements cliniques suivants ont été enregistrés : insuffisance cardiaque, infection grave, arythmie, accident vasculaire cérébral, hémoptysie, autres hémorragies, TCP ou TBP et décès. La sélection pour la transplantation a été basée sur une évaluation individualisée de chaque patient au cours d'une discussion multidisciplinaire qui s'est concentrée sur la classe fonctionnelle et les paramètres de l'insuffisance cardiaque droite.<sup>85</sup>

### Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata® 11.2 (StataCorp, College Station, TX). Les données sont décrites comme moyenne±déviation standard pour les variables normalement distribuées, médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues biaisées, et nombre (%) pour les variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées par le test  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher. Les comparaisons des variables continues ont été faites avec le test t de Student pour les échantillons indépendants si les hypothèses de base étaient satisfaites (tests de Shapiro-Wilk et Levene) et le test U de Wilcoxon-Mann-Whitney dans le cas contraire. Lorsque les variables continues étaient réparties entre plus de deux groupes, le test de Kruskal-Wallis était appliqué. Les comparaisons intra-patient de variables continues aux différents temps ont été effectuées

avec le test de Wilcoxon. Chez les patients ayant un traitement spécifique, les changements des variables cliniques depuis le début du traitement jusqu'à l'évaluation la plus récente ont été évalués, quel que soit le nombre de médicaments. Les valeurs de  $p$  déclarées sont bilatérales. Les valeurs de  $p < 0.05$  ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les courbes de Kaplan-Meier de survie jusqu'aux événements cliniques majeurs (décès, TCP et TBP) ont été tracées en utilisant deux échelles de temps différentes : l'âge au dernier suivi, l'échelle commençant à 18 ans, puisque l'étude était limitée aux adultes ; et les années depuis le diagnostic d'HTAP. Les différences entre les courbes de survie selon le TMS et les données cliniques ont été évaluées à l'aide du test Logrank. Les patients présentant des shunts pré-tricuspidés ont été divisés en deux groupes selon l'âge au moment du diagnostic de l'HTAP. La valeur seuil pour l'âge a été déterminée par l'analyse d'une courbe ROC. Les associations entre les variables de base et les résultats ont été évaluées dans un modèle de risques proportionnels de Cox avec régression rétrograde progressive incluant toutes les variables associées aux événements cliniques majeurs ( $P \leq 0.1$ ). La proportionnalité des risques a été évaluée. Un premier modèle a été construit en utilisant les données cliniques au moment du diagnostic de l'HTAP et l'âge comme échelle de temps. La localisation du défaut, le TMS, la complexité de la cardiopathie, le sexe et le syndrome génétique ont été introduits dans le modèle au début du processus de régression. Un second modèle a été construit en utilisant les données cliniques au moment du diagnostic de l'HTAP et le temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps. La localisation des défauts, le TMS, la complexité de la cardiopathie, le sexe et le syndrome génétique ont également été intégrés dans le modèle au début du processus de régression.

## RÉSULTATS

### Population de l'étude

Nous avons inclus 340 patients dans 20 centres français, soit 6 à 99 par centre (Figure 15).

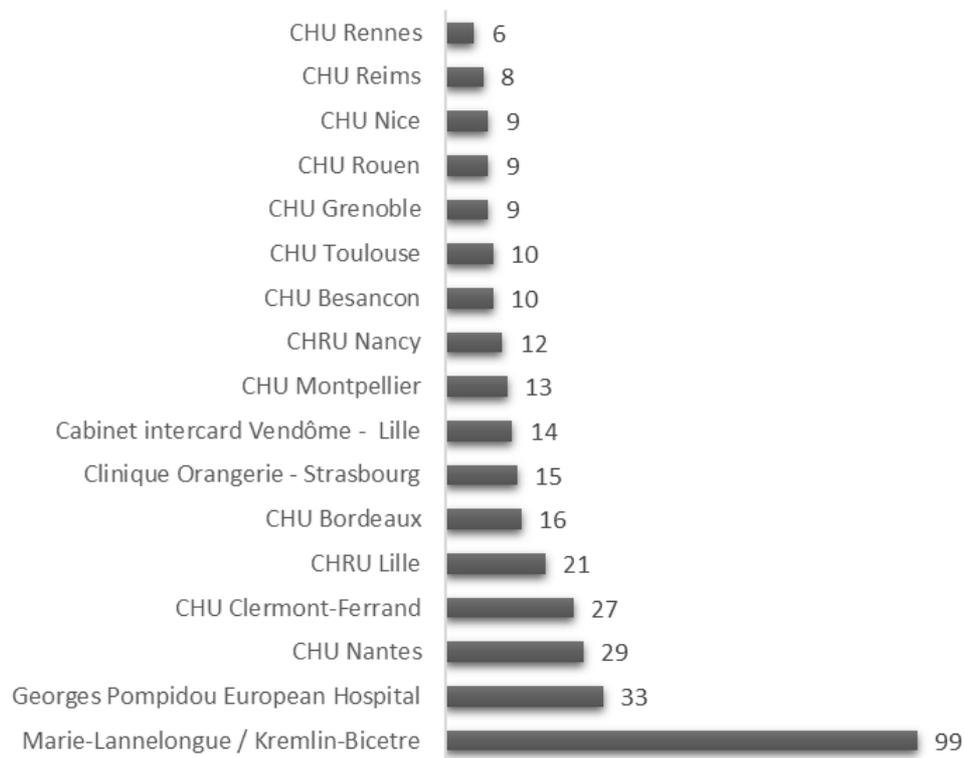


Figure 15 Nombre de patients inclus par centre.

Le pourcentage de patients prenant des traitements spécifiques varie selon les centres de 41.7% à 100.0%. Les données au moment du diagnostic de l'HTAP étaient disponibles pour 298 (87.6%) patients (n=73 [97.3%] avec des défauts pré-tricuspide et n=225 [84.9%] avec des défauts post-tricuspide. Le [Tableau 11](#) présente les données démographiques et cliniques de l'ensemble de la population et de deux sous-groupes définis par la localisation du shunt.

	population totale n= 340	shunt pre-tric. n= 75 (22.1%)	shunt mixte et/ou post-tric n= 265 (77.9%)	P.
<b>Genre</b> , femmes (%)	236 (69.4%)	63 (84.0%)	173 (65.3%)	0.002
<b>Syndrome génétique</b> (%)	119 (35.3%)	2 (2.7%)	117 (44.7%)	<0.0001
<b>1er examen</b> (n=299, 87.4%)				
<b>Age</b> (années, n=299)	26.5 [11.9-39.7]	37.7 [26.7-52.4]	20.6 [8.4-35.1]	<0.0001
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=185)	85 [81-90]	90 [84-93]	85 [80-90]	0.02
<b>T6m</b> (m, n=68)	348 [231-385]	371 [276-461]	331 [180-375]	0.04
<b>WHO-NYHA</b>				0.04
<b>1</b>	27 (11.7%)	4 (7.8%)	23 (12.8%)	
<b>2</b>	115 (49.8%)	19 (37.3%)	96 (53.3%)	
<b>3</b>	85 (36.8%)	26 (51.0%)	59 (32.8%)	
<b>4</b>	4 (1.7%)	2 (3.9%)	2 (1.1%)	
<b>Dernier examen</b> (n=327, 96.2%)				
<b>Age</b> (années, n=327)	41.7 [32.0-52.0]	49.6 [40.0-60.2]	40.0 [30.1-49.6]	<0.0001
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=275)	85 [79-89]	90 [82-92]	84 [78-88]	<0.0001
<b>T6m</b> (m, n=166)	358 [280-446]	410 [330-483]	342 [266-432]	0.01
<b>WHO-NYHA</b>				0.2
<b>1</b>	17 (6.0%)	3 (4.9%)	14 (6.3%)	
<b>2</b>	140 (49.1%)	25 (41.0%)	115 (51.3%)	
<b>3</b>	96 (33.7%)	22 (36.1%)	74 (33.0%)	
<b>4</b>	32 (11.2%)	11 (18.0%)	21 (9.4%)	
<b>Traitement spécifique HTAP</b> (%)	276 (81.2%)	69 (92.0%)	207 (78.1%)	0.007
<b>Monothérapie</b> (%)	129 (39.0%)	24 (32.4%)	105 (40.9%)	<0.0001
<b>Bithérapie</b> (%)	113 (34.1%)	30 (40.5%)	83 (32.3%)	
<b>Trithérapie</b> (%)	25 (7.6%)	14 (18.9%)	11 (4.3%)	
<b>Complications</b> (%)	194 (61.4%)	46 (64.8%)	148 (60.4%)	0.5
<b>Insuf. Card.</b> (%)	73 (21.5%)	23 (30.7%)	50 (18.9%)	0.03

Tableau 11 Données démographiques et cliniques de l'ensemble de la population, divisée en deux sous-groupes selon la position du shunt.

Un défaut post-tricuspidé (isolé ou combiné avec un autre défaut pré-tricuspidé) a été diagnostiqué chez 265 (77.9%) patients. La [Figure 16](#) présente la répartition des diagnostics. Les CIV ont prédominé (n=102, 30.0%), suivies des CIA (n=69, 20.3%), des CAV complets (n=66, 19.4%), des CAP (n=22, 6.5%), des ventricules uniques (n=16, 4.7%) et des CIV+CAP (n=13, 3.8%). Les autres cardiopathies étaient moins fréquentes.

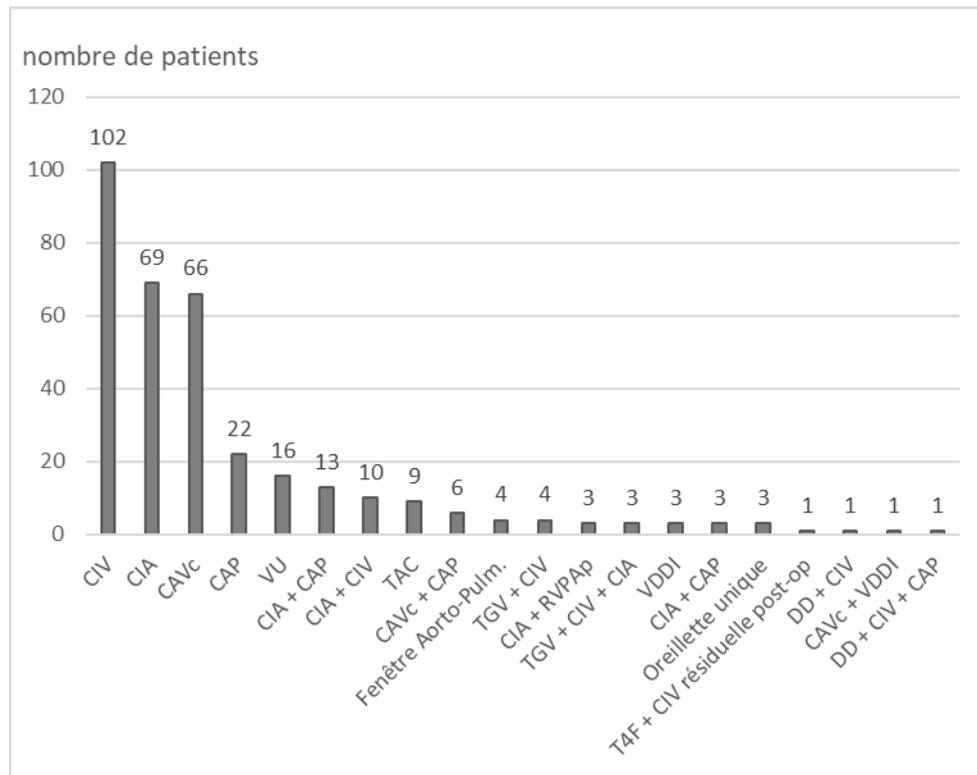


Figure 16 Distribution des diagnostics de cardiopathie.

La comparaison des deux sous-groupes selon la localisation des défauts a montré une proportion plus élevée de femmes dans le groupe pré-tricuspidé ( $p=0.002$ ) et de patients présentant des syndromes génétiques (principalement le syndrome de Down,  $n=111/117$ , 93.3%) dans le groupe post-tricuspidé ( $p<0.0001$ ) (Tableau 11). L'âge médian au moment du diagnostic de l'HTAP dans le groupe pré-tricuspidé était de 37.7 ans (3.0-82.7 ans). Au moment du diagnostic de l'HTAP, les patients présentant des anomalies pré-tricuspidés étaient plus âgés ( $p<0.0001$ ), avaient une  $SpO_2$  au repos plus élevée ( $p=0.02$ ), une plus grande distance parcourue au T6M ( $p=0.04$ ) et un stade NYHA/OMS plus faible ( $p=0.04$ ). Lors de la dernière évaluation, la  $SpO_2$  au repos et la distance au T6M sont restées plus élevées dans le groupe pré-tricuspidé ( $p<0.0001$  et  $p=0.01$ , respectivement). Ce groupe comptait une plus grande proportion de patients prenant une anticoagulation orale ( $p<0.0001$ ) et un TMS ( $p=0.007$ ). Le TMS était plus poussé dans le groupe pré-tricuspidé que dans le groupe post-

tricuspide ; ainsi, 40.5% des patients présentant des shunts pré-tricuspidés prenaient une bithérapie et 18.9% une trithérapie,  $p < 0.0001$ ).

### Traitement médicamenteux spécifique de l'HTAP

	Traitement spécifique n=276 (81.2%)	Pas de traitement spécifique n=64 (18.8%)	p.
<b>Syndrome génétique (%)</b>	91 (33.1%)	28 (45.2%)	0.07
<b>Shunt pré-tricuspide (%)</b>	69 (25.0%)	6 (9.4%)	0.007
<b>Examen initial (n=299, 87.4%)</b>			
<b>Age</b> (années, n=299)	27.8 [12.8-41.0]	18.6 [7.2-29.7]	0.02
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=185)	85 [81-90]	86 [80-91]	0.7
<b>T6M</b> (m, n=68)	350 [239-387]	180 [150-372]	*
<b>NYHA-OMS 1</b>	21 (11.4%)	6 (12.8%)	0.6
(n=231) <b>2</b>	88 (47.8%)	27 (57.5%)	
<b>3</b>	71 (38.6%)	14 (29.8%)	
<b>4</b>	4 (2.2%)	0 (0.0%)	
<b>Examen avant l'initiation du traitement spécifique (n=259, 93.8%)</b>			
<b>Age</b> (y, n=259)	36.7 [27.6-47.0]		
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=196)	84 [80-89]		
<b>T6M</b> (m, n=142)	330 [230-396]		
<b>NYHA-OMS 1</b>	6 (2.9%)		0.8
(n=209) <b>2</b>	72 (34.5%)		
<b>3</b>	118 (56.5%)		
<b>4</b>	13 (6.2%)		
<b>Dernier examen (n=327, 96.2%)</b>			
<b>Age</b> (années, n=327)	43.0 [33.0-52.3]	38.4 [28.9-46.9]	0.006
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=275)	85 [80-90]	83 [74-88]	0.2
<b>T6M</b> (m, n=166)	364 [285-450]	315 [228-432]	0.2
<b>NYHA-OMS 1</b>	13 (5.6%)	4 (7.7%)	0.8
(n=285) <b>2</b>	117 (50.2%)	23 (44.3%)	
<b>3</b>	77 (33.0%)	19 (36.5%)	
<b>4</b>	26 (11.2%)	6 (11.5%)	
<b>Complications (%)</b>	152 (59.6%)	42 (68.9%)	
<b>Ins. Card.</b> (%)	60 (21.7%)	13 (20.3%)	1.0
<b>Infection sévère</b> (%)	21 (7.6%)	5 (7.8%)	1.0
<b>Arythmies</b> (%)	43 (15.6%)	10 (15.6%)	1.0
<b>Hémoptysies</b> (%)	32 (11.6%)	11 (17.2%)	0.2
<b>AVC</b> (%)	17 (6.2%)	0 (0.0%)	0.05
<b>Hémorragies</b> (%)	10 (3.6%)	3 (4.7%)	0.7

*Tableau 12 Données démographiques et cliniques comparatives des patients ayant ou non un traitement médical spécifique de l'HTAP lors de la dernière évaluation.*

Le **Tableau 12** présente la comparaison des données démographiques et cliniques des patients recevant ou ne recevant pas de TMS lors de la dernière évaluation. Sur les 340 patients, 276 (81.2 %) ont eu un traitement spécifique. Les 64 patients sans TMS étaient plus

jeunes et présentaient principalement des défauts post-tricuspidés ou combinés. La proportion de patients ayant un TMS était non significativement plus faible dans le groupe présentant des syndromes génétiques (76.5 %,  $P=0.1$ ).

Les données cliniques au début du TMS étaient disponibles pour 259 (93.8 %) des 276 patients traités. L'âge médian était de 41.0 ans [32.4-56.0] dans le groupe pré-tricuspide et de 34.4 ans [26.0-44.9] dans le groupe post-tricuspide/combiné ( $p<0.0001$ ). Le statut NYHA/OMS était III ou IV chez 62.7 % des patients au début de traitement, alors que 6 (2.9 %) patients étaient en classe I. Le suivi médian après le début du traitement était de 5.5 ans [3.0-9.1].

La  $SpO_2$  n'a pas changé de manière significative entre le début du traitement et la dernière évaluation ( $p=1.0$ ). La distance de T6M a augmenté (364m contre 330m,  $P=0.0003$ ). Le statut NYHA/OMS s'est amélioré chez 69 (35.6%) des patients ayant un TMS, est resté inchangé chez 89 (45.9%) et s'est détérioré chez 36 (18.6%). Chez les patients sans traitement, ni la  $SpO_2$  ni la distance au T6M n'ont changé de manière significative entre le diagnostic de l'HTAP et la dernière évaluation (45.3% et 65.6% avec des données disponibles,  $p=0.1$  et  $p=0.3$ , respectivement). Le statut NYHA/OMS s'est amélioré chez 5 patients sans traitement (11.9%), est restée inchangé chez 19 (45.2%) et s'est détérioré chez 18 (42.9%). Le statut NYHA/OMS s'est davantage amélioré chez les patients avec traitement versus sans traitement ( $p<0.001$ ).

	monothérapie	bithérapie	trithérapie	P.
	n=129 (46.7%)	n=113 (40.9%)	n=25 (9.1%)	
<b>Syndrome génétique (%)</b>	58 (45.0%)	30 (25.6%)	2 (8.0%)	<0.0001
<b>Shunt pré-tricuspide (%)</b>	24 (18.6%)	30 (26.6%)	14 (56.0%)	<0.0001
<b>Examen avant le début du traitement spécifique</b>				
<b>Age</b> (années, n=259)	34.9 [26.1-46.7]	38.5 [28.8-47.8]	34.8 [24.4-45.9]	0.6
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=196)	84 [80-89]	85 [80-88]	82 [74-89]	0.8
<b>T6M</b> (m, n=142)	333 [220-413]	309 [230-382]	310 [120-316]	0.3
<b>NYHA/OMS</b>				<0.001
1	2 (1.9%)	4 (4.7%)	0 (0.0%)	
(n=209) 2	48 (44.4%)	20 (23.5%)	0 (0.0%)	
3	51 (47.2%)	58 (68.2%)	7 (70.0%)	
4	7 (6.5%)	3 (3.5%)	3 (30.0%)	
<b>Last exam</b>				
<b>Age</b> (années, n=327)	40.4 [31.6-50.6]	44.9 [35.2-55.1]	46.9 [33.9-53.2]	0.08
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=275)	47 [14-77]	83 [49-121]	118 [59-138]	0.0001
<b>T6M</b> (m, n=166)	84 [79-89]	85 [80-90]	89 [84-91]	0.1
<b>NYHA/OMS</b>	350 [272-446]	379 [305-467]	303 [180-420]	0.2
(n=285) 1	7 (6.1%)	6 (6.5%)	0 (0.0%)	0.02
2	61 (53.5%)	47 (50.5%)	3 (16.7%)	
3	37 (32.5%)	29 (31.2%)	9 (50.0%)	
4	9 (7.9%)	11 (11.8%)	6 (33.3%)	
<b>Complications</b>	65 (54.2%)	63 (61.8%)	20 (83.3%)	
<b>Ins. Card.</b>	22 (17.1%)	29 (25.7%)	9 (36.0%)	0.07
<b>Syndrome infectieux</b>	11 (8.5%)	8 (7.1%)	2 (8.0%)	0.9
<b>Arythmies</b>	19 (14.7%)	20 (17.7%)	3 (12.0%)	0.8
<b>Hémoptysies</b>	8 (6.2%)	14 (12.4%)	8 (32.0%)	0.02
<b>AVC</b>	6 (4.5%)	11 (9.7%)	0 (0.0%)	0.1
<b>Hémorragies</b>	7 (5.4%)	2 (1.8%)	1 (4.0%)	0.3
<b>Décès/ transplantation</b>	30 (23.3%)	25 (22.1%)	11 (44.0%)	0.08
<b>Décès</b>	29 (22.5%)	13 (11.5%)	3 (12.0%)	0.07
<b>Transplantation</b>	1 (0.78%)	12 (10.6%)	8 (32.0%)	<0.001

*Tableau 13 Comparaison des données cliniques des patients en fonction du nombre de TMS de l'HTAP.*

Le [Tableau 13](#) compare les données cliniques chez les patients stratifiés selon le nombre de TMS de l'HTAP. Les patients dans le sous-groupe trithérapie avaient une durée de trithérapie plus longue que les patients sous mono ou bithérapie ( $p < 0.0001$ ), une plus grande proportion de shunts pré-tricuspides ( $p < 0.0001$ ), une plus faible proportion de syndromes génétiques ( $p < 0.0001$ ), et un moins bon statut NYHA/OMS à l'initiation du traitement ( $p < 0.001$ ) et à la dernière évaluation ( $p = 0.02$ ). Les complications liées au syndrome

d'Eisenmenger, en particulier l'hémoptysie et l'insuffisance cardiaque, étaient plus fréquentes dans le groupe sous trithérapie. La plupart des transplantations ont été effectuées dans ce groupe. La mortalité n'était pas significativement différente dans les trois groupes de traitement.

<b>Patients sous monothérapie anti-HTAP (n=129, 46.7 %)</b>		
<b>ARE</b>	<b>83</b>	<b>64.3%</b>
Bosentan	73	
Ambrisentan	7	
Macitentan	3	
<b>IPDE5</b>	<b>39</b>	<b>30.2%</b>
Sildenafil	30	
Tadalafil	9	
<b>Prostacyclines</b>	<b>5</b>	<b>3.9%</b>
Epoprostenol	5	
<b>Inconnu</b>	<b>2</b>	<b>1.6%</b>
<b>Patients sous bithérapie anti-HTAP (n=113, 40.9%)</b>		
<b>ARE + IPDE5</b>	<b>102</b>	<b>90.2%</b>
Bosentan + Sildenafil	65	
Bosentan + Tadalafil	26	
Ambrisentan + Sildenafil	3	
Ambrisentan + Tadalafil	7	
<b>ARE + Prostacyclines</b>	<b>9</b>	<b>8.0%</b>
Bosentan + Epoprostenol	5	
Ambrisentan + Iloprost	2	
Bosentan + Iloprost	1	
Inconnu	1	
<b>IPDE5 + Prostacycline</b>	<b>1</b>	<b>0.9%</b>
Sildenafil + Iloprost	1	
<b>Inconnu</b>	<b>1</b>	<b>0.9%</b>
<b>Patients sous trithérapie anti-HTAP (n=25, 9.1%)</b>		
Bosentan + Sildenafil + Epoprostenol	15	60.0%
Bosentan + Tadalafil + Epoprostenol	5	20.0%
Bosentan + Sildenafil + Iloprost	2	8.0%
Bosentan + Tadalafil + Iloprost	1	4.0%
Ambrisentan + Tadalafil + Epoprostenol	1	4.0%
Ambrisentan + Sildenafil + Iloprost	1	4.0%

*Tableau 14 Schémas thérapeutiques des patients ayant un TMS de l'HTAP.*

Des détails sur les schémas thérapeutiques des patients ayant un traitement spécifique de l'HTAP sont fournis dans le [Tableau 14](#). Le traitement le plus courant était la monothérapie

(n=129, 46.7%), généralement avec du bosentan (n=83/129, 64.3%). La bithérapie (n=113, 40.9%) consistait généralement en bosentan et sildénafil (n=65/276, 23.6 %). Sur les 276 patients ayant un TMS, 82.6% avaient des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), 63.0% des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) et 15.0% de la prostacycline. Le temps médian entre le diagnostic de l'HTAP et le début du TMS était de 9.1 mois [0.3-45.9] dans le groupe pré-tricuspidé et de 67.0 mois [7.2-234.6] dans le groupe post-tricuspidé (P<0.0001).

### Événements cliniques majeurs (décès, TCP et TBP)

Cinq patients (1.5 %) ont été perdus de vue. L'âge médian à la fin du suivi chez les patients sans événement clinique majeur était de 41.7 ans [32.7-52.2] (de 18.1 à 85.8 ans). Des événements cliniques majeurs ont été rapportés chez 95 (27.9 %) patients. Le [Tableau 15](#) présente les résultats de l'analyse bivariée comparant les patients avec et sans événement clinique majeur.

Au cours du suivi, 67 (19.7%) patients sont décédés. L'âge médian au décès était de 41.8 ans [30.9-49.0] (de 19.0 à 76.4 ans). L'âge au décès n'était pas significativement différent chez les patients ayant des shunts pré-tricuspidés et post-tricuspidés (46.2 contre 39.5 ans, P=0.1). Les causes de décès étaient les suivantes : insuffisance cardiaque (25.4%), infection (17.6%) (infection pulmonaire, n=6 ; infection gastro-intestinale, n=2 ; choc septique, n=2, abcès cérébraux, n=2), mort subite (10.5%), chirurgie non cardiaque (6.0%), événements thromboemboliques (3.0%, accident vasculaire cérébral, n=1 ; ischémie de la jambe, n=1) et complication post-partum (1.5%, n=1<sup>56</sup>). L'HTAP était la seule cause de décès identifiée chez 32.8 % des patients.

Une transplantation a été effectuée chez 28 (8.2 %) patients, généralement (26/28 patients) au centre national de référence (Hôpital Marie Lannelongue). Une TCP a été effectuée chez 24 patients et une TBP chez les 4 patients restants, dont 2 ont également eu une fermeture percutanée de CIA.

	événement clinique		p-value
	majeur (transplantation, deaths) n= 95 (27.9%)	absence d'événement n=245 (72.1%)	
<b>Sexe</b> femmes (%)	67 (70.5%)	169 (69.0%)	0.8
<b>Syndrome génétique</b> (%)	28 (30.4%)	91 (37.1%)	0.3
<b>Shunt pré-tricuspide</b> (%)	27 (28.4%)	48 (19.6%)	0.08
<b>Cardiopathie complexe</b> (%)	37 (39.0%)	107 (43.7%)	0.4
<b>Premier examen</b>			
<b>Age</b> (années, n=299)	27.5 [13.5-38.2]	26.0 [11.3-40.3]	0.9
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=185)	85 [80-90]	85 [82-90]	0.1
<b>T6M</b> (m, n=68)	330 [245-406]	348 [227-385]	0.8
<b>OMS/NYHA</b>			
1 (n=231)	7 (13.0%)	20 (11.3%)	0.5
2	24 (44.4%)	91 (51.4%)	
3	21 (38.9%)	64 (36.2%)	
4	2 (3.7%)	2 (1.1%)	
<b>Anticoagulation orale</b> (%)	5 (10.4%)	21 (11.9%)	1.0
<b>Aspirine</b> (%)	5 (10.4%)	21 (11.9%)	1.0
<b>Traitement anti-antithrombotique</b> (%)	10 (20.8%)	41 (23.3%)	0.7
<b>Diurétiques</b> (%)	12 (25.0%)	33 (18.9%)	0.3
<b>Dernier examen</b>			
<b>Age</b> (années, n=327)	41.8 [30.2-48.2]	41.8 [32.3-52.2]	0.2
<b>SpO<sub>2</sub></b> (% , n=275)	79 [71-85]	86 [80-90]	<0.0001
<b>T6M</b> (m, n=166)	298 [185-338]	377 [300-460]	0.0004
<b>OMS/NYHA</b>			
1 (n=285)	1 (1.5%)	16 (7.4%)	<0.0001
2	13 (18.8%)	127 (58.8%)	
3	28 (40.6%)	68 (31.5%)	
4	27 (39.1%)	5 (2.3%)	
<b>Anticoagulation orale</b> (%)	32 (46.4%)	73 (31.2%)	0.02
<b>Aspirine</b> (%)	15 (22.1%)	44 (18.9%)	0.6
<b>Diurétiques</b> (%)	42 (59.2%)	94 (40.3%)	0.005
<b>Traitement spécifique de l'HTAP</b> (%)	68 (71.6%)	208 (84.9%)	0.005
<b>aucun</b>	27 (29.0%)	37 (15.6%)	0.006
<b>monothérapie</b>	30 (32.3%)	99 (41.6%)	
<b>bithérapie</b>	25 (26.9%)	88 (37.0%)	
<b>trithérapie</b>	11 (11.8%)	14 (5.9%)	
<b>Insuffisance cardiaque</b> (%)	49 (51.6%)	24 (9.8%)	<0.0001
<b>Syndrome infectieux sévère</b> (%)	14 (14.7%)	12 (4.9%)	0.002
<b>Arythmies</b> (%)	20 (21.1%)	33 (13.5%)	0.08
<b>Hemoptysie</b> (%)	14 (14.7%)	29 (11.8%)	0.5
<b>AVC</b> (%)	6 (6.3%)	11 (4.5%)	0.6
<b>Hémorragie</b> (%)	6 (6.3%)	7 (2.9%)	0.2
<b>Age a l'événement ou à la fin du suivi</b> (années)	40.5 [29.4-47.6]	41.7 [32.7-52.2]	0.09

Tableau 15 Résultats de l'analyse bivariée comparant les données cliniques des patients avec et sans événement clinique majeur au cours du suivi.

## Risque d'événements cliniques majeurs en fonction de l'âge du patient

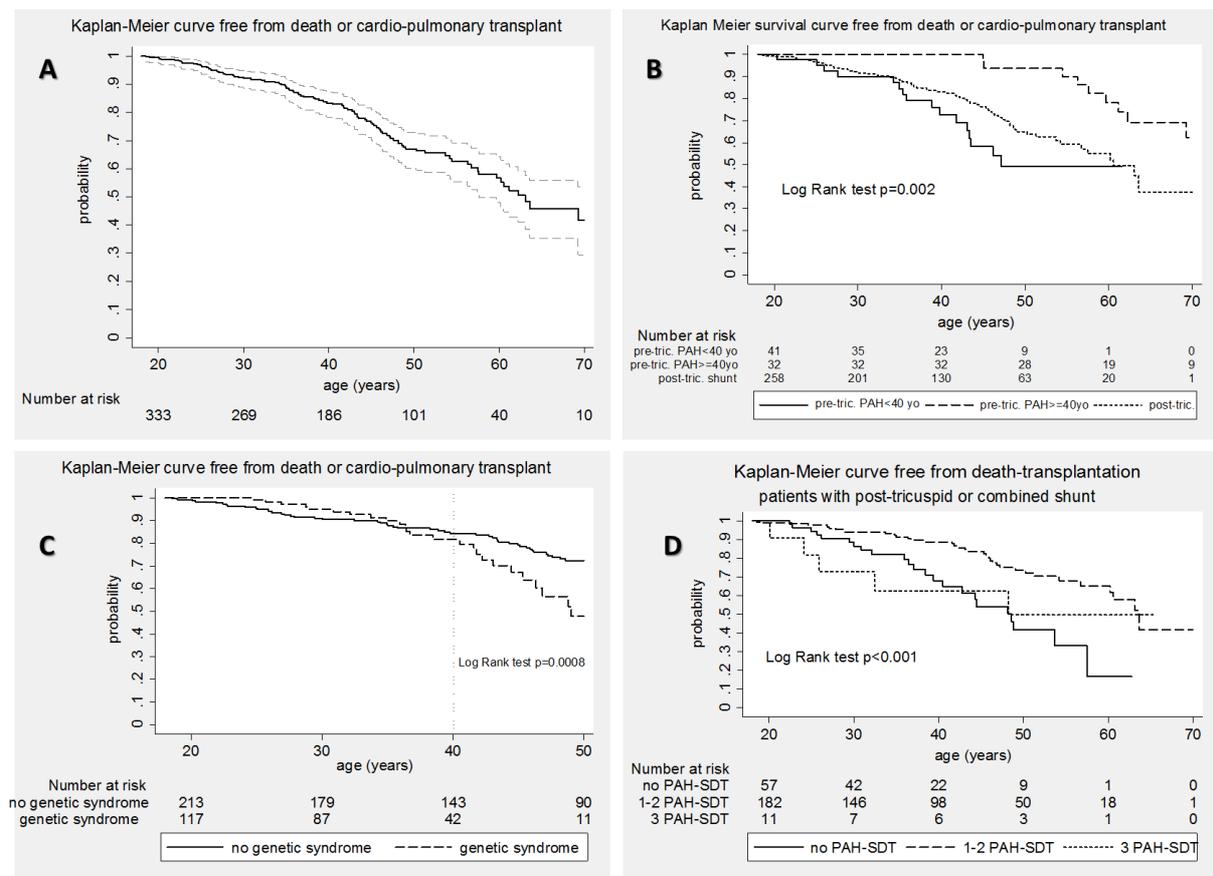


Figure 17 Courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier par localisation des défauts et par type de traitement spécifique de l'HTAP avec l'âge comme échelle de temps.

Dans la Figure 17 sont présentées les courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier par localisation des défauts et par type de traitement spécifique de l'HTAP avec l'âge comme échelle de temps. Dans l'ensemble, l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs à 30, 40, 50 et 60 ans était respectivement de 7.6% (intervalle de confiance à 95% [IC95%], 5.2 %-11.1 %), 16.7% [IC95%, 12.8-21.6%], 33.7% [IC95%, 27.7-40.6%] et 46.4% [IC95%, 38.2-55.4%] (Figure 17A). L'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs était plus faible chez les patients sous mono ou bithérapie spécifique que chez les patients sans traitement et chez les patients prenant une trithérapie ( $P=0.0001$ ). Dans le groupe post-tricuspid, l'incidence cumulée des événements cardiaques

majeurs chez les patients âgés de 30, 40, 50 et 60 ans était respectivement de 8.8% [IC95%, 5.8-13.2%], 17.7% [IC95%, 13.1-23.8%], 36.3% [IC95%, 28.8-44.9%] et 50.7% [IC95%, 39.7-62.9%] ; ces pourcentages n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe de patients avec shunt pré-tricuspidé. Toutefois, l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs était plus élevée chez les patients présentant des malformations pré-tricuspidé qui avaient moins de 40 ans au moment du diagnostic de l'HTAP que chez les patients présentant des malformations pré-tricuspidé qui étaient plus âgés au moment du diagnostic de l'HTAP et chez les patients présentant des malformations post-tricuspidés ( $p=0.002$ ) (Figure 17C). En arrêtant les courbes de Kaplan-Meier lorsque les patients ont atteint 40 ans, l'occurrence cumulative des événements cardiaques majeurs était similaire dans les groupes avec et sans syndrome génétique. Parmi les patients qui ont vécu plus de 40 ans, l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs était plus élevée dans le groupe de patients ayant un syndrome génétique ( $p=0.0008$ ) (Figure 17C). Parmi les patients présentant des malformations post-tricuspidé, ceux qui prenaient une mono ou bithérapie TMS de HTAP avait une incidence cumulée des événements cardiaques majeurs inférieure à celle des patients sans traitement ou des patients sous trithérapie TMS ( $p<0.001$ ) (Figure 17D). Dans le groupe présentant des malformations post-tricuspidé et ne présentant pas de syndrome génétique, l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs était également plus faible chez les patients sous mono ou bithérapie TMS par rapport aux patients sans traitement ou aux patients sous trithérapie ( $p=0.0004$ ).

## Risque d'événements cliniques majeurs en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP

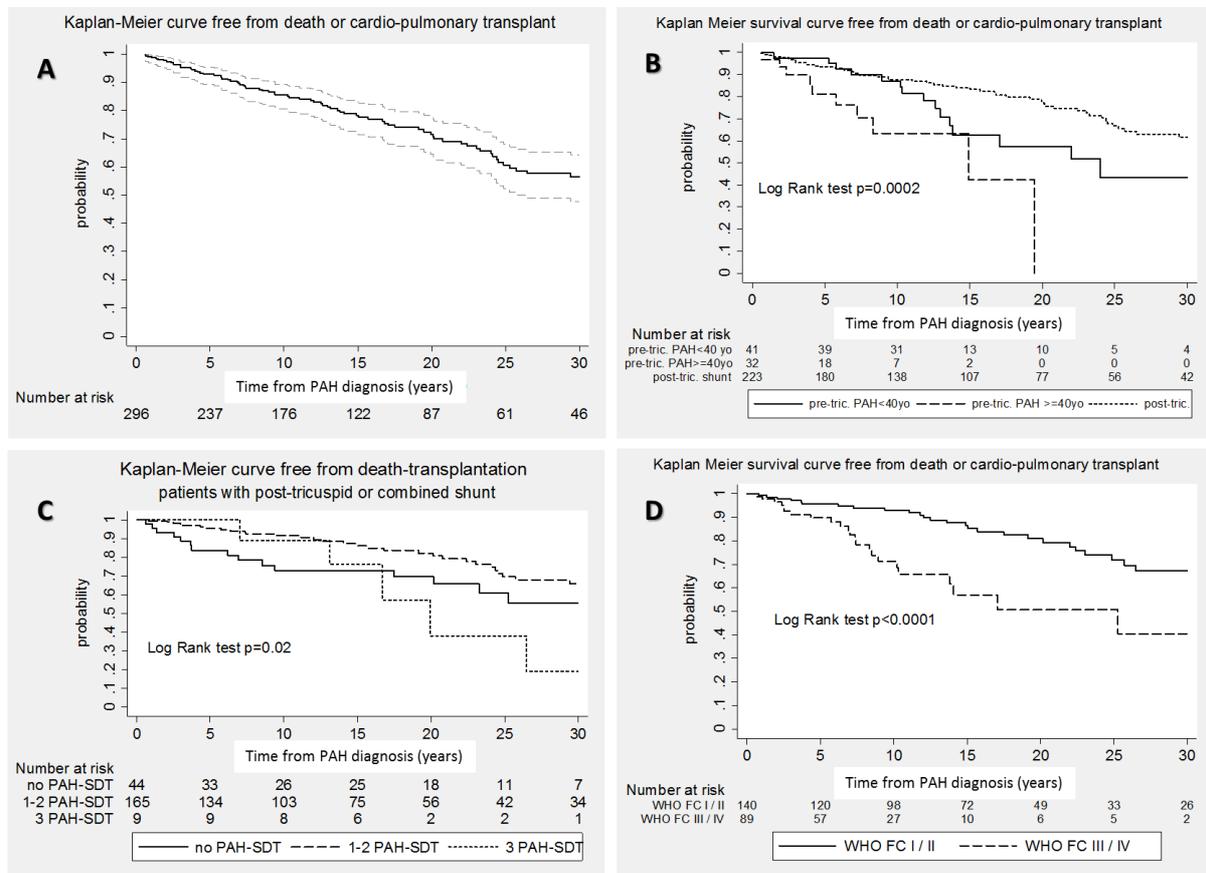


Figure 18 Courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier en fonction de la localisation du défaut et du traitement spécifique, avec le temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps.

La Figure 18 montre les courbes de survie sans événement cardiaque majeur selon Kaplan-Meier en fonction de la localisation du défaut et du traitement spécifique, avec le temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps. L'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs à 10, 20 et 30 ans après le diagnostic de l'HTAP était respectivement de 14.5% [IC95%, 10.7-19.5%], 28.4% [IC95%, 22.5-35.6%] et 43.6% [IC95%, 35.7-52.5%] (Figure 18A). Dans le groupe des patients avec shunt pré-tricuspidé, les incidences correspondantes étaient respectivement de 21.2% [IC95%, 12.8-33.8%], 51.6% [IC95%, 35.9-69.3%] et 72.8% [IC95%, 50.9-90.7%]. L'incidence cumulée des événements

cardiaques majeurs était plus élevée chez les patients présentant des malformations pré-tricuspide dont l'HTAP a été diagnostiquée après 40 ans que chez les patients présentant des malformations pré-tricuspidales et une HTAP diagnostiquée avant 40 ans et chez les patients présentant des malformations post-tricuspidales ( $P=0.0002$ , test logrank) (Figure 18B). Dans l'ensemble, l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs était plus faible chez les patients ayant une mono ou une bithérapie par rapport aux patients sans traitement ou aux patients sous trithérapie TMS de l'HTAP ( $p=0.004$ ). Dans le groupe post-tricuspide, l'occurrence cumulée des événements cardiaques majeurs était également plus faible chez les patients sous mono ou bithérapie TMS de l'HTAP ( $p<0.04$ , test logrank, Figure 18C) par rapport aux patients sans traitement ou aux patients sous trithérapie TMS de l'HTAP, et était également plus faible chez les patients ayant un statut NYHA/OMS inférieur ( $p<0.0001$ , test logrank, Figure 18D). Dans le groupe des patients avec shunt pré-tricuspide, le nombre de patients sans TMS ( $n=6$ ) était trop faible pour permettre une analyse de l'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs en fonction du TMS.

### Variables associées aux événements cardiaques majeurs

Le Tableau 16 énumère les variables associées aux événements cardiaques majeurs. Dans le modèle de Cox, avec l'âge comme échelle de temps et les événements cardiaques majeurs comme variable censurée, un TMS par mono ou bithérapie, un shunt prétricuspide diagnostiqué après 40 ans étaient négativement associés aux événements cardiaques majeurs ( $P=0.001$  et  $P=0.04$ , respectivement), alors que le syndrome génétique et un shunt prétricuspide diagnostiqué avant 40 ans étaient positivement associés aux événements

cardiaques majeurs ( $P=0.03$  et  $P=0.03$ , respectivement). Dans le modèle de Cox, avec le temps écoulé depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps et les événements cardiaques majeurs comme variable censurée, les variables positivement associées aux événements cardiaques majeurs étaient le statut NYHA/OMS III/IV ( $P=0.002$ ), la diminution de la  $SpO_2$  ( $P=0.01$ ) et un shunt pré-tricuspidé ( $P=0.04$ ) ; la seule variable négativement associée avec la survenue d'un événement cardiaque majeur était l'utilisation d'un TMS par mono ou bithérapie ( $P=0.009$ ).

<b>Age comme échelle de temps</b>		HR (IC95%)	valeur p
<b>Analyse univariée</b>	Syndrome génétique	1.8 (1.1-3.0)	0.01
	Shunt post-tricuspidé	référence	
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué avant 40 ans	1.6 (0.9-2.7)	0.1
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué après 40 ans	0.4 (0.2-0.8)	0.007
	Pas de TMS de l'HTAP	référence	
	TMS par mono ou bithérapie	0.4 (0.2-0.6)	<0.001
<b>Analyse multivariée: modèle 1</b>	Pas de TMS de l'HTAP	référence	
	TMS par mono ou bithérapie	0.4 (0.3-0.7)	0.001
	Syndrome génétique	1.8 (1.0-3.0)	0.03
	Shunt post-tricuspidé	référence	
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué avant 40 ans	2.0 (1.1-3.7)	0.03
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué après 40 ans	0.5 (0.2-1.0)	0.04
<b>Délaï depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle de temps</b>		HR (IC95%)	valeur p
<b>Analyse univariée</b>	Shunt post-tricuspidé	référence	
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué avant 40 ans	1.9 (1.1-3.3)	0.03
	Shunt pré-tricuspidé diagnostiqué après 40 ans	3.9 (1.9-7.9)	<0.001
	NYHA/OMS III ou IV au diagnostic de l'HTAP	2.8 (1.6-5.0)	<0.001
	$SpO_2$ pour chaque % d'augmentation	0.95 (0.91-0.99)	0.02
	Pas de TMS de l'HTAP	référence	
	TMS par mono ou bithérapie	0.5 (0.3-0.8)	0.007
<b>Analyse multivariée: modèle 2</b>	Shunt post-tricuspidé	référence	
	Shunt pré-tricuspidé	2.4 (1.0-5.4)	0.04
	NYHA/OMS III ou IV au diagnostic de l'HTAP	3.0 (1.5-6.0)	0.002
	$SpO_2$ pour chaque % d'augmentation	0.95 (0.92-0.99)	0.01
	Pas de TMS de l'HTAP	référence	
	TMS par mono ou bithérapie	0.4 (0.2-0.8)	0.009

*Tableau 16 Association entre les différentes variables d'intérêts et les événements cardiaques majeurs (décès ou transplantation) en analyse de Cox.*

## **DISCUSSION**

Dans cette cohorte multicentrique rétrospective ayant inclus 340 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger suivi dans 20 centres français, les patients ayant un TMS de l'HTAP par mono ou bithérapie avaient un meilleur pronostic. De plus, cette étude a mis en évidence l'influence de la localisation du défaut sur le pronostic.

### Relation entre le traitement spécifique vasodilatateur pulmonaire et le pronostic.

Le TMS est le traitement médicamenteux recommandé dans différents types d'HTAP.<sup>7</sup> En comparaison avec les patients ayant une HTAP idiopathique, les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger ont différents profils hémodynamiques et une meilleure survie. Les données sur l'impact sur le pronostic du traitement spécifique vasodilatateur pulmonaire étaient limitées. L'essai thérapeutique randomisé contre placebo BREATHE-5 a démontré une amélioration fonctionnelle modérée mais significative sous bosentan chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger en stade OMS/NYHA III ou IV.<sup>59, 60</sup> Basé sur cette étude, le bosentan a eu une autorisation de mise sur le marché pour les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger en stade OMS/NYHA III/IV. En tenant compte des recommandations sur l'HTAP idiopathique, certaines équipes utilisent aussi le TMS chez des patients en stade OMS/NYHA II.<sup>7</sup> Cette cohorte illustre que le TMS est largement utilisé en France en pratique courante avec néanmoins des variations de pratique selon les centres. La proportion de patients traités a atteint plus de 80% et était plus importante chez les patients ayant un shunt pré-tricuspidé et moins importante chez les patients ayant un syndrome génétique. La proportion de patients traités variait de 41.7% à 100% selon les centres. Pour démontrer l'impact sur le pronostic des traitements médicamenteux, l'essai thérapeutique contre

placebo serait la méthodologie de référence comme cela a été réalisé dans le traitement de l'HTAP idiopathique. Mais la capacité à mener ce type d'essai chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger est limité par la progression lente de la maladie et la faible incidence du syndrome d'Eisenmenger en France. Les progrès dans le diagnostic et la chirurgie cardiaque pédiatrique ont en effet limité la survenue de cette complication. De ce fait, seulement 340 patients ont été inclus dans 20 centres des réseaux maladie rare HTAP ou cardiopathies congénitales complexes. Bien que sujette à un biais de sélection et à un biais d'immortalité, des études de cohorte comme celle-ci sont intéressantes pour étudier la relation entre le TMS et la mortalité. Deux autres études de cohorte ont suggéré un effet bénéfique du TMS dans l'HTAP associé aux cardiopathies congénitales.<sup>73, 74</sup> Dans une de ces études, monocentrique, ayant inclus 229 patients, les patients recevant un TMS avait une mortalité plus faible en analyse univariée et après ajustement par un score de propension sur les variables cliniques d'intérêts.<sup>73</sup> Dans la cohorte germanique ayant inclu 153 patients avec syndrome d'Eisenmenger, la survie chez les patients sans traitement médicamenteux était de 86%, 60% et 34% à 1, 5 et 10 ans et inférieure à celle des patients traités.<sup>74</sup> Dans une cohorte multicentrique internationale retrospective ayant inclus 1098 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, le traitement médicamenteux spécifique vasodilatateur pulmonaire a été associé à un meilleur pronostic dans l'analyse univariée, mais l'association a été perdue dans le modèle multivarié.<sup>6</sup> Dans notre cohorte nationale multicentrique, nous avons observé une relation entre le TMS et le pronostic. Comme le but de notre étude était d'évaluer les résultats chez des adultes, seuls les patients de plus de 18 ans ont été inclus. Par conséquent, un biais temporel d'immortalité s'est produit et l'espérance de vie a été surestimée, en particulier chez les patients présentant des malformations post-tricuspidé où le développement de l'HTAP est précoce. Malgré ce biais et l'utilisation du TMS chez les

quatre cinquièmes des patients, le pronostic était sévère : le décès ou la transplantation est survenu avant l'âge de 50 ans chez la moitié des patients présentant une malformation post-tricuspidale et dans les 20 ans suivant le diagnostic de l'HTAP chez la moitié des patients présentant une malformation pré-tricuspidale.<sup>28</sup> Pratiquement tous les décès étaient secondaires à des complications du syndrome d'Eisenmenger. Cette observation rappelle que le traitement spécifique vasodilatateur pulmonaire demeure « palliatif ». Malgré les progrès dans le développement de la pharmacopée avec 7 molécules de 3 classes thérapeutiques utilisées dans cette cohorte, la réponse au traitement demeure incomplète et avec un phénomène de tolérance.<sup>104</sup>

#### Relation entre la localisation anatomique du défaut et le pronostic.

Une observation originale de cette cohorte est que 22.1% des patients avaient un shunt pré-tricuspidale comparé à 3.2% dans le registre germanique et 12.7% dans la cohorte internationale.<sup>6</sup> Les profils hémodynamiques, cliniques et le pronostic varient selon la localisation du défaut.<sup>22, 32, 106</sup> L'HTAP se développe de façon précoce chez les patients avec shunt post-tricuspidale et plus tardivement chez les patients avec shunt pré-tricuspidale. Dans cette étude, l'HTAP a été diagnostiquée à une médiane de 37.7 ans chez les patients avec shunt pré-tricuspidale, avec majoritairement des femmes sans syndrome génétique. Ce délai tardif au diagnostic ne semble pas relié à un retard au diagnostic mais bien à un développement plus tardif de l'HTAP. En effet, l'espérance de vie est meilleure chez les patients ayant une HTAP diagnostiquée plus tardivement. Les patients avec un shunt pré-tricuspidale ont souvent une date de diagnostic précise de l'HTAP. L'âge d'apparition de l'HTAP était très variable dans ce groupe. De ce fait, le délai à partir du diagnostic est

probablement la meilleure échelle de temps pour étudier le pronostic dans ce groupe de patients. En revanche, chez les patients ayant un shunt post-tricuspidé, les pressions pulmonaires sont élevées depuis la naissance, l'élévation de la RVP est précoce et de délai difficile à déterminer dans les études rétrospectives (disponible dans 84.9% des patients dans cette étude). L'espérance de vie est de ce fait le marqueur de choix pour étudier le pronostic dans ce sous-groupe. En utilisant ces 2 échelles de temps pour l'analyse de survie, nous avons observé une moindre incidence cumulée de décès et transplantation chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et un shunt pré-tricuspidé diagnostiqués avant l'âge de 40 ans que chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et un shunt post-tricuspidé. Chez les patients avec shunt post-tricuspidé, les événements cardiaques majeurs étaient moins fréquents chez les patients sous mono ou bithérapie spécifique que chez les patients sans traitement. Cette comparaison n'a pas été réalisable dans le groupe pré-tricuspidé car seulement 6 patients ne recevaient pas de traitement. Chez les patients avec shunt pré-tricuspidé, les patients ayant un diagnostic du syndrome d'Eisenmenger après 40 ans avaient un meilleur pronostic comparé aux patients diagnostiqués avant 40 ans, quand l'espérance de vie était utilisée en échelle de temps. L'inverse était observé quand le délai à partir du diagnostic de l'HTAP était utilisé en échelle de temps. Ces résultats suggèrent que malgré un développement plus tardif de l'HTAP, chez les patients avec un shunt pré-tricuspidé, la progression de la maladie et la défaillance du VD est plus rapide que chez les patients ayant un shunt post-tricuspidé.<sup>6</sup> La fonction VD est le marqueur pronostic clé chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>45</sup> Dans notre étude, l'insuffisance cardiaque était plus fréquente dans le groupe de patients ayant un shunt pré-tricuspidé. Le TMS et le traitement diurétique étaient plus intensifs dans ce groupe. La position pré-tricuspidé du shunt permet une décharge moindre de la surcharge ventriculaire qu'un défaut post-

tricuspide. D'autre part, le VD des patients avec shunt post-tricuspidé est soumis à une pression systolique élevée depuis la naissance et a une architecture myofibrillaire adaptée en conséquence. Nos résultats sont concordants avec une cohorte longitudinale.<sup>5</sup> La fonction VD était plus altérée chez les patients avec CIA, avec des VD plus dilatés. Il y avait une tendance à une mortalité plus faible chez les patients avec shunt post-tricuspidé.<sup>5</sup> Les patients avec shunt post-tricuspidé conservent un strain transverse ventriculaire droit meilleur.<sup>46</sup> Notre étude illustre l'impact des différences anatomiques sur la physiopathologie et le pronostic de l'HTAP associé aux cardiopathies congénitales.

#### Combinaison des traitements médicamenteux spécifiques vasodilatateurs pulmonaires

Dans l'HTAP, la stratégie thérapeutique médicamenteuse recommandée repose sur une intensification graduelle des lignes de traitement lorsque les critères d'efficacité cibles ne sont pas atteints avec le traitement initial. Dans certaines formes sévères d'HTAP, une combinaison de traitements est proposée en 1<sup>ère</sup> intention.<sup>7</sup> Les données sur les combinaisons de traitements utilisées chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger sont limitées. Plus d'un tiers des patients de notre cohorte recevait une bi- ou une trithérapie spécifique. L'incidence cumulée des événements cardiaques majeurs n'était pas significativement différente entre le groupe mono et bithérapie, comme dans la cohorte germanique, même si ces études n'étaient pas construites pour étudier ce point.<sup>74</sup> Ajouter du sildenafil au bosentan n'améliora pas les paramètres hémodynamiques et fonctionnels dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>61</sup> Néanmoins, le sildenafil était ajouté en routine après 3 mois de bosentan.<sup>61</sup> L'intensification du traitement avec ajout d'une molécule seulement lorsque le

traitement précédent n'est pas assez efficace est associée à une amélioration hémodynamique et fonctionnelle.<sup>77, 106</sup> L'initiation d'un traitement spécifique d'emblée par une combinaison de deux molécules offre un effet hémodynamique plus prononcé qu'avec une monothérapie. La trithérapie incluant la prostacycline est plus compliquée à gérer et était utilisée principalement chez des patients avec shunt pré-tricuspidé, avec un statut fonctionnel plus altéré et avec plus de complications du syndrome d'Eisenmenger. Malgré cette trithérapie, le pronostic de ces patients était plus sombre. Chez les patients avec syndrome d'Eisenmenger, l'impact d'une stratégie thérapeutique en combinaison reste à démontrer.

### Limitations

Les données collectées dans cette étude n'ont pas permis d'étudier le suivi à long terme pour la qualité de vie, les données échocardiographiques et les données hémodynamiques. Dans une étude multicentrique française transversale, la qualité de vie des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger était altérée, corrélée au statut fonctionnel et aux scores d'anxiété et de dépression.<sup>39</sup> Comme observé dans cette étude, le statut OMS/NYHA est un puissant marqueur pronostique.<sup>28</sup> Sur une cohorte longitudinale de 20 ans de suivi par cathétérisme de patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, il a été observé que le TMS était associé à une amélioration hémodynamique précoce. Néanmoins, les effets étaient variables selon les patients et déclinaient au cours du temps.<sup>106</sup> De plus, l'amélioration hémodynamique n'était observée que chez 2/3 des patients. Il reste donc nécessaire d'identifier les patients avec cardiopathies congénitales et HTAP qui sont le plus à même de répondre au TMS et ainsi d'en tirer un bénéfice.

Le schéma rétrospectif et multicentrique de cette étude a limité les données disponibles au diagnostic de l'HTAP. Néanmoins, les informations de suivi étaient disponibles chez 98.5% des patients permettant une évaluation fiable des données de survie.

A notre connaissance, cette cohorte historique est une des plus larges rapportées et a permis une analyse spécifique de sous-groupe, en particulier en fonction de la localisation du défaut. La cohorte était hétérogène en termes de type de cardiopathie, de date de diagnostic de l'HTAP et de prise en charge. Environ un tiers des patients avait un syndrome génétique pour qui la transplantation n'est généralement pas une option. Le TMS était moins prescrit chez ces patients et son utilisation demeure controversée chez ces derniers. L'inclusion de patients avec syndrome génétique dans cette étude peut avoir généré un biais. Néanmoins, la qualité de vie et le statut fonctionnel peuvent aussi être améliorés chez ces patients, malgré une moindre espérance de vie.<sup>107</sup> Une autre source potentielle de biais dans cette étude est l'hétérogénéité des pratiques médicales selon les centres. La proportion de patients ayant un TMS était très variable. Le recours à la transplantation était néanmoins plus important que dans les données internationales. Ainsi, dans l'étude internationale, seulement 0.6% des patients ont eu accès à la transplantation contre 8.2% dans cette étude.<sup>6</sup> L'indication, les résultats et la place de la transplantation dans le schéma thérapeutique des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger est à approfondir.<sup>28, 108</sup> Cette cohorte a néanmoins l'intérêt d'illustrer les pratiques cliniques actuelles en France. Les divergences dans les stratégies de prise en charge indiquent la nécessité d'approfondir les analyses de résultats afin de développer des recommandations spécifiques.

**CONCLUSION**

Le TMS de l'HTAP chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger semble associé avec un risque moindre de décès et de transplantation. Le pronostic de ces patients demeure altéré. Les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger compliquant l'évolution d'un shunt pré-tricuspidal ont un pronostic plus altéré malgré un délai d'apparition plus tardif de l'HTAP, en comparaison avec les patients ayant un shunt post tricuspidal.

**TRANSITION**

Cette étude a illustré les différences en termes d'évolution et de pronostic des patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale selon la localisation du défaut. Les patients ayant une HTAP et un shunt pré-tricuspidal ont une apparition plus tardive de la maladie mais une détérioration clinique plus rapide. L'occlusion précoce du défaut avant le développement de l'HTAP est essentielle. Lorsque l'HTAP se développe, les seuils de RVPI pour contre-indiquer la fermeture du défaut sont bas. Pourtant, l'occlusion du défaut lorsqu'il persiste un shunt gauche droite très significatif pourrait être bénéfique. Nous avons souhaité étudier le devenir d'une petite cohorte très sélectionnée de patients ayant une CIA, une HTAP avec une RVPI autour de 8 à 10 UW.m<sup>2</sup>, un shunt gauche-droite persistant et ayant eu une fermeture percutanée de la CIA.

## **FOCUS - Devenir à long terme après fermeture percutanée de CIA chez des patients ayant une HTAP sévère**

### **CONTEXTE DE L'ETUDE**

La fermeture du shunt chez les patients avec HTAP et cardiopathie congénitale est contre-indiquée en présence d'un syndrome d'Eisenmenger car le shunt agit comme une décharge et le pronostic des patients avec shunt ouvert est meilleur.<sup>7, 12, 20, 32</sup>

Lorsque l'HTAP est modérée avec persistance d'un shunt gauche-droite significatif, la fermeture du shunt est bénéfique afin de supprimer l'hyperdébit pulmonaire et de limiter l'évolution de la maladie. Le seuil de RVP à partir duquel la fermeture du shunt est délétère n'est pas établi avec un haut niveau de preuves (niveau C) et issu de petites études rétrospectives de cohortes.<sup>7, 12, 20, 109, 110</sup> Les recommandations sont assez restrictives sur ce point en n'autorisant la fermeture du shunt que lorsque la RVPi est  $<4 \text{ UW.m}^2$  et en contre-indiquant la fermeture du shunt au-delà de  $8 \text{ UW.m}^2$  ou  $5 \text{ UW}$ .<sup>7, 12</sup> Basée sur l'expérience empirique des patients pris en charge à l'hôpital Marie Lannelongue, il a été proposé des critères plus permissifs. Trois éléments clés sont retenus comme conditions préalables à la fermeture de la CIA : apparition récente des symptômes fonctionnels (environ moins de 1 an) suggérant le développement récent de la maladie, hyperdébit pulmonaire net et RVPi  $<10 \text{ UW.m}^2$  évalués par une méthodologie rigoureuse telle que présentée précédemment.<sup>8</sup> L'objectif de ce travail préliminaire a été d'analyser le devenir à long terme après fermeture percutanée du shunt des patients avec CIA et HTAP significative pris en charge selon ces critères.<sup>111</sup>

## **METHODES**

Au sein d'une cohorte d'environ 2500 patients ayant eu une fermeture percutanée de CIA à l'hôpital Marie Lannelongue entre 1998 et 2018, 14 patients ont été identifiés rétrospectivement ayant comme critères d'inclusion :

- Une CIA ostium secundum ayant eu une fermeture percutanée
- PAPM > 40 mmHg ou/et RVPi > 8 UW.m<sup>2</sup>
- Shunt gauche droite persistant significatif ( $Q_p/Q_s > 1.5$ )

Un patient a été exclu ayant une HTP d'origine chronique thrombo-embolique associée.

Le devenir à long terme a été examiné avec recherche de données hémodynamiques, échocardiographiques, fonctionnelles et du statut vital.

## **RESULTATS**

### Population

L'âge médian à la fermeture de la CIA était de 43 ans [40-63]. Onze patients sur 13 étaient des femmes (85%). Le poids médian était de 74 kgs [64-84]. L'HTAP était favorisée par un contexte génétique (BMPR2) ou familial chez 2 patients (15%). Un patient (8%) avait une élévation de la PCP > 15 mmHg. Un TMS était prescrit chez 4 patients (32%) (monothérapie, n=3 ; trithérapie avec prostacycline, n=1) avant la fermeture de la CIA pour une durée médiane de 12 mois [6 – 19]. Les symptômes sont apparus en médiane 9 mois avant la procédure [6 – 19]. Tous les patients avaient une dyspnée. Le statut fonctionnel OMS/NYHA était de I ou II chez 6 patients (46%) et III ou IV chez 7 patients (54%).

Les données hémodynamiques au cathétérisme étaient :

- $Q_p/Q_s$  médian de 1.9 [1.6 -2.2]
- PAPM médiane de 44 mmHg [42 – 47]

- La POD médiane était de 4 mmHg [4 – 8]
- La POG médiane était de 6 mmHg [4 – 8]
- La RVPi médiane était de 9.8 UW.m<sup>2</sup> [8.6 – 10.5]

Après un suivi médian de 84 mois, tous les patients étaient en stade fonctionnel OMS/NYHA I ou II. Dix patients ont eu un cathétérisme de contrôle à distance de la procédure de fermeture de CIA. Les 3 autres patients n'ont pas eu de contrôle hémodynamique invasif car l'évolution clinique et échocardiographique était favorable (statut NYHA/OMS=1). La PAPM médiane a baissé de 44 à 28 mmHg (Figure 19). Trois patients avaient une PAPM < 25 mmHg. La baisse médiane était de -13.5 mmHg.

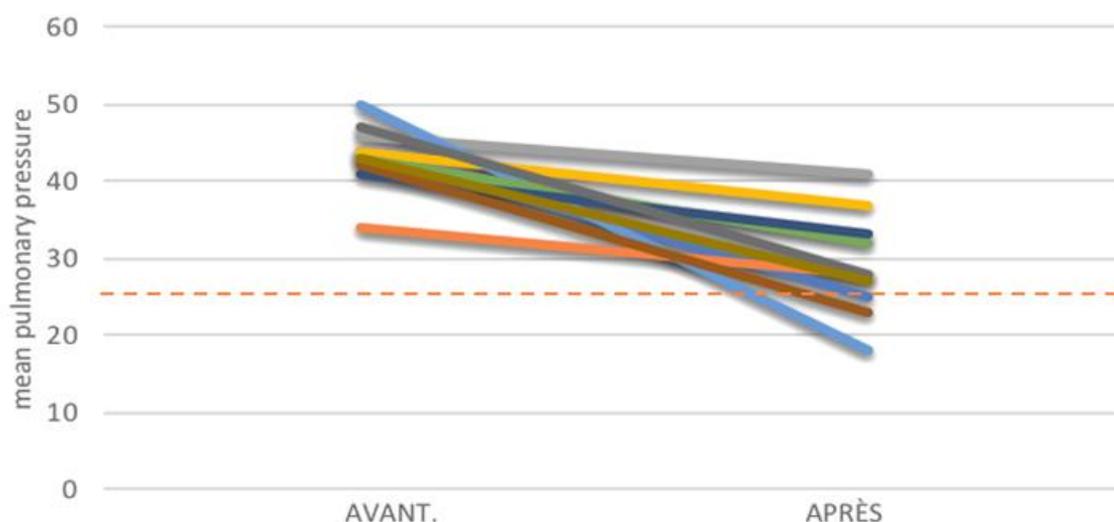


Figure 19 PAPM chez 10 patients ayant eu un cathétérisme de contrôle à distance de la fermeture de CIA en comparaison avec la PAPM initiale.

Huit patients ont eu une mesure de la RVPi à distance de la fermeture percutanée. La RVPi a baissé à 8.0 UW.m<sup>2</sup> de médiane [6.4-10.0] chez ces patients (Figure 20). Deux patients sur 13 sont décédés (23%), l'un d'une pneumopathie, l'autre d'un cancer.

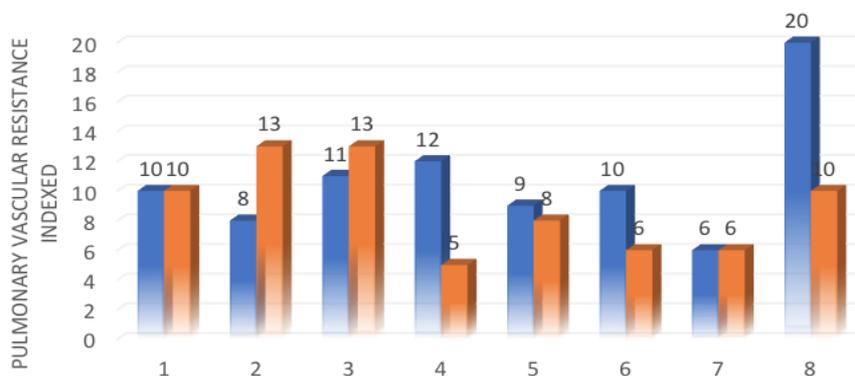


Figure 20 Données comparatives de la RVPI chez huit patients ayant eu cette mesure à distance de la fermeture percutanée de la CIA.

## DISCUSSION

Au sein d'un échantillon très sélectionné de patients avec HTAP et CIA, PAPM et/ou RVPI > 8 UW.m<sup>2</sup>, avec hyperdébit pulmonaire persistant significatif, nous avons mis en évidence globalement une amélioration fonctionnelle et hémodynamique après fermeture de la CIA. Aucun patient n'a eu d'augmentation de la PAPM à distance de la fermeture percutanée du défaut. L'impact sur la RVPI était plus aléatoire avec deux patients ayant eu une augmentation modérée de la RVPI en comparaison avec l'examen initial, dans un contexte d'HTAP génétique et héritable. Ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de prudence compte tenu du faible nombre de patients et de l'hétérogénéité dans la prise en charge. En effet, certains patients étaient traités par TMS avant la fermeture du défaut (« treat and repair ») pour une durée variable. L'ancienneté des symptômes était variable. Le contrôle hémodynamique par cathétérisme n'a pas été systématique et réalisé à un délai variable. Ces résultats ne suggèrent en tout cas pas un effet clinique et pronostique négatif, encouragent à être pro-actif sur les indications de fermeture et à approfondir l'étude des seuils de RVPI pertinents pour contre-indiquer la fermeture du défaut. Ces seuils sont basés

sur d'anciennes études sur le risque péri-opératoire chez les enfants opérés tardivement de CIV avec HTAP. Cette problématique est beaucoup moins fréquente actuellement. En effet la chirurgie correctrice des CIV avec HTAP dans les 6 premiers mois de la vie est la règle. Seuls les enfants issus de familles de réfugiés ou adressés par les chaînes humanitaires peuvent être dans cette situation. En revanche, il est fréquent désormais de diagnostiquer tardivement une CIA à l'âge adulte sur un bilan d'HTAP. La question de l'intérêt et de l'indication de la fermeture du shunt est majeure.<sup>12</sup> D'autant plus que la fermeture par voie percutanée présente potentiellement moins de risque au décours que la fermeture chirurgicale. De plus, la possibilité d'un traitement complémentaire par le TMS invite aussi à remettre en perspective ces critères. Il semble nécessaire de réévaluer les seuils de RVPI pertinents dans le contexte actuel. Cette petite étude invite, avec beaucoup de prudence néanmoins, à remettre en cause certains dogmes et à réévaluer les critères de fermeture. En perspective, notre équipe a obtenu en 2020 une bourse de master 2 de la Fédération Française de cardiologie pour étendre le suivi à long terme après fermeture de CIA et approfondir l'analyse en particulier des patients avec CIA et HTP avant fermeture du défaut.

## **CONCLUSION**

Chez les patients avec CIA et HTAP, un seuil de RVPI à 8 UW.m<sup>2</sup> pour contre indiquer la fermeture du défaut est possiblement trop bas dans certaines situations. Dans une petite cohorte de 13 patients sélectionnés avec CIA et HTAP (PAPM médiane de 44 mmHg, RVPI médiane de 9.8 UW.m<sup>2</sup>, Qp/Qs médian de 1.9), la fermeture du défaut a été associée à des bénéfices hémodynamique et fonctionnel.

**TRANSITION**

La CIA n'est pas l'unique shunt prétricuspidé. Un RVPAP est parfois diagnostiqué en association à une CIA (CIA sinus venosus) ou de façon isolée. Le RVPAP est à l'origine d'un shunt gauche-droite, d'importance proportionnelle au nombre de veines pulmonaires impliquées. De façon similaire aux patients avec CIA, le développement d'une HTAP est possible mais rare et tardif. Lorsque le RVPAP est isolé, sans shunt intracardiaque, avec HTAP, le profil physiopathologique est particulier puisque le RVPAP est à l'origine d'un shunt gauche-droite « obligatoire ». Un syndrome d'Eisenmenger, par définition, ne peut pas être observé dans ces conditions anatomiques, même si le remodelage vasculaire pulmonaire est sévère. Du fait de l'association du shunt gauche droite et du remodelage vasculaire pulmonaire, la défaillance VD peut être brutale comme illustrée dans le cas clinique ci-après. Ce cas clinique illustre comment une prise en charge très active associant assistance circulatoire, correction chirurgicale du RVPAP et TMS a permis une amélioration clinique et hémodynamique spectaculaire et a permis de surseoir à la TBP chez une jeune adolescente ayant une HTAP sévère associée à un RVPAP.<sup>9</sup>

## **ARTICLE 3 - L'assistance pulmonaire en pont vers le traitement médicamenteux spécifique de l'HTAP chez une adolescente ayant une HTAP associée à un retour veineux pulmonaire anormal partiel**

### **RESUME**

L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale. Nous avons utilisé une approche originale chez une jeune fille de 15 ans ayant une insuffisance cardiaque droite rapidement progressive secondaire à une HTAP sévère et à un retour veineux pulmonaire partiellement anormal. La cardiopathie a été corrigée par chirurgie sous circulation extracorporelle, sevrée en utilisant un Novalung® central pendant 11 jours, permettant d'instaurer un triple traitement vasodilatateur spécifique.

### **CAS CLINIQUE**

Une jeune fille de 15 ans (41 kg, 1,53 m), sans antécédents médicaux, a été admise pour syncopes récurrentes et dyspnée d'aggravation rapide. Une HTAP associée à un RVAP a été posé. Au moment du cathétérisme, la RVPi calculée selon la méthode de Fick était nettement élevée (21.1 WU.m<sup>2</sup>) ([Tableau 17](#)). Le NO et l'apport d'oxygène n'ont pas modifié l'hémodynamique. L'angiographie et la tomographie ont montré que les veines pulmonaires des lobes supérieur et moyen droits se drainaient dans la VCS, sans CIA associée ([Figure 21](#)). Les cavités cardiaques droites et l'AP étaient élargies ([Figure 21](#)). L'insuffisance VD a été documentée par la biologie et par une échocardiographie ([Tableau 17](#)). L'époprosténol a été instauré avec le soutien de la dobutamine et de la norépinéphrine. La tolérance a été mauvaise, avec syncopes répétées et l'apparition d'une insuffisance rénale et de troubles neurologiques. Une assistance par membrane extracorporelle veino-artérielle périphérique

(ECMO) a dû être rapidement implantée, et la patiente a été inscrite sur la liste des patients nécessitant une TCP en haute priorité. En raison du petit diamètre de ses vaisseaux fémoraux et du long délai d'attente prévu pour obtenir un donneur de taille compatible, la conversion en un dispositif d'assistance centrale passive, sans pompe, entre l'AP et l'oreillette gauche par une sternotomie médiane a été envisagée. Le rapport Qp/Qs de 1,7 suggérait que le haut débit pulmonaire était au moins en partie responsable de l'HTP. Par conséquent, la correction chirurgicale du RVPA a été réalisée en tunnelisant le RVPA à l'oreillette gauche à travers une CIA créée chirurgicalement. Un Novalung (Novalung iLA Membrane Ventilator®, Xenios AG, Heilbronn, Allemagne) a été implanté entre l'AP et l'oreillette gauche. Cela a permis de sevrer la circulation extracorporelle. L'oreillette gauche a été canulée (22F) et connectée avec la membrane de diffusion à une canule AP (24F). L'hémodynamique s'est améliorée et le thorax a été fermé (Figure 21). En postopératoire, une triple thérapie vasodilatatrice pulmonaire spécifique (époprosténol intraveineux, bosentan et sildénafil) a été introduite et progressivement augmentée. Cela a permis de sevrer rapidement le traitement de soutien inotrope. Compte tenu de l'amélioration hémodynamique, le dispositif Novalung® a été retiré 11 jours après l'opération. La ventilation mécanique a été arrêtée le 13e jour. Le traitement médical a été ajusté (bosentan, 62,5 mg par voie orale deux fois par jour ; sildénafil, 20 mg par voie orale trois fois par jour ; et tréprostinil sous-cutané, 25 ng/kg/min). La patiente a été renvoyée chez elle 45 jours après l'opération. Le Tableau 17 présente les paramètres hémodynamiques nettement améliorés après 4 mois. L'angiographie de contrôle a montré un bon débit dans le chenal veineux pulmonaire chirurgical (Figure 21). À 3 ans, sa classe fonctionnelle et son hémodynamique sont restées stables sous triple thérapie médicamenteuse spécifique

(Tableau 17). Les tests génétiques n'ont pas permis d'identifier une anomalie génétique à risque.

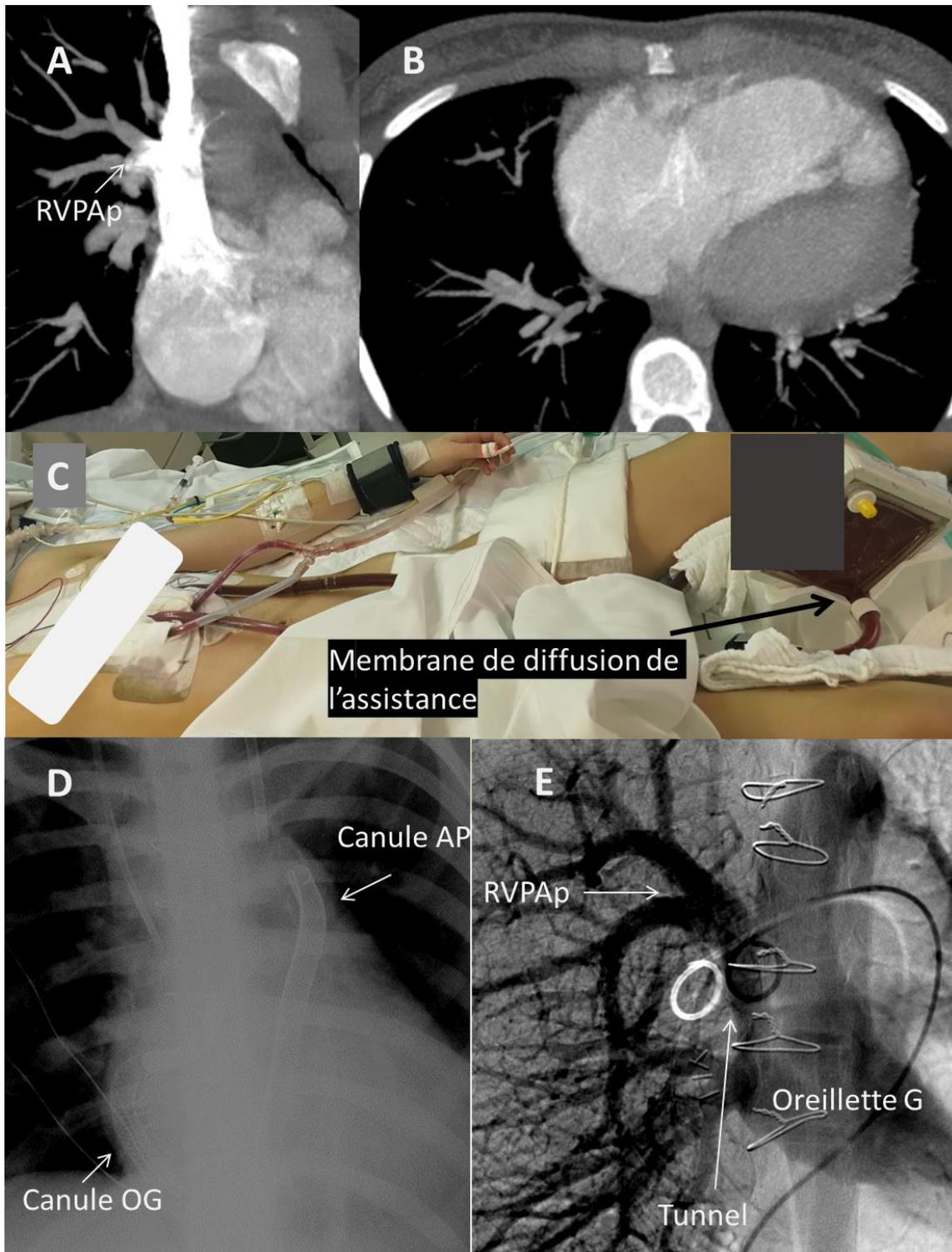


Figure 21 A-B tomographie cardiaque préopératoire ; C-D le dispositif Novalung® à canules centrale ; E l'angiographie de contrôle de la réparation chirurgicale du RVPAP.

	De base		4 mois	8 mois	1 an	2 ans	3 ans
Poids / Taille statut WHO - NYHA	41kg - 1.53m		39kg - 1.53m	44kg - 1.53m	44kg - 1.53m	44kg - 1.53m	48kg - 1.54 m
Test de marche 6 min. (m)	4		2	3	2	2	2
Pro-Brain Natriuretic Peptide (ng/l)	140000		366	414	215	360	276
TAPSE (mm)	14		10		17	16	
épanchement péricardique sévérité IT	oui		non		non	non	
surface OD (cm <sup>2</sup> )	3/4		2/4		1-2/4	1-2/4	
	23		13			16	
traitement	aucun	O <sub>2</sub> + NO	treprostiniil sous-cut., 25 ng/kg/min	treprostiniil sous-cut., 25 ng/kg/min	treprostiniil sous-cut., 40 ng/kg/min	treprostiniil sous-cut., 40 ng/kg/min	treprostiniil sous-cut., 40 ng/kg/min
			sildenafil 20 mg x 3/j	sildenafil 20 mg x 3/j	sildenafil 20 mg x 3/j	tadalafil 40 mg/j	tadalafil 40 mg/j
			bosentan 62.5 mg x 2/j	bosentan 62.5 mg x 2/j	bosentan 62.5 mg x 2/j	bosentan 125mg x 2/j	bosentan 125mg x 2/j
pressions pulmonaires (s/d/m; mmHg)	101/44/62	86/51/64	46/16/32	50/23/34	51/20/35	55/18/39	52/23/38
pression PCAP (mmHg)	5	11	6	9	7	11	8
pression aortique (s/d/m; mmHg)	93/47/62	116/85/100	103/64/75	105/59/74	113/70/84	112/69/83	107/66/83
pression OD (mmHg)	11		2	4	3	7	6
Qp/Qs	1.7		1	1	1	1	1
Qp (l/min/m <sup>2</sup> )	2.7		3.5	3.7	4.0	4.2	3.9
RVP (UW.m <sup>2</sup> )	21.1		7.5	6.7	7.0	6.7	7.7

*Tableau 17 Paramètres cliniques, échocardiographiques et hémodynamiques pré et postopératoires.*

## DISCUSSION

L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale. L'évolution clinique et l'adaptation du VD varient en fonction de la localisation du défaut.<sup>4, 35</sup> Le RVAP isolé induit un shunt de gauche à droite malgré des RVP élevées. En présence d'une HTAP établie, la réparation du shunt est généralement contre-indiquée car elle peut accélérer la progression de la maladie vasculaire pulmonaire et l'insuffisance cardiaque. La TCP ou transplantation double-poumon avec fermeture du shunt est théoriquement la seule approche curative. Cependant, la disponibilité limitée des organes et les événements indésirables liés à l'ECMO entraînent une mortalité élevée sur les listes d'attente. Pour notre patiente, nous avons décidé de corriger chirurgicalement le

shunt et d'implanter un dispositif Novalung® à canule centrale. Novalung® est un dispositif sans pompe avec une membrane de diffusion à faible résistance qui a été utilisé pour la première fois en 2006 dans l'HTAP en phase terminale en pont vers la transplantation.<sup>112</sup> Comparé au support d'ECMO veino-artérielle périphérique utilisé en premier lieu chez notre patiente, l'assistance passive par le Novalung® présente plusieurs avantages. Elle diminue la post-charge VD et améliore la précharge VG, tandis que l'ECMO veino-artérielle périphérique diminue la précharge VD et augmente la post-charge VG. Le Novalung® diminue également le risque de lésions vasculaires. Enfin, il facilite la réadaptation, y compris l'extubation, la mobilisation et le soutien nutritionnel en attendant la transplantation. Le résultat postopératoire chez notre patiente a finalement été favorable, avec une bonne adaptation du VD, sous TMS. Le soutien de Novalung® a pu être rapidement interrompu après l'opération.

### ***CONCLUSION***

Ce fait clinique illustre comment une prise en charge active avec réparation chirurgicale du défaut, soutien par assistance mécanique péri-opératoire et TMS peut permettre d'améliorer les paramètres cliniques et hémodynamiques chez une patiente ayant une HTAP sévère en relation avec un RVPAP et ainsi de surseoir à la transplantation.

**TRANSITION**

Lorsque la défaillance ventriculaire droite complique l'évolution d'une HTAP associée à une cardiopathie congénitale, les ressources thérapeutiques sont limitées. Exceptionnellement, comme dans le cas présenté précédemment, une stabilisation clinique peut être obtenue avec support médicamenteux et/ou assistance. Néanmoins, souvent, seule la transplantation peut offrir un espoir. Pourtant, cette option est peu proposée comme illustrée dans une large étude de cohorte multicentrique internationale.<sup>6</sup> En effet les défis de prise en charge opératoire et réanimatoire, ainsi que les risques associés à la transplantation durant le suivi, en limitent le recours. Surtout, lorsque la transplantation est indiquée pour défaillance ventriculaire, celle-ci doit être réalisée rapidement. La pénurie de greffons limite la rapidité d'accès aux greffons, en particulier pour les greffes multi-organes. Néanmoins, le programme spécifique français d'allocation de greffons avec liste prioritaire mis en place en 2007 a permis de répondre à cette problématique. Nous avons exploré cet aspect dans une étude avant-après sur la cohorte de patients avec HTAP et cardiopathie congénitale inscrits sur liste de TBP ou TCP à l'hôpital Marie Lannelongue.

**ARTICLE 4 - Transplantation pulmonaire et cœur-poumon pour l'hypertension artérielle pulmonaire avec cardiopathie congénitale : Impact de l'approche thérapeutique actuelle incluant un programme d'allocation prioritaire des greffons**

**RESUME**

*Contexte* - Les patients ayant une HTAP due à une cardiopathie congénitale avaient un accès limité à la transplantation cœur-poumon (TCP) ou à la transplantation bipulmonaire (TBP). Nous avons cherché à évaluer les effets d'un programme d'attribution prioritaire (SU) mis en place en France en 2007.

*Méthodes* - Nous avons mené une étude rétrospective pour comparer le devenir des patients inscrits en listes d'attente et le devenir des patients en post-transplantation avant et après la mise en place de la SU.

*Résultats* - Nous avons inclus 67 patients consécutifs atteints d'HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale, inscrits pour TCP ou TBP dans un seul centre, de 1997 à 2016 (période SU, n=38, 56,7%). L'âge moyen au moment de l'inscription sur liste était de 33,2±10,5 ans. La transplantation a été effectuée chez 38 patients (56,7 % ; TCP, n=28 et TBP, n=10). L'inscription sur liste en SU était associée à une incidence plus élevée de transplantations (sdHR=4,1 [2,2-7,5], p<0,001). A un mois, les incidences de transplantation étaient de 3,5% pour la période pré-SU, de 4,8% pour les patients inscrits sur la liste régulière pendant la période SU, et de 41,2% pour les patients inscrits sur liste en SU (p<0,001). L'incidence des décès avant transplantation était plus faible chez les patients inscrits sur la liste pendant la période SU (à 1 mois, 7,4% chez les patients inscrits sur la liste en SU, 4,9% chez les patients inscrits sur la liste régulière pendant la période SU, et 24,6%

pendant la période pré-SU ;  $p=0,0001$ ). La survie globale était plus élevée chez les patients inscrits sur liste pendant la période SU (84,2 % et 61,2 % à 1 et 10 ans contre 36,8 % et 22,1 %,  $p=0,0001$ ).

*Conclusions* - La mise en œuvre d'un programme d'attribution prioritaire dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale a été associée à une augmentation de l'incidence des transplantations, à une diminution de la mortalité sur les listes d'attente et à une amélioration du devenir à court et à long terme.

### **CONTEXTE DE L'ETUDE**

Les adultes ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale non réparée, notamment un syndrome d'Eisenmenger, ont un meilleur pronostic que les patients atteints d'HTAP idiopathique.<sup>31</sup> Cependant, environ 50% des patients ayant une cardiopathie congénitale et atteints d'HTAP décèdent avant l'âge de 35 ans.<sup>6, 8, 73, 74</sup> Les changements dans les stratégies thérapeutiques et un suivi spécialisé ont augmenté l'espérance de vie de ces patients.<sup>35</sup> Le TMS améliore l'état fonctionnel, retarde l'inscription sur liste de transplantation et réduit la mortalité à 10 ans.<sup>4, 8, 59, 73, 74, 113, 114</sup> Cependant, les effets sont limités et diminuent avec le temps chez les patients avec cardiopathie congénitale et HTAP.<sup>8</sup> La transplantation cœur-poumon (TCP), ou la transplantation bipulmonaire (TBP) avec fermeture du shunt est la seule approche curative.<sup>115</sup> Le moment approprié de la transplantation chez les patients avec cardiopathie congénitale et HTAP reste un sujet de débat.<sup>115-117</sup> Une mortalité post-transplantation précoce élevée a été signalée chez les patients avec cardiopathie congénitale et HTAP. Ainsi, la survie à 5 ans après TCP était d'environ 30 à 40 % et était comparable à la survie à 5 ans chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger.<sup>73, 75, 115,</sup>

<sup>118, 119</sup> Il est difficile de prédire l'apparition ou la décompensation d'une insuffisance cardiaque chez ces patients. L'insuffisance cardiaque est associée à une détérioration rapide de l'état clinique. Peu d'options sont disponibles à ce moment-là. En particulier, l'assistance circulatoire extra-corporelle n'est généralement pas recommandée, car elle augmente le risque d'hémorragie peri-opératoire.<sup>116</sup>

En outre, le pool d'organes est particulièrement limité pour ces patients en raison de facteurs morphologiques et immunologiques, ce qui réduit l'accès à la transplantation.<sup>6, 120</sup> Un programme national d'attribution prioritaire (super urgence, SU) pour les transplantations cardiaques et pulmonaires a été mis en œuvre en France en 2007 pour garantir que les organes disponibles vont aux patients les plus à risque. Une étude rétrospective avant-après indique que la SU a considérablement amélioré la survie des patients atteints d'HTAP.<sup>121</sup>

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact de la SU sur la survie des patients avec cardiopathie congénitale et HTAP inscrits sur liste de transplantation.

## **MÉTHODES**

### **Schéma d'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective avant-après pour évaluer les associations potentielles entre la mise en œuvre de la SU et la mortalité en attente et après la transplantation chez les patients avec cardiopathie congénitale et HTAP. Nous avons inclus des patients consécutifs avec cardiopathie congénitale et HTAP inscrits pour une TCP ou une TBP dans un seul centre tertiaire entre 1997 et 2016, c'est-à-dire 10 ans avant et 10 ans après la mise en œuvre de la SU. Toutes les transplantations ont été effectuées à l'hôpital

Marie Lannelongue, qui est un centre de référence pour le traitement chirurgical de l'HTAP et pour la prise en charge des cardiopathies congénitales complexes (réseau M3C).

Toutes les données des patients ont été collectées de manière prospective par l'équipe de transplantation et saisies dans une base de données, qui a été déclarée à l'autorité française de protection des données (CNIL #1154338, 27 avril 2006). L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par notre comité d'éthique institutionnel (#CCML 2016-012), qui a levé la nécessité d'un consentement éclairé conformément à la législation française sur les études rétrospectives.

## **Patients**

D'octobre 1987 à décembre 2019, 110 patients avec HTAP et cardiopathie congénitale ont été inscrits sur liste de TBP ou TCP. Parmi ceux-ci, 67 patients ont eu une TCP ou une TBP avant la fin 2019. Durant la même période, un total de 217 TCP, 574 TBP et 48 monotransplantations pulmonaires ont été réalisés à l'hôpital Marie Lannelongue. Les patients avec HTAP et cardiopathies congénitales représentaient 23.5% des TCP et 2.8% des TBP. Après de premières analyses statistiques (non présentées dans ce document), nous avons mis en évidence que l'évolution de la prise en charge après 2007 incluant la SU avait un impact pronostique majeur. Néanmoins, les analyses étaient biaisées par un risque accru de mortalité précoce post transplantation chez les patients opérés dans les premières années. D'autres part, les deux dernières années, 19 patients ont été listés mais peu ont eu accès à la transplantation, biaisant aussi les résultats ([Figure 22](#)). Ainsi, il a été convenu après cette première analyse, de focaliser l'étude sur une période de 20 ans autour de 2007, pour limiter l'impact de ces biais et pour conserver un nombre de patients permettant une

puissance suffisante pour les analyses statistiques. De 1997 à décembre 2016, 67 patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale ont été inscrits sur la liste de TCP ou de TBP et ont été inclus dans la présente étude.

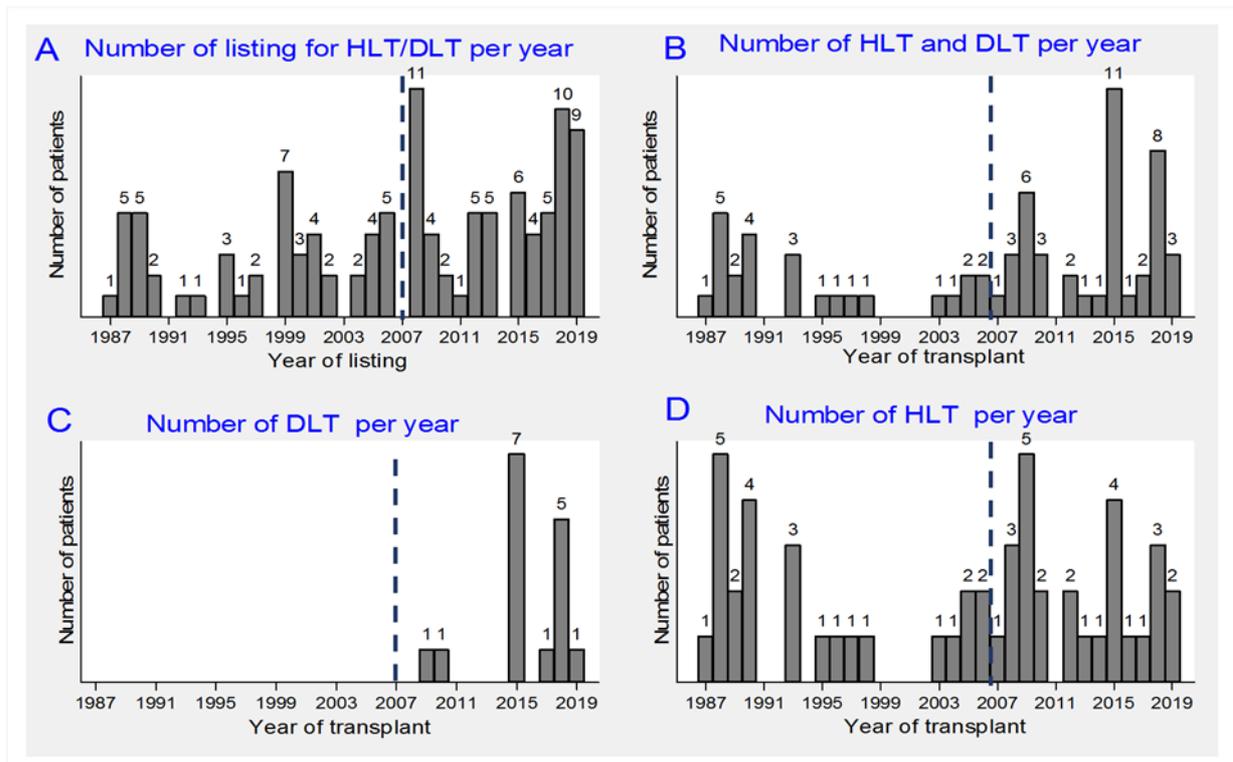


Figure 22 A Nombre de patients inscrits sur liste de TCP ou TBP à l'hôpital Marie Lannelongue de 1987 à 2019. B Nombre de TCP ou TBP par an. C Nombre de TBP par an D Nombre de TCP par an.

Le diagnostic de la cardiopathie congénitale était basé sur des données d'échocardiographie et/ou de cathétérisme cardiaque chez tous les patients. L'HTAP a été confirmée chez chaque patient par un cathétérisme cardiaque standardisé,<sup>8</sup> qui n'était pas systématiquement répété au moment de l'inscription sur la liste. L'HTAP a été définie comme une PAPM supérieure à 20 mmHg au repos combinée à une RVP  $\geq 3$  UW.<sup>7, 11</sup> La sélection pour l'inscription sur la liste de transplantation a été basée sur une évaluation individualisée multidisciplinaire de chaque patient prenant en compte la classe fonctionnelle

et les autres paramètres de l'insuffisance cardiaque.<sup>85</sup> A partir de 2007, les patients sont devenus éligibles à la liste SU s'ils avaient un pronostic vital engagé à court terme malgré des soins intensifs optimaux et s'ils n'avaient aucune des contre-indications à la transplantation données dans les recommandations internationales.<sup>121, 122</sup>

Les patients ont été classés selon la classification de Nice.<sup>7, 79</sup> Nous avons inclus les patients avec syndrome d'Eisenmenger, avec un shunt systémico-pulmonaire persistant, avec HTAP et antécédent de chirurgie pour corriger ou pallier la cardiopathie congénitale ou une HTP segmentaire (par exemple, l'atrésie pulmonaire avec une CIV et collatérales majeures aorto-pulmonaires). Les cardiopathies congénitales ont été classées comme simples (par exemple, un seul shunt pré- ou post-tricuspidé) ou complexes.<sup>6, 120</sup>

Les informations de suivi ont été saisies dans la base de données de l'étude lors des consultations de suivi et des hospitalisations. Pour l'analyse du devenir à long terme, le suivi des patients vivants a été censuré au 31 décembre 2019.

### **Analyse statistique**

Les données sont décrites comme des moyennes  $\pm$ SD pour les variables normalement distribuées, la médiane (intervalle) [intervalle interquartile] pour les variables continues biaisées, et le nombre (%) pour les variables catégorielles. Pour évaluer l'effet de la SU, nous avons comparé les résultats des patients listés avant et après 2007, lorsque la SU a été introduite. Les patients ont été divisés en trois groupes : les patients listés entre 1997 et 2006 (groupe pré-SU), les patients listés entre 2007 et 2016 en SU (groupe SU+), et les patients listés entre 2007 et 2016 sur la liste régulière (groupe SU-). Les résultats obtenus dans chacun des deux derniers groupes ont été comparés à ceux du groupe pré-SU. Pour les

analyses bivariées, et à l'exception des résultats en fonction du temps, les variables catégorielles ont été comparées avec le test de Pearson  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher. Les comparaisons de variables continues se sont appuyées sur le test t de Student pour les échantillons indépendants si ses hypothèses de normalité étaient satisfaites (test de Shapiro-Wilk) et sur le test t de Welch (si les variances étaient hétérogènes) ou le test U de Mann-Whitney dans le cas contraire.

Dans un premier temps, les données de base ont été décrites dans l'ensemble de la population et dans chacun des trois groupes. Les données de base et les données sur les donneurs ont été décrites pour les patients ayant eu une transplantation au cours de la période d'étude. Les variables de base associées à l'incidence de la transplantation ont été analysées à l'aide du modèle de régression Fine et Gray, le décès sans transplantation et le retrait de la liste d'attente étant considérés comme des risques concurrents.<sup>123</sup>

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées avec le délai depuis l'inscription sur la liste comme échelle de temps. Chez les patients transplantés, les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées avec le délai écoulé depuis la transplantation comme échelle de temps. Les différences de survie en fonction de la période d'inscription sur la liste ont été évaluées à l'aide du test Log-rank.

Toutes les valeurs p rapportées sont bilatérales. Les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives. Les estimations des risques sont indiquées avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata® 11.2 (StataCorp, College Station, TX) et du logiciel R v3.6.1.

## **RÉSULTATS**

### **Démographie des patients**

De 1997 à 2016, 67 patients ayant une cardiopathie congénitale et une HTAP ont été inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation pulmonaire. Le suivi était de 262,6 patients-années. Il y avait 29 (43,3 %) patients dans le groupe pré-SU, 17 (25,4 %) dans le groupe SU+ et 21 (31,3 %) dans le groupe SU-. Cinquante-deux (77,6 %) patients présentaient un syndrome d'Eisenmenger, 15 (22,4 %) n'avaient pas de shunt intra-cardiaque (fermé par chirurgie ou absent) et 25 (37,3 %) présentaient une cardiopathie congénitale complexe.

Le [Tableau 18](#) présente les principales caractéristiques des patients au moment de l'inscription. Huit (11,9 %) patients ont été listés avant l'âge de 18 ans. Les principales raisons de l'inscription sur la liste étaient l'aggravation clinique malgré le traitement médical (n=33, 49,3 %), l'insuffisance cardiaque (n=31, 46,3 %), l'hémoptysie sévère (n=1, 1,5 %), l'insuffisance respiratoire chronique (n=1, 1,5 %) et la dissection aiguë des artères pulmonaires (n=1, 1,5 %). D'autres événements indésirables sont survenus chez 24 (35,8 %) patients (trouble du rythme supra-ventriculaire, n=9 ; syncope, n=6 ; hémoptysie légère à modérée, n=6 ; angor, n=2 ; thrombose pulmonaire in situ, n=2 ; régurgitation aortique, n=1 ; et compression bronchique, n=1).

Variable	Periode avant la SU		Periode SU			
	Inscription sur liste en 1997-2006	Inscription sur liste en 2007-2016	p-value pre-SU versus periode SU	Allocation régulière	Inscription sur liste SU	p-value allocation régulière versus SU
	Periode pre-SU (n=29)	Periode SU (n=38)				
<b>Age à l'inscription</b> (années), mediane [IQ]	34.1 [26.1 - 42.1]	34.7 [23.6 - 42.4]	0.909	36.4 ±9.0	29.4 ±12.6	0.041
<b>Durée d'attente sur liste</b> (mois), mediane [IQ]	3.1 [0.8 - 12.5]	11.3 [0.9 - 24.9]	0.271	14.3 [2.6 - 22.7]	2.9 [0.4 - 25.6]	0.073
<b>Décès sur liste</b> , n (%)	19 (65.5%)	4 (10.5%)	0.0001	3 (14.3%)	1 (5.9%)	0.613
<b>Transplantation</b> , n (%)	9 (31.0%)	29 (76.3%)	0.0001	13 (61.9%)	16 (94.1%)	0.026
<b>Antécédent de chirurgie cardiaque</b> , n (%)	12 (41.4%)	16 (42.1%)	1.000	8 (38.1%)	8 (47.1%)	0.821
<b>Type de cardiopathie</b> , n (%)			0.267			0.737
simple	16 (55.2%)	26 (68.4%)		13 (61.9%)	12 (70.6%)	
complexe	13 (44.8%)	12 (31.6%)		8 (38.1%)	5 (29.4%)	
<b>Position du shunt</b> , n (%)			0.195			0.129
shunt pré-tricuspide	6 (20.7%)	14 (36.8%)		7 (33.3%)	7 (41.2%)	
shunt post-tricuspide	9 (31.0%)	15 (39.5%)		11 (52.4%)	4 (23.5%)	
shunt combiné pre et post	5 (17.3%)	3 (7.9%)		2 (9.5%)	1 (5.9%)	
Shunt absent ou occlus	9 (31.0%)	6 (15.8%)		1 (4.8%)	5 (29.4%)	
<b>Femmes</b> , n (%)	19 (65.5%)	27 (71.1%)	0.827	16 (76.2%)	11 (64.7%)	0.491
<b>Poids (kg)</b> , moy ±ds	51.3 ±7.9	51.6 ±9.9	0.905	52.4 ±7.3	50.5 ±12.6	0.586
<b>NYHA/OMS</b> , n (%)			1.000			0.002
III	12 (41.4%)	15 (39.5%)		13 (61.9%)	2 (11.8%)	
IV	17 (58.6%)	23 (60.5%)		8 (38.1%)	15 (88.2%)	
<b>T6M (m)</b> , mediane [IQ]	333 [194 - 376]	358 [318 - 420]	0.119	351 [331 - 413]	367 [290 - 419]	0.942
<b>Insuffisance cardiaque</b> , n (%)	27 (93.1%)	31 (81.6%)	0.287	18 (85.7%)	13 (76.5%)	0.678
<b>Hemodynamique à l'inscription sur liste</b>						
<b>PAPS (mmHg)</b> , moy ±ds	108 ±31	103 ±27	0.459	102 ±21	102 ±33	0.977
<b>PAPM (mmHg)</b> , moy ±ds	71 ±22	68 ± 20	0.560	68 ±17	68 ±24	0.966
<b>POD (mmHg)</b> , mediane [IQ]	8 [6 - 10]	7 [3 - 11]	0.235	6 [4 - 11]	8 [3 - 12]	0.729
<b>POG (mmHg)</b> , mediane [IQ]	8 [4 - 9]	8 [6 - 12]	0.269	9 [5 - 11]	8 [7 - 12]	0.961
<b>Débit systemique</b> (l.min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ), moy ±ds	2.5 ±0.8	2.9 ±1.2	0.147	2.8 ±1.3	3.1 ±1.0	0.585
<b>RVP (UW)</b> , mediane [IQ]	23.2 [18.8 - 33.2]	17.0 [11.3 - 25.7]	0.081	16.3 [13.7 - 20.9]	18.8 [11.1 - 27.3]	0.646
<b>SaO2 aortique (%)</b> , mediane [IQ]	86 [75 - 90]	89 [76 - 91]	0.396	85 [75 - 90]	90 [85 - 92]	0.137
<b>Biologie à l'inscription sur liste</b>						
<b>Hematocrite (%)</b> , moy ±ds	51.8 ±8.0	46.2 ±9.6	0.018	50.5 ±8.3	40.7 ±8.5	0.001
<b>Clearance de la creatinine</b> (ml.min <sup>-1</sup> ), mediane [IQ]	63 [57 - 80]	76 [60 - 103]	0.130	69 [55-103]	76 [66 - 103]	0.419
<b>Bilirubine totale</b> (μmol.l <sup>-1</sup> ), mediane [IQ]	28 [18 - 39]	14 [9 - 22]	0.002	13 [9 - 28]	15 [12 - 20]	0.566
<b>Ascite</b> , n (%)	5 (17.2%)	5 (13.2%)	0.735	3 (14.3%)	2 (11.8%)	1.000
<b>Traitement médicamenteux à l'inscription sur liste</b>						
<b>Nombre de lignes de traitement méd. spécifiques de l'HTAP</b> , n (%)			0.0001			0.437
0	17 (58.6%)	7 (18.4%)		6 (28.6%)	1 (5.9%)	
1	5 (17.2%)	2 (5.3%)		1 (4.8%)	1 (5.9%)	
2	6 (20.7%)	14 (36.8%)		7 (33.3%)	7 (41.2%)	
3	1 (3.5%)	15 (39.5%)		7 (33.3%)	8 (47.1%)	
<b>Prostacycline IV</b> , n (%)	13 (44.8%)	20 (52.6%)	0.699	10 (47.6%)	10 (58.8%)	0.718
<b>Support inotrope</b> , n (%)	11 (37.9%)	12 (31.6%)	0.777	1 (4.8%)	11 (64.7%)	0.0001
<b>ECMO à l'inscription</b> , n (%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0.257	0 (0.0%)	3 (17.7%)	0.079
<b>Intubation oro-trachéale à l'inscription</b> , n (%)	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1.000	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0.196

Tableau 18 Caractéristiques des patients au moment de l'inscription sur liste de transplantation.

### **Devenir sur liste d'attente de transplantation**

La [Figure 23](#) montre le devenir des patients. Des transplantations ont été effectuées chez 38 patients (56,7 %) après un délai d'attente médian de 9,3 mois [1,0-21,0] (0,0-49,3). Les TCP (n=28/38, 73,7 %) ont été réalisées beaucoup plus souvent que les TBP (n=10/38, 26,3 %). Cinq (13,2 %) patients ont été transplantés avant l'âge de 18 ans. Les transplantations ont été effectuées par sternotomie médiane (n=20, 52,6 %), par incision Clamshell (n=13, 34,2 %) ou par double thoracotomie antérolatérale (n=5, 13,2 %). Une TBP avec fermeture percutanée du shunt a été réalisée chez 4 (10,5 %) patients, avec un temps médian entre les deux procédures de 5,2 mois.

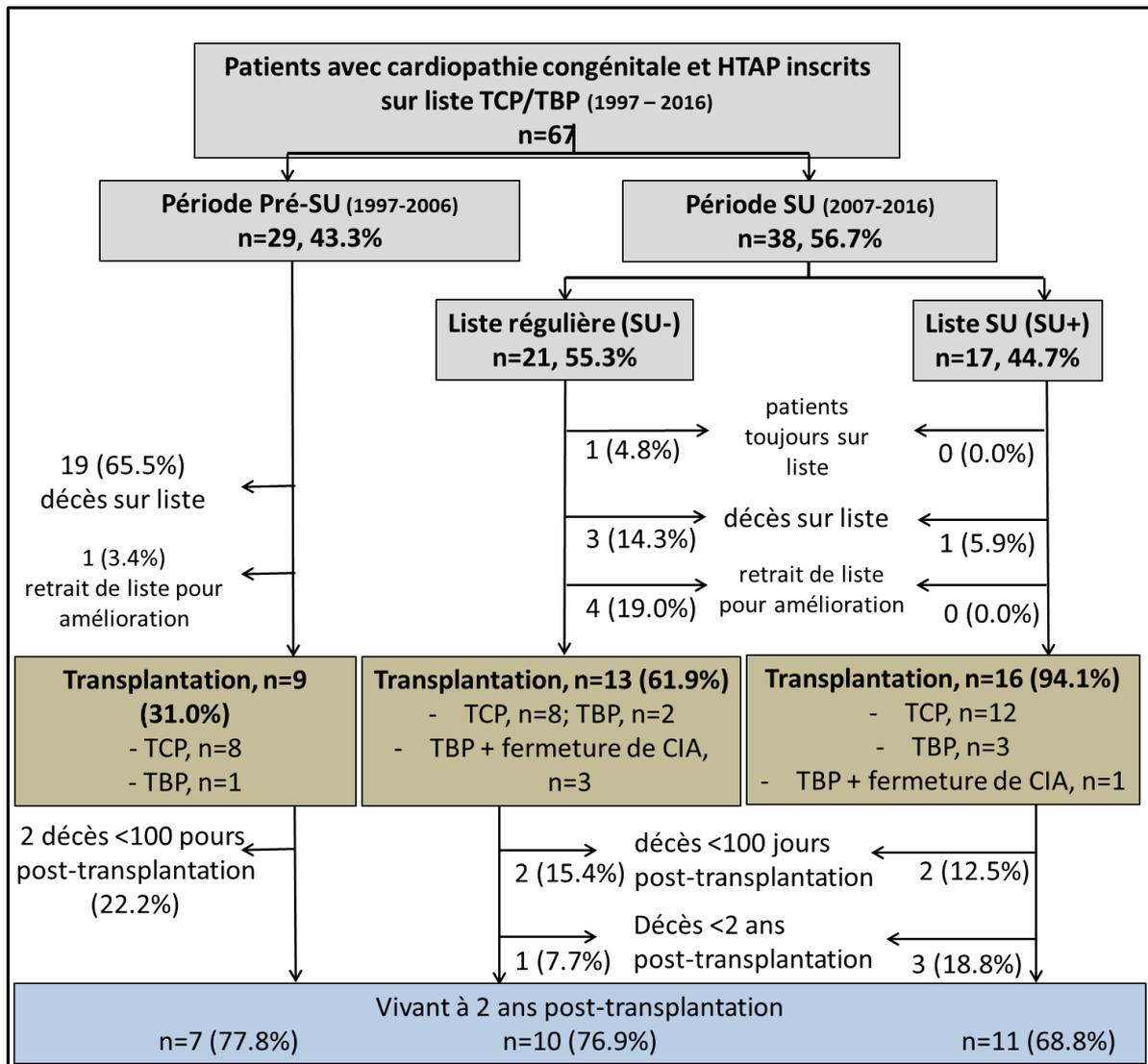


Figure 23 Logigramme représentant le devenir des patients avec HTAP et cardiopathie congénitale inscrits sur liste d'attente de transplantation de 1997 à 2016.

Le **Tableau 19** présente les données péri-opératoires. Une assistance circulatoire postopératoire a été nécessaire chez 12 (31,6%) patients pour une médiane de 5 jours chez les survivants (fourchette de 2 à 11 jours). La médiane de durée du support inotrope postopératoire était de 4 jours chez les survivants (fourchette de 1 à 23 jours). La durée médiane d'intubation postopératoire était de 7 jours chez les survivants (fourchette de 1 à 82 jours). La durée médiane du séjour en réanimation était de 16 jours (fourchette de 3 à 88

jours) et la durée médiane du séjour hospitalier postopératoire était de 39 jours (fourchette de 14 à 132 jours) chez les survivants.

Variable	Periode avant la SU		p-value pre-SU versus periode SU	Periode SU		
	inscription sur liste en 1997-2006 transplantation (n=9)	inscription sur liste en 2007-2016 transplantation (n=29)		Liste régulière de transplantation (n=13)	Transplantation en SU (n=16)	p-value liste régulière versus SU
<b>Délai de transplantation</b> (mois), mediane [IQ]	12.5 [1.3 - 21.0]	7.9 [0.9 - 19.0]	0.525	11.8 [2.6 - 17.7]	3.3 [0.3 - 26.2]	0.329
<b>Décès &lt; 100 jours post transplantation</b> , n (%)	2 (22.2%)	4 (13.8%)	0.613	2 (15.4%)	2 (12.5%)	1.000
<b>Age du donneur</b> (années), mediane [IQ]	41 [22 - 45]	38 [25 - 48]	0.643	35 [26 - 48]	40 [25 - 50]	0.614
<b>Mismatch poids</b> , n (%)	4 (44.4%)	5 (21.7%)	0.226	1 (10.0%)	4 (30.8%)	0.339
<b>Mismatch sexe</b> , n (%)	1 (11.1%)	13 (44.8%)	0.115	5 (38.5%)	8 (50.0%)	0.711
<b>PaO2/FiO2 du donneur</b> (mmHg), mediane [IQ]	423 [400 - 461]	417 [384 - 487]	0.631	421 [405 - 487]	409 [379 - 489]	0.629
<b>TCP/TBP</b> , n (%)			0.396			0.688
TBP	1 (11.1%)	9 (31.0%)		5 (38.5%)	4 (25.0%)	
TCP	8 (88.9%)	20 (69.0%)		8 (61.5%)	12 (75.0%)	
<b>Durée d'ischémie TCP</b> , (min) mediane [IQ]	233 [190 - 261]	235 [208 - 251]	1.000	218 [206 - 265]	238 [217 - 247]	0.847
<b>Durée d'ischémie TBP poumon droit</b> , (min) mediane [IQ]	180 (n=1)	244 [225-310]		225 [198 - 244]	282 [242 - 320]	0.221
<b>Durée d'ischémie TBP poumon gauche</b> , (min) mediane [IQ]	300 (n=1)	370 [322 - 435]		322 [297 - 345]	405 [373 - 440]	0.142
<b>ECMO post-transplantation</b> , n (%)	1 (11.1%)	11 (37.9%)	0.223	5 (38.5%)	6 (37.5%)	1.000
<b>Reintervention pour saignement</b> , n (%)	4 (44.4%)	8 (27.6%)	0.423	3 (23.1%)	5 (31.3%)	0.697
<b>Tracheotomie</b> , n (%)	1 (11.1%)	9 (31.0%)	0.396	4 (30.8%)	5 (31.3%)	1.000
<b>Dialyse post-op</b> , n (%)	1 (11.1%)	9 (31.0%)	0.396	3 (27.3%)	6 (46.2%)	0.423
<b>Durée de ventilation mécanique chez les survivants</b> (jours) mediane [IQ]	5 [1 - 15]	8 [4 - 19]	0.385	10 [3 - 16]	7 [4 - 30]	0.701
<b>Durée de séjour en réanimation chez les survivants</b> (jours) mediane [IQ]	13 [7 - 39]	17 [7 - 33]	1.000	17 [9 - 23]	16 [6 - 39]	0.584
<b>Durée de séjours en hospitalisation post transplantation chez les survivants</b> (jours) mediane [IQ]	39 [26 - 67]	38 [30 - 58]	1.000	32 [28 - 50]	45 [31 - 61]	0.338

*Tableau 19 Données péri-opératoires des patients ayant eu une transplantation cardio-pulmonaire (n=28) ou une transplantation bipulmonaire (n=10).*

### **Incidence de la transplantation**

Pendant la période de la SU, l'inscription sur la liste SU a été associée à une tendance à la réduction du délai de transplantation (Tableau 19). Sur les 17 patients SU+, 7 (41,2 %) ont été transplantés dans les 21 jours suivant leur inscription sur la liste. L'inscription sur la liste

SU a été associée à une incidence significativement plus élevée de transplantations, avec un rapport de risque de sous-distribution (sdHR) de 4,1 [2,2-7,5] ( $p < 0,001$ ) par rapport à l'inscription régulière pendant les deux périodes. La différence était la plus marquée entre le groupe SU+ et le groupe pré-SU (sdHR, 6,5 [2,9-14,6] ;  $p < 0,001$ ). Le groupe SU- avait une incidence plus élevée de transplantations que le groupe pré-SU (sdHR, 2,6 [1,1-6,1] ;  $p = 0,027$ ). Enfin, le groupe SU+ avait une incidence significativement plus élevée de transplantations que le groupe SU- (sdHR, 2,5 [1,2-5,0] ;  $p = 0,011$ ). À un mois, l'incidence cumulée des transplantations était de 3,5 % [0,0-10,2] dans le groupe pré-SU, de 4,8 % [0,0-14,1] dans le groupe SU- et de 41,2 % [16,8-65,6] dans le groupe SU+. Les chiffres correspondant à un an étaient respectivement de 13,8 % [0,8-26,8], 33,3 % [12,5-54,2] et 58,8 % [34,1-83,5] (test de Gray,  $p < 0,001$ ) (Figure 24). Aucune autre variable de base n'a été associée de manière significative à l'incidence de la transplantation.

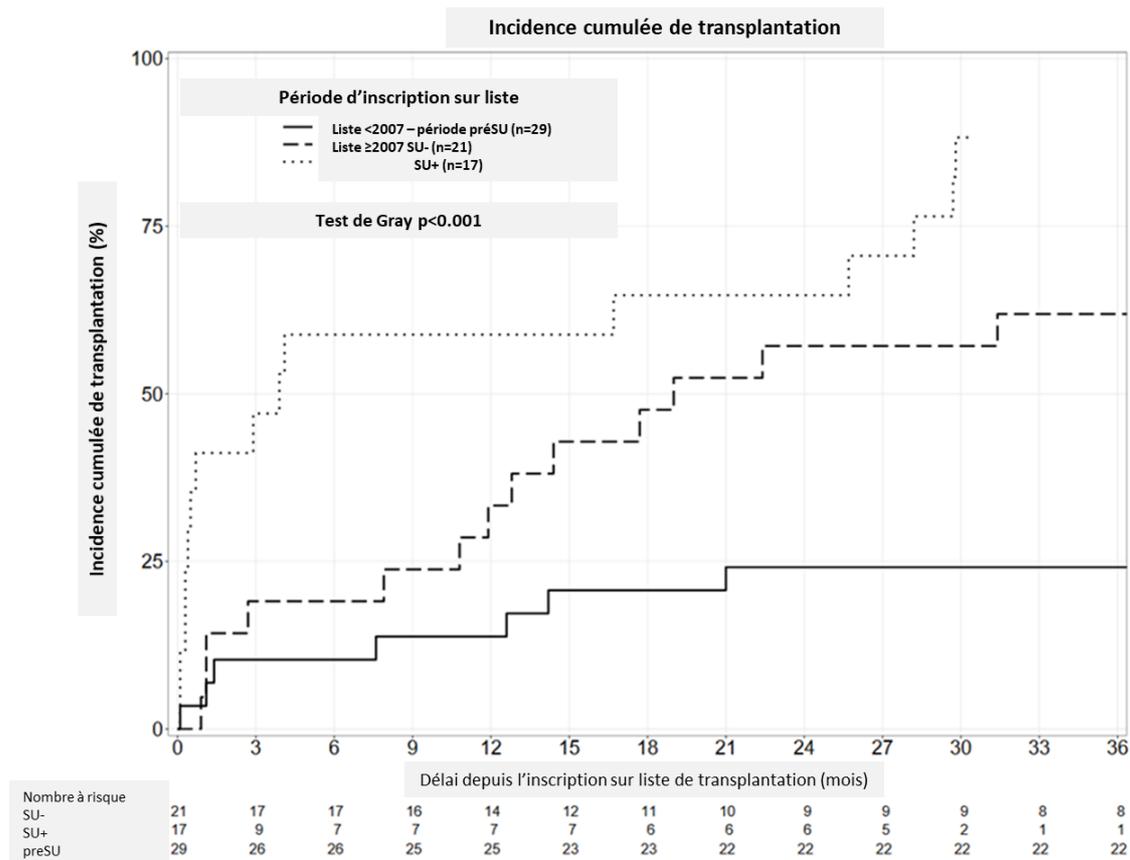


Figure 24 Incidence cumulée de transplantation selon un modèle de régression de Fine & Gray, avec décès avant la transplantation et retrait de la liste en risques concurrents. A un mois, l'incidence cumulée de transplantation était de 3,5 % [0,0-10,2] dans le groupe pré-SU, de 4,8 % [0,0-14,1] dans le groupe SU- et de 41,2 % [16,8-65,6] dans le groupe SU+. Les chiffres correspondants à un an étaient respectivement de 13,8 % [0,8-26,8], 33,3 % [12,5-54,2] et 58,8 % [34,1-83,5] (test de Gray,  $p < 0,001$ ).

### Mortalité sur liste d'attente

La mortalité pendant la période d'attente était de 14,4%, 21,9% et 34,2% à 1, 3 et 12 mois, respectivement. L'incidence des décès sur liste d'attente était plus faible chez les patients inscrits sur liste pendant la période SU (à 1 et 12 mois, 7,4 % et 7,4 % dans le groupe SU+, 4,9 % et 10,6 % dans le groupe SU-, et 24,6 % et 60,1 % dans le groupe pré-SU, respectivement ; test Logrank  $p = 0,0001$ , Figure 25A). La mortalité n'était pas significativement différente entre les groupes SU+ et SU- (test Logrank  $p = 0,9$ ). La survie médiane sur les listes d'attente

des patients inscrits avant et après la mise en œuvre de la SU était de 0,3 et 6,2 ans, respectivement.

### **Mortalité précoce après la transplantation**

Le décès post-transplantation est survenu chez 6 patients (15,8 %) à l'hôpital, tous dans les 100 jours suivant la transplantation, sans différence significative avant et après la mise en œuvre de la SU (22,2 % et 13,8 %, respectivement ;  $p=0,6$ ). L'attribution de greffons en SU n'a pas été associée à un risque plus élevé de mortalité post-transplantation précoce (12,5 % contre 15,4 %,  $p=0,6$ ).

### **Devenir à long terme post-transplantation**

Après transplantation, la survie était de 79,0%, 67,4% et 67,4% à 1, 5 et 10 ans, respectivement, avec une survie médiane de 11,2 ans. La survie n'était pas significativement différente dans les groupes SU+, SU- et pré-SU (test Logrank  $p=0,7$ , [Figure 25B](#)).

Chez les 32 patients vivants 100 jours après la transplantation, la survie était de 93,8 %, 80,1 % et 80,1 % à 1, 5 et 10 ans, respectivement, avec une survie conditionnelle médiane de 14,2 ans. La survie, conditionnée par la survie 100 jours après la transplantation, n'était pas significativement différente dans les groupes SU+, SU- et pré-SU (test Logrank  $p=0,5$ , [Figure 25C](#)).

La survie globale était plus élevée chez les patients inscrits pendant la période SU lorsqu'elle était calculée à partir du jour de l'inscription (84,2%, 65,9% et 61,2% à 1, 5 et 10 ans contre 36,8%, 22,1% et 22,1% pendant la période pré-SU, test de Logrank  $p=0,0001$ , [Figure 25D](#)). La survie globale calculée à partir du jour de l'inscription n'était pas significativement différente entre le groupe SU+ et le groupe SU- (test de Logrank,  $p=0,6$ ).

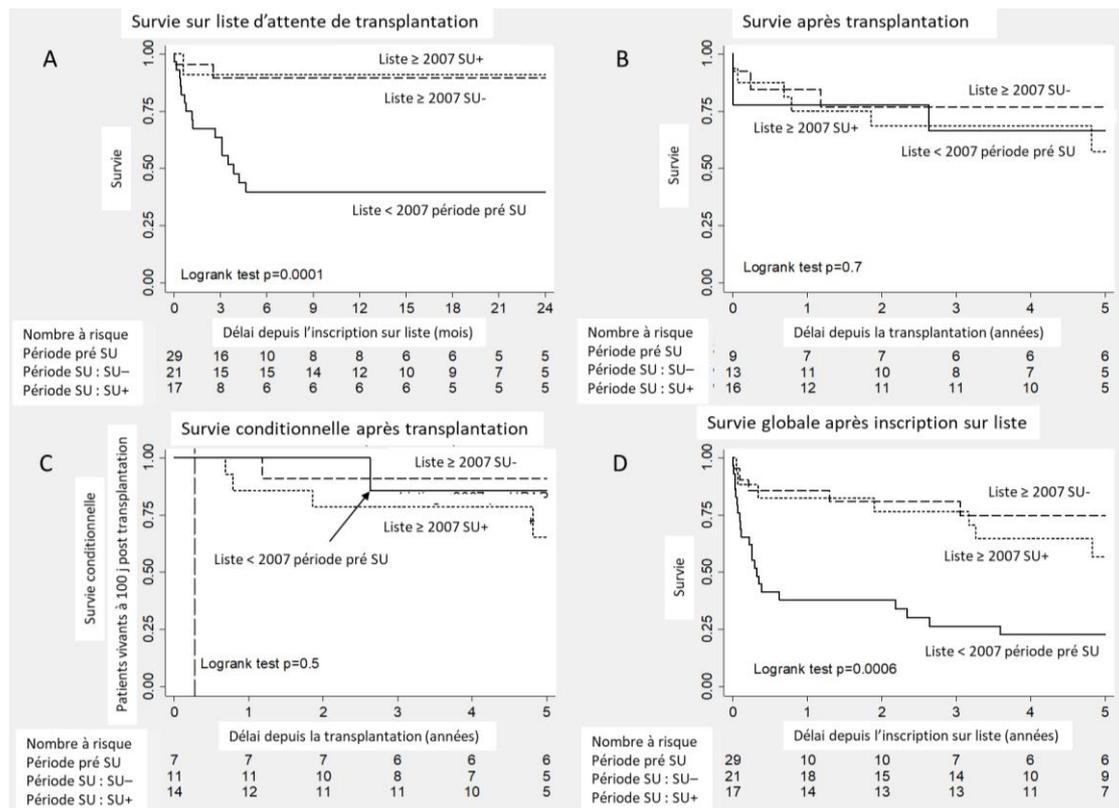


Figure 25 Courbes de survie de Kaplan-Meier. Panel A : courbes de survie des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation ( $n=67$ ), avec le délai depuis l'inscription comme échelle de temps (en mois). La censure à droite a été fixée au moment de la transplantation ( $n=38$ ), du retrait de la liste ( $n=5$ ), ou de la fin de la période d'étude ( $n=1$ ). Panel B : courbes de survie des patients transplantés ( $n=38$ ), avec le délai depuis la transplantation comme échelle de temps (en années). Panel C : courbe de survie des patients transplantés à la condition d'être vivant 100 jours après la transplantation ( $n=32$ ), avec le délai depuis la transplantation comme échelle de temps (en années). Panel D : courbes de survie des patients inscrits sur liste d'attente ( $n=67$ ), avec le délai depuis l'inscription comme échelle de temps (en années). La censure à droite a été fixée au moment du retrait de la liste ( $n=5$ ) ou de la fin de la période d'étude ( $n=1$ ). Les décès avant et après la transplantation ont été pris en compte (approche en intention de traiter).

## DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective portant sur 67 patients avec cardiopathie congénitale et HTAP inscrits sur liste de transplantation TCP ou TBP sur une période de 20 ans dans un centre tertiaire spécialisé, la mise en place à l'échelon national d'un programme d'attribution prioritaire des greffons a considérablement amélioré l'incidence de la transplantation et la survie.

Le nombre de transplantations chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger a diminué au fil des ans dans le monde.<sup>120, 124, 125</sup> Dans une vaste étude de cohorte internationale multicentrique incluant 1098 patients ayant un syndrome d'Eisenmenger, 278 (25,3%) patients sont décédés, tandis que seulement 6 (0,5%) ont eu une TCP ou une TBP sur un suivi médian de 3,1 ans.<sup>6</sup> Dans notre étude sur les patients ayant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale, avant la mise en place de la SU, l'incidence de la transplantation était faible et la mortalité sur la liste d'attente était élevée. Après la mise en œuvre de la SU, l'incidence de la transplantation a considérablement augmenté. La SU a été efficace pour améliorer l'accès à la transplantation.

La mortalité sur la liste d'attente était nettement plus faible après la mise en œuvre de la SU et était également plus faible que ce qui avait été signalé précédemment.<sup>126, 127</sup> Les autres facteurs qui ont pu contribuer à la diminution de la mortalité sont l'amélioration de la sélection des patients éligibles à la transplantation et du moment d'inscription, la réduction du délai de transplantation et l'absence d'augmentation de la mortalité péri-opératoire dans le groupe SU+. La stratégie pour décider du moment de l'inscription sur liste a évolué ces dernières années. L'inscription sur la liste est indiquée avant l'apparition d'une insuffisance rénale et/ou hépatique. Dans notre cohorte, la bilirubine plasmatique totale et l'hématocrite étaient plus élevées au moment de l'inscription sur la liste dans la période précédant l'apparition de la SU. En outre, les nouveaux traitements médicamenteux spécifiques de l'HTAP sont devenus disponibles pour une utilisation en support avant la transplantation. Le TMS a été prescrit dans notre cohorte à partir de 1999, mais leur utilisation s'est généralisée progressivement, avec 41,4 % des patients recevant ces médicaments avant la mise en place de la SU contre 81,6 % après. Comme observé dans des études de cohortes importantes, le TMS peut aussi avoir contribué à augmenter la survie de nos patients en attente de

transplantation.<sup>4, 73, 74</sup> Le TMS peut retarder la nécessité d'une transplantation chez les patients précaires<sup>114</sup> ou améliorer les défaillances d'organes, corrigeant ainsi les contre-indications à l'inscription. Pendant la période SU, 3 (7,9%) de nos patients ayant une insuffisance cardiaque sévère décompensée ont été stabilisés par un soutien par assistance circulatoire avant la transplantation (n=2) ou le TMS (n=1).<sup>9</sup>

Le délai de transplantation était plus court dans le groupe SU+ que dans les groupes SU- et pré-SU. En plus de la SU, le recours accru à la TBP a peut-être contribué à raccourcir le délai de transplantation, puisque les greffons pulmonaires sont beaucoup plus accessibles que les greffons cœur et poumons. L'HTAP associée aux cardiopathies congénitales peut être traitée par le TBP et la réparation cardiaque à condition que les anomalies cardiaques soient relativement simples et que la fonction des deux ventricules soit préservée.<sup>85, 119, 128, 129, 130, 131</sup> Dans notre cohorte, la TBP représentait 11,1 % des transplantations avant la mise en œuvre de la SU, contre 31,0 % après. Les indications de TBP ont été étendues aux patients présentant un shunt absent ou fermé et à ceux présentant une communication inter-auriculaire pouvant être fermée par voie percutanée. Les paramètres morphologiques doivent être adaptés à la TBP, avec une dilatation cardiaque limitée. En période de pénurie d'organes, la TBP combinée à la réparation percutanée du shunt peut être une excellente alternative à la TCP dans certains cas.<sup>132</sup> En outre, la transplantation d'un seul organe donne de meilleurs résultats à court et à long terme que la transplantation de plusieurs organes.<sup>85,</sup>

<sup>124, 125, 132-134</sup>

La mortalité péri-opératoire a diminué à 13,8 % après la mise en œuvre de la SU, contre 22,2 % au cours de la période précédente. Cette diminution est attribuable à de multiples facteurs, notamment à l'amélioration de la gestion de la période autour de la transplantation, qui nécessite les compétences complémentaires des chirurgiens, des

anesthésistes, des pneumologues et des intensivistes. Le contrôle de l'hémostase pendant la transplantation est difficile, en particulier avec la TCP, pendant laquelle l'accès au médiastin postérieur peut être très difficile.<sup>118</sup> Une réintervention pour le contrôle d'un saignement post-opératoire a été nécessaire chez un patient sur trois. Les thérapies de soutien postopératoires ont considérablement évolué au cours des deux dernières décennies. L'assistance circulatoire postopératoire est plus souvent utilisée pour faciliter la récupération de la fonction cardiaque. Il est important de noter que la transplantation chez les patients du groupe SU+ n'a pas été associée à une mortalité péri-opératoire plus élevée.

La survie à long terme après TCP s'est améliorée dans le monde entier. La survie médiane après TCP est passée à 6,5 ans au cours de la période la plus récente. Une grande partie de la mortalité survient tôt après la transplantation, la survie médiane, conditionnée par la survie à 1 an après la transplantation, étant de 12,8 ans dans le registre international.<sup>124</sup> Les taux de survie de nos greffés étaient de 79,0%, 67,4% et 67,4% à 1, 5 et 10 ans, respectivement, avec une survie médiane de 11,2 ans. Une étude américaine réalisée en 2019 a révélé un taux de survie à 5 ans de 64,3 % après TCP chez les adultes ayant une HTAP associée à une cardiopathie congénitale.<sup>133</sup> Une étude réalisée en 2020 sur des patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et pris en charge dans des centres spécialisés en Scandinavie a montré des taux de survie à un, cinq et dix ans de 84,1%, 69,7% et 55,8%, respectivement.<sup>120</sup> Il est important de noter que dans notre cohorte, la survie à long terme conditionnée par la survie à 100 jours après la transplantation n'était pas différente entre les patients listés avant et après la mise en œuvre de la SU. La survie dans notre cohorte était plus élevée que celle des adultes ayant eu une TBP au cours de la période la plus récente (2010-2017 ; n = 29 872 ; survie médiane = 6,7 ans).<sup>124</sup> Les patients avec cardiopathie congénitale atteints d'HTAP sont généralement jeunes, comme l'illustre notre cohorte par

l'âge moyen de 33,2 ans au moment de l'inscription. L'âge moyen au moment de l'inscription sur la liste n'était pas significativement différent avant et après la mise en œuvre de la SU. Dans les études de registre, l'âge moyen à la TBP et à la TCP était de 56 ans et 54 ans, respectivement, avec des comorbidités chez environ 45 % des patients.<sup>75, 135</sup> Le taux de comorbidité plus faible chez ces jeunes patients contribue à de meilleurs résultats à long terme. Le meilleur pronostic à long terme des patients avec cardiopathie congénitale et HTAP après transplantation par rapport aux patients sans cardiopathie congénitale incite à donner la priorité à l'attribution de greffons à ces patients.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, la diminution de la mortalité peut être attribuée non seulement à la SU mais aussi à d'autres changements dans la prise en charge des patients avec cardiopathie congénitale et HTAP. L'approche de ces patients est devenue plus pro-active ces dernières années. En outre, l'accumulation de l'expérience au fil du temps a contribué à améliorer les résultats. Nous avons de ce fait choisi une période d'étude relativement courte pour limiter les biais dus aux améliorations de la prise en charge globale. Deuxièmement, nous n'avons pas analysé les résultats des patients atteints ayant une cardiopathie congénitale et HTAP qui ont été référés pour être inscrits sur la liste mais qui ont été récusés en raison d'une contre-indication absolue à la transplantation. Une analyse du processus d'inscription sur la liste et des indications et contre-indications de la transplantation auraient été utiles. Un rapport précédent suggérait qu'au moins un quart des patients avec cardiopathie congénitale et HTAP étaient considérés comme ne pouvant pas être inscrits sur la liste, et le devenir de ces patients n'est pas clair.<sup>128</sup> Parmi les contre-indications reconnues à la transplantation, citons les multiples thoracotomies latérales antérieures, l'altération des fonctions rénale et hépatique, et les multiples vaisseaux collatéraux systémico-pulmonaires.<sup>116</sup> Le moment optimal pour l'inscription sur la liste des

transplantations reste difficile à déterminer, notamment en raison de l'hétérogénéité considérable des patients avec cardiopathie congénitale et HTAP en termes de phénotype clinique, d'anatomie et d'évolution.<sup>4, 5, 8, 116</sup> L'évaluation des indications pour la TCP ou la TBP, de la faisabilité de la transplantation et du moment optimal d'inscription doit être évalué tôt, par une équipe spécialisée, avant le début de la défaillance d'organes.<sup>116</sup>

### ***CONCLUSION***

La mise en œuvre d'un programme d'attribution prioritaire a été associée à une augmentation spectaculaire de l'incidence des transplantations, à une diminution de la mortalité sur les listes d'attente et à une amélioration des résultats à court et à long terme chez les patients ayant une HTAP et une cardiopathie congénitale.

## **FOCUS - Transplantation bipulmonaire associée à une fermeture percutanée d'une communication inter-atriale chez une patiente ayant un syndrome Eisenmenger**

### **RESUME**

Une femme de 45 ans a un syndrome d'Eisenmenger compliquant l'évolution d'une CIA de découverte tardive. Une TBP a été réalisée avec fermeture percutanée de la CIA.

### **CAS CLINIQUE**

Une femme se plaignant d'une dyspnée d'aggravation progressive (OMS/NYHA 3), a eu le diagnostic à 41 ans d'une HTAP sévère (PAPM=65mmHg, RVPi 22.5 UW.m<sup>2</sup>) associée à une CIA ostium secundum large avec shunt droite-gauche (syndrome d'Eisenmenger) (Figure 26AC). Malgré un TMS par Bosentan avec ajout secondaire de Tadalafil et une fonction ventriculaire droite préservée (Figure 26B), le statut fonctionnel est resté altéré (OMS/NYHA III, T6M 335m).

A 43 ans, la patiente se plaint d'une douleur thoracique aiguë révélant une compression extrinsèque du tronc coronaire commun gauche par une dilatation de l'AP droite (Figure 27). L'indication d'inscription sur liste de TCP est retenue. Après 22 mois d'attente et plusieurs récurrences de syndrome douloureux thoraciques aigu, la stratégie a été modifiée. Une TBP séquentielle sous circulation extracorporelle a été réalisée. Les suites immédiates ont été marquées par un œdème de reperfusion nécessitant une assistance circulatoire transitoire veino-veineuse pendant 48 heures. La sortie de réanimation a été possible 12 jours après l'intervention. L'évolution a été favorable avec remodelage négatif de la dilatation du VD. La capacité fonctionnelle s'est normalisée avec reprise d'activité de randonnée en montagne. Une fermeture percutanée de la CIA a été réalisée 4 mois après la transplantation. Les

pressions pulmonaires étaient normales (PAPM=14 mmHg) avec shunt gauche-droite significatif ( $Q_p/Q_s=2$ ). A 3 mois, le VD était non dilaté de fonction systolique satisfaisante (Figure 26DE).

### **DISCUSSION**

Cette observation illustre le risque rare mais grave de compression coronaire liée à la dilatation des artères pulmonaires associée à l'HTAP. Ce fait clinique illustre surtout la faisabilité d'une stratégie mixte « hybride » pour le traitement curatif d'un syndrome d'Eisenmenger sur CIA. La pénurie de greffon limite l'accès à la transplantation cardio-pulmonaire. Une TBP complétée dans un second temps par la fermeture percutanée du defect peut être envisagée si la fonction VD est préservée. Certaines équipes réalisent des TBP complétées par la fermeture chirurgicale immédiate du defect.<sup>131, 132</sup> Nous avons préféré développer un programme avec une stratégie hybride qui diminue le temps et le risque opératoire et facilite les suites post-opératoires.

### **CONCLUSION**

Une stratégie « hybride » associant TBP et fermeture percutanée de CIA peut être proposée dans les formes sévères de syndrome d'Eisenmenger avec fonction VD préservée.

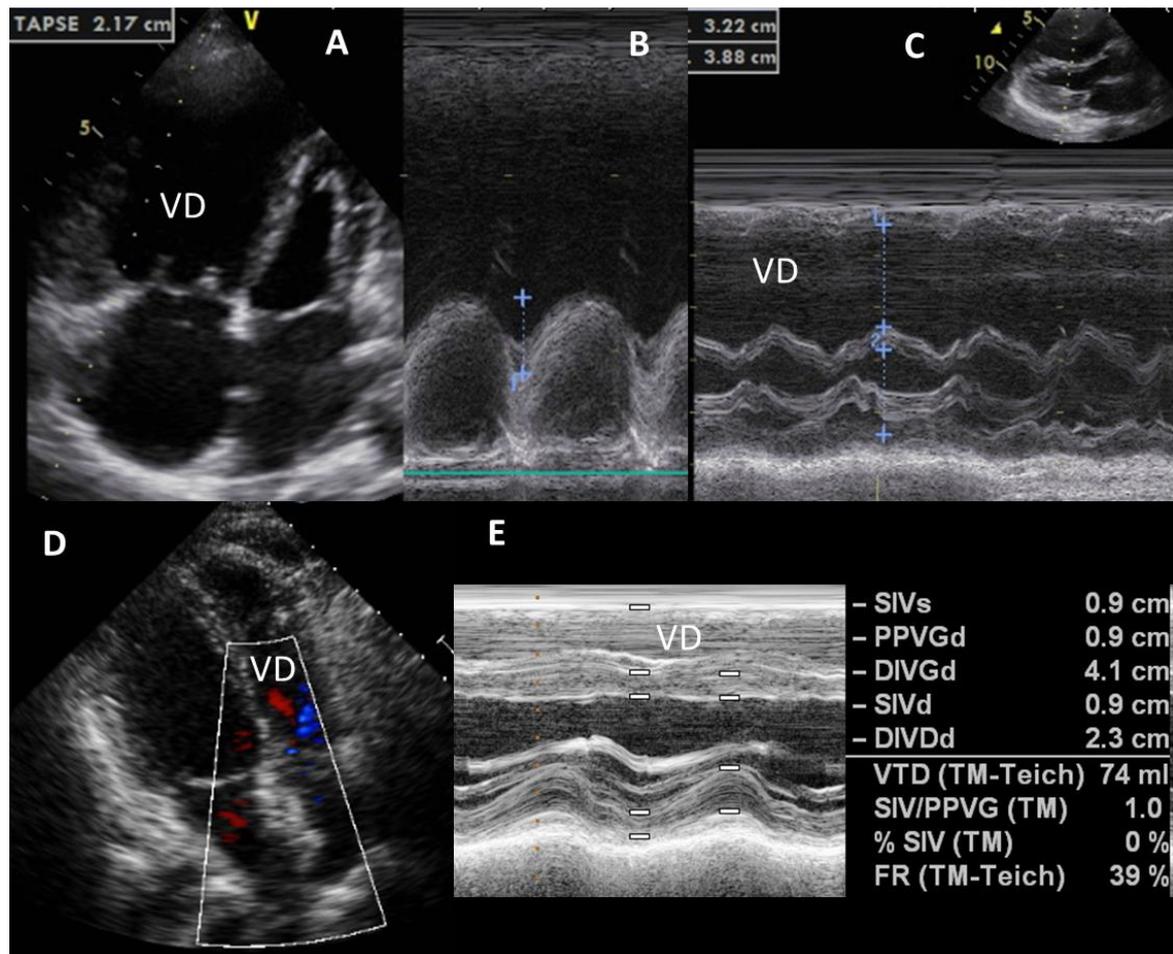


Figure 26 Echocardiographie avant (ABC) puis après transplantation pulmonaire et fermeture CIA (DE).

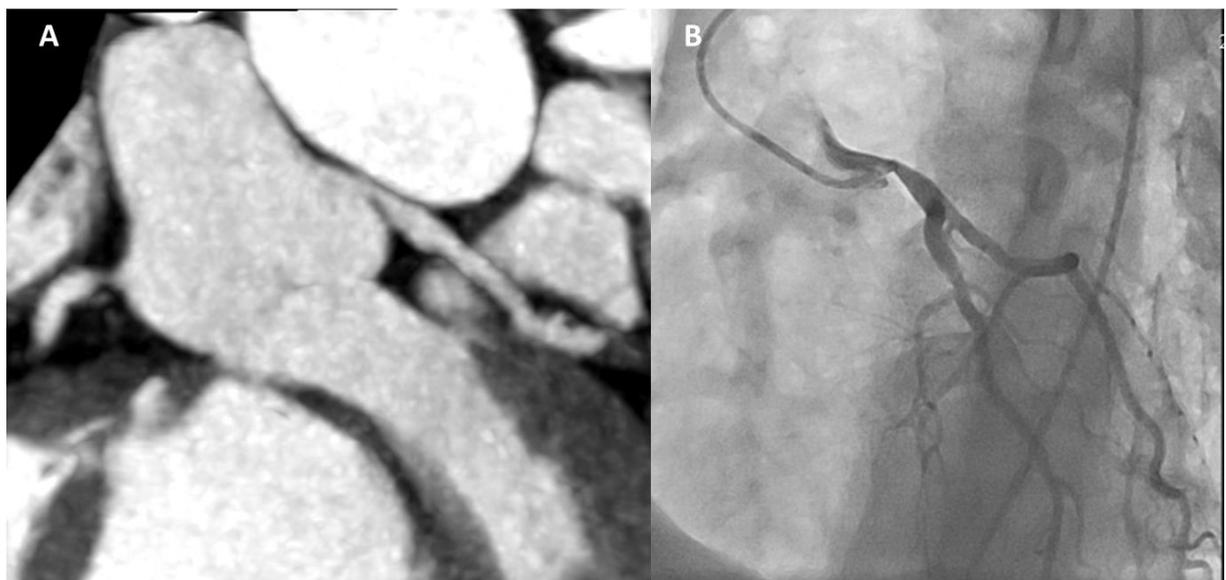


Figure 27 Compression du tronc commun gauche par l'AP droite (scanner (A) ; angiocoronarographie (B))

## SYNTHESE

Les différents travaux présentés dans cette thèse offrent de nouvelles perspectives de prise en charge par les thérapies avancées des patients ayant de l'HTAP et une cardiopathie congénitale. Tout d'abord, ces travaux confirment la sévérité clinique et l'altération du pronostic des patients ayant de l'HTAP et une cardiopathie congénitale. Cela justifie de continuer d'évoluer vers une prise en charge active de ces patients.

Ces travaux confirment surtout l'impact de la localisation du défaut sur le pronostic et la prise en charge. Les patients ayant de l'HTAP et un shunt post-tricuspidé ou un shunt pré-tricuspidé sont deux populations de physiopathologie distincte. Les patients ayant de l'HTAP et une cardiopathie congénitale complexe sont aussi une entité à individualiser et à appréhender spécifiquement. En effet, ces patients ont le plus mauvais pronostic.<sup>29</sup>

Les patients ayant de l'HTAP compliquant l'évolution d'un shunt post-tricuspidé, ont un développement précoce de l'HTAP, avec une adaptation précoce du VD. L'évolution ultérieure de la maladie semble plus lente (à relativiser du fait d'un biais d'immortalité des patients inclus dans ces travaux) avec une moindre réponse au TMS mais avec néanmoins une réduction significative de l'espérance de vie. Le TMS semble plus efficace chez les patients les plus altérés sur le plan fonctionnel (statut OMS NYHA III et IV). Le TMS pourrait être réservé chez les patients en stade III ou IV. Chez les patients les plus sévères, en insuffisance cardiaque, la TCP est la seule option, éventuellement en SU pour faciliter l'accès aux greffons.

Une des forces et originalités des travaux présentés est d'avoir inclus une grande proportion de patients avec HTAP et shunt pré-tricuspidé. Ces patients (patientes le plus souvent) ont un développement plus tardif de l'HTAP mais avec un profil évolutif avec aggravation plus rapide après le diagnostic et confirmation dans nos travaux d'un pronostic plus altéré.<sup>6</sup> Le

VD semble avoir une adaptation moins performante à cette élévation tardive de la post-charge. La CIA ne représente pas un shunt efficace pour préserver la fonction du VD. Par conséquent, une prise en charge active pourrait être proposée, individualisée, pour bloquer précocement l'évolution de la maladie. En premier lieu, la fermeture de la CIA pourrait être envisagée de façon plus poussée en tolérant des seuils de RVPi peut-être jusqu'à 10 UW.m<sup>2</sup> s'il persiste un shunt gauche-droite significatif. Le TMS semble avoir des effets plus nets avec plus de patients ayant une réponse hémodynamique et clinique favorable dans cette population. Dans les formes avec l'évolution la plus sévère, lorsque le défaut est accessible à une fermeture percutanée, une prise en charge hybride avec TBP et fermeture secondaire du défaut peut être proposée permettant une plus grande facilité d'accès aux greffons. Une prise en charge des patients avec HTAP et cardiopathie congénitale prenant en compte ces spécificités liées à la position du shunt pourrait être recommandée.

Néanmoins, ces travaux ont plusieurs limites. Tout d'abord, les différentes études ont été menées sur des cohortes. Une méthodologie comparative avec essai clinique randomisé aurait offert un niveau de preuve plus élevé pour pouvoir répondre aux questions posées. Ces études sont plus difficiles à mettre en place mais cela est réalisable de façon collaborative comme illustré par les quelques essais publiés<sup>59, 61, 64-66</sup> et par le protocole français qui va débiter sur le TMS chez les patients ayant un montage de Fontan avec augmentation des pressions pulmonaires.<sup>136</sup> Néanmoins, les études de cette thèse ont le mérite d'apporter des données cliniques, hémodynamiques et pronostiques approfondies et de soulever certaines questions ou de proposer certains axes de prise en charge. Ces données pourront servir de support pour développer des axes de recherche dédiés.

Par exemple, il paraît nécessaire d'approfondir l'évaluation des patients avec HTAP et shunt prétricuspide. Etudier le devenir à long terme des patients ayant une HTAP et une CIA

fermée par cathétérisme est en cours. Il sera nécessaire d'étudier le devenir à long terme des patients ayant une HTAP et une CIA traités par une TBP et fermeture percutanée du défaut versus une TCP. Etudier comment mieux appréhender la fonction VD des patients avec HTAP et CIA par échographie et IRM est en cours afin de dégager des éléments pronostiques qui pourraient aider à la mise en place d'objectifs thérapeutiques spécifiques. Etudier l'impact de la dilatation des artères pulmonaires sur la fonction du VD chez les patients avec HTAP et CIA permettra aussi une meilleure compréhension du couplage ventriculo-pulmonaire chez ces patients (projet ayant reçu une bourse de recherche Master 2). Au-delà des travaux prévus dans notre centre, il paraît nécessaire de continuer à approfondir l'étude de la stratégie de prise en charge par les TMS en initiant des essais thérapeutiques dédiés compte tenu de la variabilité des effets observés, y compris dans certains essais précédemment publiés (BREATHE-5 et MAESTRO par exemple).<sup>59, 64</sup> Les questions en suspens sont l'impact et l'intérêt du traitement chez les patients faiblement symptomatiques (en stade OMS/NYHA II), l'intérêt des traitements chez les patients ayant un syndrome d'Eisenmenger et une cardiopathie complexe, la comparaison de l'efficacité des différentes lignes de traitement et de leurs combinaisons et l'efficacité éventuelle des nouvelles molécules comme le selexipag. Il serait utile aussi de mieux préciser quels objectifs thérapeutiques doivent être atteints et enfin comment individualiser le traitement sur une évaluation du pronostic.

## ARTICLES PUBLIES INTEGRES DANS LA THESE PRESENTEE

### Article 1

Article original<sup>8</sup>

**Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome.**

Hascoët S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, Laux D, Sitbon O, Lambert V, Capderou A.

J Heart Lung Transplant. 2017 Apr;36(4):386-398.

PMID: 27866929

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866929/>

Revue de niveau A - Facteur d'Impact IF 8.578 - Cité 13 fois

Présenté en communication orale aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie – Paris - Janvier 2016

Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,8,1,101-102,2016

Présenté en communication orale au congrès de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie – Fort-de-France – Septembre 2015

Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,4,7,265,2015

Commenté par Vachier JL (éditorial)<sup>10</sup>

Treatment of pulmonary arterial hypertension in Eisenmenger syndrome: Practice makes (almost) perfect.

J Heart Lung Transplant. 2017 Apr;36(4):376-377.



## Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome

Sébastien Hascoët, MD,<sup>a</sup> Alban-Elouen Baruteau, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Marc Humbert, MD, PhD,<sup>b,c,d</sup> Gérald Simonneau, MD, PhD,<sup>b,c,d</sup>  
Xavier Jais, MD, PhD,<sup>b,c,d</sup> Jérôme Petit, MD,<sup>a</sup> Daniela Laux, MD,<sup>a</sup>  
Olivier Sitbon, MD, PhD,<sup>b,c,d</sup> Virginie Lambert, MD, PhD,<sup>a,d</sup> and  
André Capderou, MD, PhD<sup>c,d,e</sup>

From the <sup>a</sup>Pôle de Cardiopathies Congénitales de l'Enfant et de l'Adulte, Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes M3C, Hôpital Marie Lannelongue, le Plessis-Robinson, France; <sup>b</sup>Service de Pneumologie, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, DHU Thorax Innovation, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France; <sup>c</sup>Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, le Kremlin-Bicêtre, France; <sup>d</sup>Inserm UMR-S 999, Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, le Kremlin-Bicêtre, France; and the <sup>e</sup>Laboratoire de Physiologie, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France.

### KEYWORDS:

Eisenmenger syndrome;  
catheterization;  
drug therapy;  
outcome;  
pulmonary arterial hypertension;  
congenital heart diseases

**BACKGROUND:** The long-term effectiveness of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy (PAH-SDT) in Eisenmenger syndrome is controversial. We investigated short-term and long-term hemodynamic changes under PAH-SDT and their associations with outcomes in a bicentric cohort.

**METHODS:** Over 20 years, we included 69 patients with congenital heart disease, an indexed pulmonary vascular resistance (PVRi)  $> 8 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ , and 292 standardized catheterizations at baseline and after PAH-SDT initiation or intensification. Oxygen consumption was measured and the Fick principle applied to calculate indexed pulmonary output (Qpi) and PVRi.

**RESULTS:** After PAH-SDT initiation or intensification, median (interquartile range) PVRi decrease was  $5.1 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$  ( $-1.4, -12.6$ ) ( $p < 0.0001$ ). Median Qpi and 6-minute walk test increases were  $+0.4 \text{ liter}/\text{min}/\text{m}^2$  ( $0.0, +0.9$ ) ( $p < 0.0001$ ) and  $+49 \text{ m}$  ( $+15, +93$ ) ( $p = 0.0003$ ), respectively. Hemodynamic response combining increased Qpi with decreases in transpulmonary gradient and PVRi occurred in 68.0% of patients. After a median of 4.9 years, PVRi and Qpi changes were no longer significant. Over a median of 7.2 years, 23 (33.3%) patients met a composite criterion (death,  $n = 8$ ; heart-lung transplantation or listing for transplantation,  $n = 15$ ). The 15-year cumulative event rate was 49.2%. By multivariate analysis, independent predictors of events were superior vena cava oxygen saturation and hemodynamic response ( $p = 0.048$  and  $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS:** In Eisenmenger syndrome, PAH-SDT induces early hemodynamic improvements, which decline over time. Hemodynamic changes under PAH-SDT vary across patients. Hemodynamic parameters at baseline and under PAH-SDT are associated with events. PAH-SDT may need to be individualized based on hemodynamic changes.

J Heart Lung Transplant 2017;36:386–398

© 2017 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

Reprint requests: Sébastien Hascoët, MD, Hôpital Marie Lannelongue, 133 avenue de la résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France.  
Telephone: +33 140 948 505. Fax: +33 146 306 284.  
E-mail address: s.hascoet@ccml.fr

See Related Editorial, page 376

1053-2498/\$ - see front matter © 2017 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.10.006>

Eisenmenger syndrome (ES) develops when pulmonary arterial hypertension (PAH) secondary to an unrepaired congenital left-to-right shunt becomes sufficiently severe to reverse the direction of the shunt, causing peripheral desaturation.<sup>1</sup> ES develops in 3.5% to 12.0% of adults with congenital heart disease.<sup>2</sup> PAH-specific drug therapies (PAH-SDTs) are designed to induce vasodilation of the pulmonary microvascular tree. Beneficial effects of PAH-SDTs on functional class (FC) have been reported in patients with ES.<sup>3,4</sup> PAH-SDT with bosentan is approved in Europe for patients with a World Health Organization FC (WHO-FC) of III or IV.<sup>5</sup> Evidence supporting the use of other PAH-SDTs in ES is less substantial.<sup>5</sup> More specifically, long-term effects and associations with mortality are unclear.<sup>4,6-9</sup> The objective of this large prospective cohort study in patients with ES was to assess short-term and long-term changes in multiple invasive hemodynamic parameters under PAH-SDT as well as their associations with outcomes including exercise capacity and clinical events.

## Methods

We performed a bicentric observational cohort study in consecutive patients with congenital heart disease and an indexed pulmonary vascular resistance (PVRi)  $>8$  Wood units (WU)/m<sup>2</sup> indicating either ES or non-correctable prevalent systemic-to-pulmonary shunt according to the NICE classification.<sup>5,10</sup> Exclusion criteria were PAH with a closed defect, coincidental small cardiac defect, or patent foramen ovale. The 2 participating centers were referral centers for PAH and used the same standard-of-care protocol. Each included patient had at least 1 standardized right heart catheterization (RHC). All RHCs were done at the same laboratory. Data were collected prospectively in incident patients starting in 1994 by a single investigator (A.C.). The study database was reported to the French data protection authority (CNIL No. 1154338, April 27, 2006). The study was approved by our institutional review board (No. CCML 2015-4). Written informed consent was obtained from each patient.

WHO-FC and the 6-minute walk test (6'WT) were assessed during the index hospitalization using a standardized method.<sup>11</sup> Blood was collected during RHC for hemoglobin concentration and hematocrit determination using multi-modality techniques (ABX Pentra DX 120; HORIBA Medical, Kyoto, Japan). Follow-up information was obtained by telephone calls to patients, relatives, or general practitioners.

RHCs were performed in hemodynamically stable and spontaneously breathing patients, under local anesthesia, without oxygen support. The supplementary text (available in the online version of this article at [www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org)) describes the catheterization method. Briefly, pressures were measured in cardiac chambers and vessels and averaged over several respiratory cycles.<sup>12</sup> Left atrial pressure was measured directly if there was a pre-tricuspid defect and estimated from the pulmonary wedge pressure otherwise. Oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ) was measured using an indirect calorimeter that collected expired gas in a canopy hood (Deltatrac II; Datex, Helsinki, Finland, 1994–2012; Quark RMR; COSMED, Rome, Italy, thereafter).<sup>13</sup> Blood samples for staged oxygen saturation measurements were obtained (ABL80 FLEX CO-OX; Radiometer, Copenhagen, Denmark). Pulmonary output (Qp) was calculated using the Fick principle and then indexed (Qpi) to body surface area (Boyd formula).<sup>14</sup>

The following hemodynamic data were collected: right atrial pressure; superior vena cava (SVC) oxygen saturation; pulsed

peripheral arterial oxygen saturation; mean, diastolic, and systolic pulmonary artery pressures; pulmonary artery oxygen saturation; mean and systolic aortic pressures; pulmonary wedge pressure; left atrial pressure;  $\dot{V}O_2$ , and transpulmonary pressure gradient (TPG). PVRi was calculated as the ratio of TPG/Qpi.

## Statistical methods

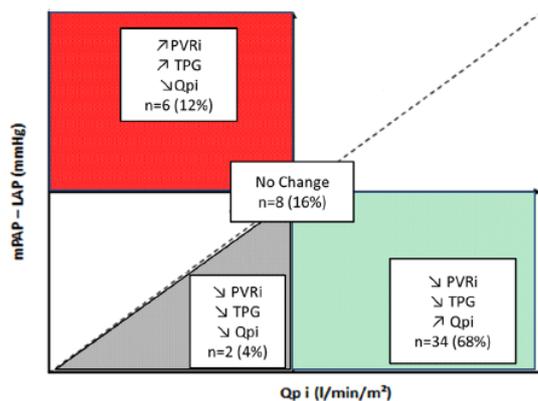
Statistical analyses were performed using Stata 11.2 software (StataCorp, College Station, TX). Data are described as mean  $\pm$  SD for normally distributed variables, median (interquartile range) for skewed continuous variables, and number (%) for categorical variables. Categorical variables were compared with the chi-square test or Fisher's exact test. Comparisons of continuous variables were with Student's *t*-test for independent samples if its basic assumptions were satisfied (Shapiro-Wilks and Levene tests) and Wilcoxon-Mann-Whitney *U*-test otherwise. When continuous variables were distributed among  $>2$  groups, Kruskal-Wallis test was applied. Reported *p*-values are 2-sided. *p*-values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

We defined a treatment step as initiation or intensification of PAH-SDT (initiation of PAH-SDT with 1 or 2 drugs or addition of a drug in a patient already taking 1 or 2 drugs). Changes between 2 time points in TPG, PVR, PVRi, Qpi, indexed pulmonary power input, and 6'WT were calculated after each treatment step as the difference ( $\Delta$ ) in median (interquartile range) values. PVR, PVRi, Qpi, and 6'WT were compared before and after each step using the Wilcoxon signed rank test. Changes after each step were evaluated after a few months and again at last follow-up examination before the next step. Spearman's coefficients were computed to assess correlations between changes in 6'WT and in hemodynamic parameters after each step.

Assumptions were made to estimate the significance threshold for hemodynamic data changes and to take into account variability resulting from the measurement methods before the assessment of pressure-flow relationships (see supplementary text, available in the online version of this article at [www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org)).  $\Delta$ Qpi,  $\Delta$ TPG, and  $\Delta$ PVRi values below the threshold were considered non-significant and replaced by zero. Changes in corrected TPG were displayed according to corrected Qp on a polar diagram (Figure 1).<sup>15</sup> We distinguished 3 patterns of hemodynamic change over time: improvement, defined as a significant Qpi increase and/or a significant TPG decrease; deterioration, defined as a significant Qpi decrease and/or a significant TPG increase; and stability, defined as no significant change in Qpi or TPG.

We used a composite criterion including 4 clinical events: death, heart-lung transplantation, lung transplantation, and listing for transplantation. Selection for listing was based on an assessment of each individual patient during a multi-disciplinary discussion that focused on FC and right heart failure parameters, without considering pulmonary pressures or PVR obtained during RHC.<sup>16</sup> Kaplan-Meier cumulative events curves were plotted using years since first RHC as the time scale. Differences in cumulative events curves according to hemodynamic data were assessed using the log-rank test.

Associations between baseline variables and outcome were assessed using a Cox proportional hazards model. Proportionality of hazards was evaluated by applying a test for correlation between the scaled Schoenfeld residuals and the logarithmic transformation of time.<sup>17</sup> Variables associated with  $p < 0.15$  by univariate analysis were introduced into a multi-variate model and then subjected to stepwise backward selection. A significant interaction was observed between WHO-FC or 6'WT and the pattern of hemodynamic change; therefore, 6'WT and WHO-FC were excluded from the first model. A second model was built without



**Figure 1** Polar diagram displaying changes in TPG according to changes in Qpi under PAH-SDT. On this pressure-flow diagram, a TPG increase with a Qpi decrease (red area) indicates hemodynamic deterioration with an increase in PVRi. A TPG decrease with a Qpi increase (green area) indicates hemodynamic improvement with a decrease in PVRi. A TPG decrease with a Qpi decrease (gray area) indicates uncertainty. Absence of significant changes in TPG and Qpi defined the hemodynamic stability pattern. mPAP, mean pulmonary artery pressure; LAP, left atrial pressure.

the pattern of hemodynamic change but with WHO-FC and 6'WT. The interaction with WHO-FC tested by adding the interaction term to the model was not significant.

## Results

### Study population

We included 69 patients with 292 RHCs (median, 3 per patient; range, 1–14); 10 patients had a single RHC. **Table 1** summarizes the demographic and hemodynamic data in the overall population and the 2 sub-groups defined by defect location. Atrial septal defects (ASDs) predominated ( $n = 43$  [62.3%], including 39 ostium secundum, 2 sinus venosus, and 2 ostium primum), followed by ventricular septal defects ( $n = 13$  [18.8%]), patent ductus arteriosus ( $n = 6$  [8.7%]), and aortopulmonary window ( $n = 2$  [2.9%]); the remaining 5 (7.2%) patients had combined defects (1 case each of patent ductus arteriosus and ASD, ostium secundum ASD and abnormal pulmonary venous return, and ventricular septal defect and patent ductus arteriosus and 2 cases of ventricular septal defect and ASD). RHC was followed by major adverse events in 2 cases (0.7%; 95% confidence interval [CI], 0.1%–2.5%). At the time of the first RHC, 54 (78.3%) patients were not taking PAH-SDT; 12 (17.4%) patients were taking a single PAH drug, and 3 (4.3%) were taking 2 PAH drugs. Of the 59 patients who had  $\geq 2$  RHCs, at the last RHC, 3 (5.1%) were taking no PAH-SDT; 11 (18.6%) were taking a single PAH drug, 32 (54.3%) were taking 2 PAH drugs, and 13 (22.0%) were taking 3 PAH drugs. **Table S1** (refer to **Supplementary Material** available online at [www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org)) describes the treatments in detail.

## Changes in hemodynamic and functional parameters after treatment steps

### Hemodynamic parameters

We analyzed 69 treatment steps in 50 patients. Overall, after each step, median PVRi decreased significantly, from 24.4 (18.8–36.5)  $\text{WU}/\text{m}^2$  to 21.2 (14.6–26.2)  $\text{WU}/\text{m}^2$  ( $p < 0.0001$ ); median Qpi increased from 2.2 (1.8–2.9)  $\text{liter}/\text{min}/\text{m}^2$  to 2.6 (2.1–3.4)  $\text{liter}/\text{min}/\text{m}^2$  ( $p < 0.0001$ ). The early hemodynamic changes varied across patients. An improvement with an increase in Qpi and decreases in TPG and PVRi was observed in 66.7% of cases (95% CI, 54.3%–77.6%). After each step (**Table 2** and **Figure 2**), PVRi decreased significantly, and Qpi increased in the patients taking 1 or 2 PAH drugs but not in the small group ( $n = 13$ ) taking 3 PAH drugs. After a median follow-up of 4.9 years, no significant PVRi decrease or Qpi increase was observed compared with baseline, and only 37.4% of patients met our definition of hemodynamic improvement (increased Qpi and decreased TPG and PVRi). The patients taking 3 PAH drugs had a distinctive long-term profile with a persistent significant PVRi decrease.

**Table 3** shows the comparison of clinical and hemodynamic parameters in 50 patients stratified according to the hemodynamic pattern after the first treatment step with available RHC data. Distribution of treatment step types in these 50 patients was as follows: starting a first single drug,  $n = 25$ ; adding a second drug,  $n = 11$ ; adding a third drug,  $n = 3$ ; and starting PAH-SDT with 2 drugs simultaneously,  $n = 11$ . A hemodynamic improvement occurred in 34 (68.0%; 95% CI, 53.3–80.5) patients, including the 6 patients with persistent left-to-right shunts (**Figure 1**). Hemodynamic stability was more common in patients with post-tricuspid shunts. Patients with hemodynamic improvement ( $n = 34$  [68%]) or stability ( $n = 8$  [16%]) had worse baseline features with more dyspnea, higher PVRi, and lower Qpi compared with patients with hemodynamic deterioration. Patients with hemodynamic improvement had the largest PVRi decrease and largest Qpi increase so that their hemodynamic parameters at the second RHC were better than in the patients with hemodynamic stability or deterioration. Patients with hemodynamic deterioration had milder symptoms, lower PVRi, and higher Qpi despite similar pulmonary pressures at baseline. Decreases in both Qpi and TPG occurred in only 2 (4.0%) patients, who had compromised function and died during the follow-up period. This pattern was characterized by decreases in Qpi, systemic output, and TPG with no significant change in PVRi.

**Table 4** shows that the short-term and long-term changes in hemodynamic parameters were not significantly different in the sub-groups defined by defect location. Only the pattern of hemodynamic change was related to defect location in the short-term, with hemodynamic improvement being more common in the group with pre-tricuspid defects ( $p = 0.008$ ).

### Functional parameters

An overall increase in 6'WT (+44 m [+6, +80]) was observed. After each treatment step (**Table 2**), 6'WT

**Table 1** Demographic and Hemodynamic Data of Overall Population and Sub-groups Based on Defect Location

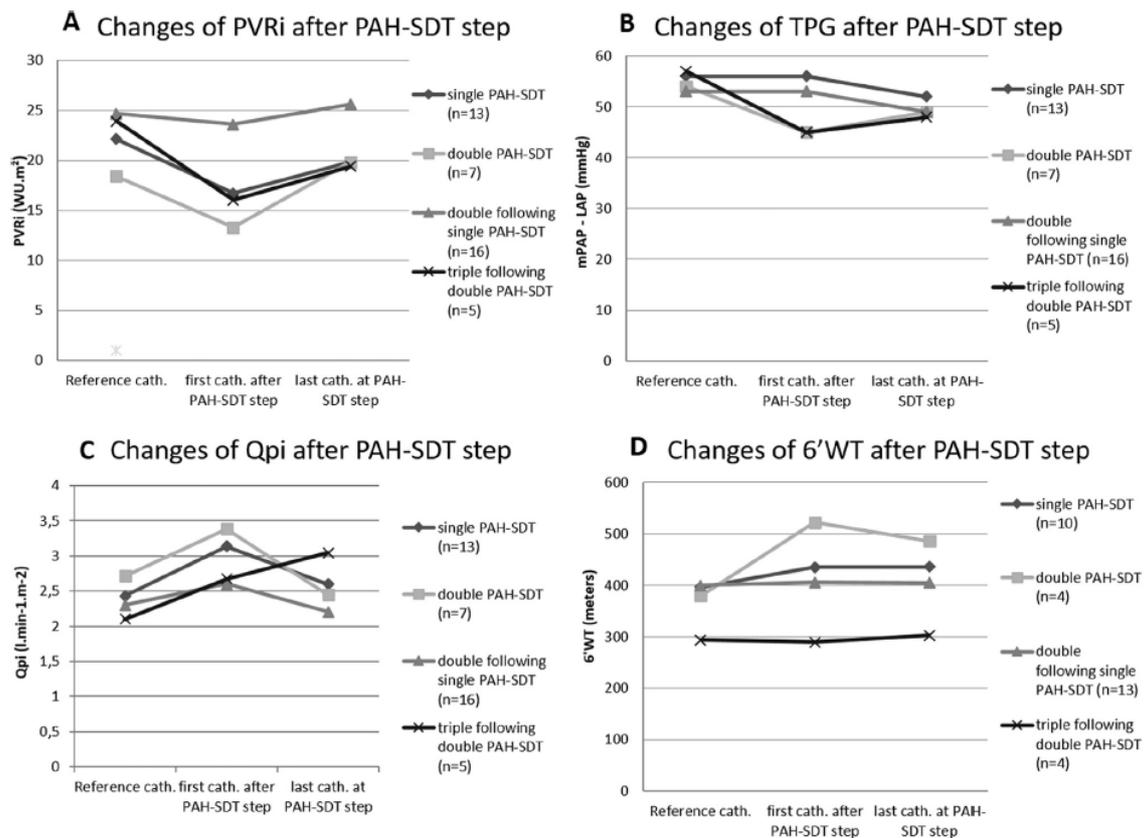
	Total population, n = 69	Pre-tricuspid shunt, n = 44 (63.8%)	Post-tricuspid shunt, n = 23 (33.3%)	p-value
NICE type 1 Eisenmenger syndrome	63 (91.3%)	39	22	95.7%
NICE type 2 Left-to-right shunt	6 (8.7%)	5	1	4.3%
Female sex	56 (81.2%)	40	15	65.2%
Age at PAH diagnosis (years)	30.8 ± 15.3	33 (28, 41)	20 (5, 35)	1, 61
First RHC				
Age (years)	38.4 ± 13.3	39 (30, 49)	35 (22, 47)	14, 76
6'WT (m) (n = 49)	375 ± 95	396 (318, 432)	365 (292, 436)	148, 600
WHO-FC (n = 69)				
1	0 (0.0%)	0	0	0.0%
2	25 (36.2%)	16	9	39.1%
3	41 (59.4%)	26	13	56.5%
4	3 (4.3%)	2	1	4.4%
Pulmonary vascular resistance (WU)	16.0 (11.4–23.8)	13.7 (10.2, 19.6)	21.7 (16.5, 30.6)	10.8, 65.8
Pulmonary vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	26.0 (19.9–38.3)	23.0 (16.0, 32.1)	36.1 (24.1, 43.6)	18.4, 91.5
Pulmonary output (liter/min)	3.8 ± 1.3	3.9 (3.1, 4.9)	3.1 (2.1, 4.3)	1.4, 5.7
Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.2 (1.6–2.7)	2.2 (1.9, 3.1)	2.0 (1.5, 2.4)	1.0, 3.6
Systemic output (liter/min)	3.6 (3.0–4.0)	3.6 (2.9, 4.0)	3.4 (3.1, 3.9)	1.5, 9.8
Systemic output index (liter/min/m <sup>2</sup> ) (n = 65)	2.2 (1.9–2.5)	2.1 (1.8, 2.5)	2.2 (1.9, 2.3)	1.1, 4.8
Systemic vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	38.6 (31.3–48.1)	39.4 (32.8, 52.7)	39.0 (27.7, 45.6)	17.2, 109.4
Systolic pulmonary artery pressure (mm Hg)	96 (88–114)	91 (80, 103)	113 (103, 133)	75, 210
Diastolic pulmonary artery pressure (mm Hg)	40 (35–50)	37 (30, 41)	56 (40, 64)	31, 100
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	62 (53–75)	57 (51, 64)	78 (65, 86)	52, 122
Mean right atrial pressure (mm Hg)	3 (2–5)	3 (2, 5)	3 (1, 6)	0, 20
Transpulmonary gradient (mm Hg)	57 (49–70)	55 (47, 61)	70 (61, 79)	38, 116
Qp/Qs	1.0 (0.8–1.3)	1.1 (0.8, 1.4)	0.8 (0.6, 1.2)	0.5, 1.8
Pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio	0.7 (0.5–1.1)	0.5 (0.4, 1.0)	1.1 (0.7, 1.4)	0.4, 2.0
Pulmonary artery oxygen saturation (%)	71 (67–75)	71 (69, 75)	70 (60, 73)	39, 80
Aortic oxygen saturation (%)	87 (83–92)	90 (86, 93)	83 (77, 84)	67, 96
SVC oxygen saturation (%)	63 (58–68)	63 (58, 69)	61 (54, 66)	42, 71
Pulmonary power input index (Xatt/m <sup>2</sup> )	0.30 (0.25–0.39)	0.29 (0.25, 0.38)	0.34 (0.23, 0.41)	0.19, 0.62
Last RHC				
Pulmonary vascular resistance (WU)	14.0 (9.7–19.8)	11.0 (7.8, 16.5)	19.9 (16.0, 27.3)	10.8, 51.5
Pulmonary vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	22.6 (16.0–29.8)	19.2 (14.1, 24.9)	30.0 (26.1, 42.9)	17.9, 75.7
Pulmonary output (liter/min)	4.1 ± 1.3	4.2 (3.2, 5.4)	3.6 (2.1, 4.0)	1.7, 5.7
Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.4 (1.9–2.8)	2.6 (2.0, 3.2)	2.2 (1.4, 2.4)	1.1, 2.8
Systemic output (liter/min)	3.7 (3.1–4.2)	3.6 (3.1, 4.4)	3.7 (3.0, 4.2)	2.0, 9.8
Systemic output index (liter/min/m <sup>2</sup> ) (n = 65)	2.3 (2.0–2.6)	2.3 (2.0, 2.6)	2.3 (1.8, 2.6)	1.4, 4.8

FC, functional class; PAH, pulmonary arterial hypertension; Qp/Qs, pulmonary output/systemic output; RHC, right heart catheterization; SVC, superior vena cava; WHO, World Health Organization; WU, Wood unit (mm Hg . liter . minute); 6'WT, 6-minute walk test. Data are presented as mean +/- standard deviation or as median [interquartile] minimum and maximum value.

**Table 2** Short-Term and Long-Term Changes in Hemodynamic Parameters and 6-Minute Walk Test After Each PAH-SDT Step

Early change (post – pre)											
	Delay (m)	Δ PVR (WU)	Δ PVR index (WU/m <sup>2</sup> )	Δ Qp index (liter/min/m <sup>2</sup> )	6'WT (m)	Stability	↓Qpi-↑TPG	↓TPG-↑Qpi	↑TPG-↑Qpi	↓TPG-↓Qpi	
Single PAH-SDT (n = 25)	6 (5-11)	-3.1 (-10.2, +0.0) (p < 0.01)	-4.5 (-15.8, +0.3) (p < 0.01)	+0.5 (-0.1, +0.8) (p < 0.01)	+37 (+13, +88) (p < 0.01)	5 (20.0%)	3 (12.0%)	16 (64.0%)	0	1 (4.0%)	
First-line double PAH-SDT (n = 11)	4 (3-5)	-4.0 (-9.4, -2.1) (p = 0.02)	-8.5 (-16.7, -2.6) (p = 0.01)	+1.0 (-0.2, +1.5) (p = 0.06)	+70.0 (+15.0, +137.0) (p = 0.03)	0	1 (9.1%)	9 (81.8%)	0	1 (9.1%)	
From single to double PAH-SDT (n = 23)	6 (5-13)	-2.0 (-4.7, -0.7) (p = 0.01)	-2.5 (-7.7, -0.9) (p = 0.02)	+0.3 (+0.0, +0.6) (p = 0.02)	+20.0 (-9, +67) (p = 0.07)	5 (21.7%)	3 (13.0%)	14 (60.9%)	0	1 (4.4%)	
From double to triple PAH-SDT (n = 10)	5.5 (5-10)	-2.7 (-5.4, +1.0) (p = 0.18)	-4.8 (-11.2, +1.6) (p = 0.20)	+0.3 (-0.3, +0.9) (p = 0.28)	+61 (-58, +80) (p = 0.25)	0	4 (40.0%)	6 (60.0%)	0	0	
Late change (post – pre)											
	Delay (m)	Δ PVR (WU)	Δ PVR index (WU/m <sup>2</sup> )	Δ Qp index (liter/min/m <sup>2</sup> )	6'WT (m)	"No-change pattern"	↓Qpi-↑TPG	↓TPG-↑Qpi	↑TPG-↑Qpi	↓TPG-↓Qpi	
From first to last RHC (n = 59)	65 (43-109)	-2.0 (-6.3, +1.1) (p < 0.01)	-5.0 (-11.1, +2.9) (p < 0.01)	+0.1 (-0.3, +0.6) (p = 0.10)	+40.0 (-7.0, +71.0) (p < 0.01)						
Single PAH-SDT (n = 17)	48 (30-83)	+0.4 (-2.4, 2.1) (p = 0.98)	+1.1 (-4.8, +3.3) (p = 0.98)	+0.0 (-0.5, 0.4) (p = 0.52)	+58.5 (0.0, +100.5) (p = 0.03)	4 (23.5%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)	1 (5.9%)	3 (17.7%)	
First-line double PAH-SDT (n = 9)	57 (54-59)	-0.6 (-4.9, +0.7) (p = 0.31)	-0.4 (-6.5, +0.1) (p = 0.14)	+0.0 (-0.3, +0.2) (p = 0.68)	+32.0 (-25.0, +103.0) (p = 0.25)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	n = 2 (22.2%)	0	4 (44.4%)	
From single to double PAH-SDT (n = 21)	48 (36-63)	-0.7 (-4.0, 1.5) (p = 0.40)	-2.3 (-6.0, +2.3) (p = 0.37)	-0.1 (-0.5, +0.3) (p = 0.79)	+3.5 (-22.0, +40.0) (p = 0.80)	4 (19.1%)	2 (9.5%)	11 (52.4%)	0	4 (19.1%)	
From double to triple PAH-SDT (n = 6)	57 (41-78)	-6.1 (-8.3, -0.3) (p = 0.07)	-8.0 (-16.9, -0.6) (p = 0.03)	+0.5 (+0.0, +2.4) (p = 0.17)	+20.5 (-64.5, +100.0) (p = 0.47)	2 (33.3%)	0	n = 3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	

PAH, pulmonary arterial hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; Qpi, indexed pulmonary output; RHC, right heart catheterization; SDT, specific drug therapy; TPG, transpulmonary gradient; WU, Wood unit (mm Hg/liter/min); 6'WT, 6-minute walk test. Data are median (interquartile range).



**Figure 2** Changes in PVRi (A), TPG (B), Qpi (C), and 6'WT (D) after each PAH-SDT step.

improved significantly in 3 treatment step groups, the exception being the group given a third PAH drug. However, in this last group,  $\Delta 6'WT$  correlated significantly with  $\Delta PVRi$  ( $r = -0.94$ ,  $p < 0.005$ ) and  $\Delta Qpi$  ( $r = 0.83$ ,  $p < 0.05$ ). After a median follow-up of 59.1 months (41.6–82.4),  $\Delta 6'WT$  correlated significantly with  $\Delta Qpi$  ( $r = 1.0$ ,  $p < 0.0001$ ). No correlations were found between 6'WT and hemodynamic parameter changes in patients taking  $\geq 1$  PAH drugs.

### Clinical events (death, transplantation, and listing for transplantation)

Follow-up data on cardiovascular events were available for 68 (98.6%) patients, 4.2 months to 19.7 years after the first RHC (median, 7.2 years). Median age at last follow-up was 45.3 years (38.9, 54.6). Events occurred in 23 patients (33.3%; 95% CI, 22.4%–45.7%): 8 patients died, 8 received transplants, and 7 were listed for transplantation (Figure 3). Median time to event was 8.1 years (range, 7.2 months to 13.6 years) after the first RHC and 2.6 years (range, 2 days to 8.8 years) after the last RHC. Age at events ranged from 18 to 62 years (median, 43.1 years (35.4–50.2)) with no significant difference according to defect location ( $p = 0.75$ ). The cumulative event rate 15 years after the first RHC was 49.2% (Figure 4A).

Table 5 reports the results of the bivariate analysis comparing patients with and without events. Figure 4 shows the Kaplan-Meier curves of cumulative events according to clinical and hemodynamic parameters. Functional parameters at baseline were associated with events and all-cause mortality. Mortality was higher in patients with a shorter 6'WT and higher WHO-FC ( $p = 0.015$  and  $p < 0.001$ ).

Patients with events had worse hemodynamic characteristics at baseline. By Cox univariate analysis, significant predictors of events were PVRi  $> 30$  WU/m<sup>2</sup> (hazard ratio [HR], 2.4; 95% CI, 1.1–5.5;  $p = 0.048$ ), right atrial pressure  $> 4$  mm Hg (HR, 3.0; 95% CI, 1.2–7.2;  $p = 0.017$ ), SVC oxygen saturation  $< 65\%$  (HR, 8.2; 95% CI, 1.9–35.4;  $p = 0.005$ ), and pulmonary artery oxygen saturation  $< 70\%$  (HR, 4.2; 95% CI, 1.7–10.0;  $p = 0.001$ ). Non-significant trends were found for the other hemodynamic parameters. After adjustment for defect location, sex, PAH type in the Nice classification, and number of anti-hypertensive drugs, in the first model (without 6'WT or WHO-FC), SVC oxygen saturation and pattern of hemodynamic change were significantly associated with outcome ( $p = 0.048$  and  $p < 0.0001$ ). In the second model (with 6'WT and WHO-FC but without the pattern of hemodynamic change), 6'WT and SVC oxygen saturation were significantly associated with events ( $p = 0.038$  and  $p = 0.005$ ). Each 1% decrease in SVC oxygen saturation was associated with a 9.8% increase in the HR for events (95% CI, 3.2%–26.1%).

**Table 3** Clinical and Hemodynamic Parameters in 50 Patients Stratified According to Pattern of Hemodynamic Change After First PAH-SDT Step

	Pattern of hemodynamic change, n = 50	"No-change pattern," n = 8 (16%)	↓Qp↑TPG, n = 6 (12%)	JTPG-↑Qpi, n = 34 (68%)	↓JTPG-↓Qpi, n = 2 (4%)	p-value
Events		5 (62.5%)	0 (100%)	9 (26.5%)	2 (100%)	0.008
Eisenmenger syndrome		8 (100%)	6 (100%)	28 (82.4%)	2 (100%)	0.615
Pre-tricuspid shunt		2 (25.0%)	4 (66.7%)	28 (82.4%)	2 (100%)	0.003
Female sex		6 (75.0%)	5 (83.3%)	28 (82.4%)	2 (100%)	1.000
RHC before PAH-SDT step						
Pulmonary vascular resistance (WU)	19.6 (13.5, 27.6)	11.5 (11.0, 12.4)	15.8 (11.2, 24.2)	5.9, 9.9	0.016	
Pulmonary vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	31.5 (23.4, 41.4)	18.1 (14.5, 21.4)	28.1 (19.2, 39.5)	15.5, 11.8	0.0074	
Age (years)	34 (32, 41)	33 (30, 46)	40 (31, 49)	29, 59	0.8016	
6'WT (m)	320 (275, 424)	399 (339, 419)	389 (357, 434)	200, 240	0.1306	
WHO-FC						
1	0	1 (16.7%)	0	0	0.004	
2	4 (50.0%)	4 (66.6%)	9 (26.5%)	0		
3	4 (50.0%)	1 (16.7%)	25 (73.5%)	1 (50.0%)		
4	0	0	0	1 (50.0%)		
Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.0 (1.5, 2.4)	3.6 (3.0, 3.6)	2.1 (1.6, 2.6)	2.7, 3.2	0.004	
Systemic output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	1.9 (1.8, 2.3)	2.7 (2.1, 3.1)	2.0 (1.7, 2.4)	2.0, 2.7	0.1028	
Systemic vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	33.0 (24.5, 52.7)	32.3 (28.1, 36.5)	40.5 (34.3, 55.2)	32.8, 46.7	0.2661	
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	68 (57, 86)	64 (62, 77)	59 (52, 71)	42, 47	0.083	
Mean right atrial pressure (mm Hg)	4 (2, 6)	5 (3, 9)	3 (2, 6)	4, 5	0.6770	
TPG (mm Hg)	59 (52, 82)	59 (53, 67)	56 (47, 65)	38, 42	0.1182	
Qp/Qs	1.1 (0.6, 1.2)	1.4 (1.0, 1.6)	1.0 (0.8, 1.3)	1.0, 1.6	0.2081	
Pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio	0.8 (0.6, 1.4)	0.5 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 1.1)	0.3, 0.5	0.1161	
Aortic oxygen saturation (%)	81 (76, 91)	89 (84, 93)	88 (83, 94)	89, 92	0.2936	
SVC oxygen saturation (%)	62 (57, 65)	61 (58, 68)	62 (57, 66)	60, 70	0.8835	
Pulmonary power input index (W/m <sup>2</sup> )	0.32 (0.24, 0.35)	0.49 (0.39, 0.62)	0.26 (0.23, 0.32)	0.28, 0.30	0.0119	
Early RHC after PAH-SDT step						
Delay (months)	5.5 (3, 10)	12 (3, 14)	5 (4, 9)	4, 5	0.8169	
Pulmonary vascular resistance (WU)	20.0 (13.4-27.7)	12.9 (11.4-15.8)	9.5 (7.8-15.4)	6.1, 10.0	0.0108	
Pulmonary vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	31.4 (23.5-41.8)	22.2 (18.6-23.4)	16.8 (12.9-24.7)	12.4, 15.3	0.0099	
6'WT (m)	366 (329, 375)	464 (431, 495)	450 (389, 500)	293, 331	0.0269	
WHO-FC						
1	1 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (4.8%)	0	0.383	
2	4 (50.0%)	4 (66.6%)	21 (61.8%)	0		
3	2 (25.0%)	1 (16.7%)	10 (29.4%)	2 (100%)		
4	1 (12.5%)	0	1 (2.9%)	0		
Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.1 (1.9, 2.3)	2.8 (2.4, 3.4)	2.9 (2.3, 3.7)	2.4, 2.6	0.0245	
Systemic output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.1 (1.8, 2.5)	2.5 (2.2, 3.0)	2.5 (2.1, 2.8)	1.3, 1.8	0.1376	
Systemic vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	34.6 (26.4, 46.2)	31.3 (27.3, 38.9)	32.3 (26.8, 42.1)	42.9, 62.6	0.2995	
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	76 (62, 90)	63 (62, 69)	52 (48, 67)	37, 41	0.0032	
Mean right atrial pressure (mm Hg)	5 (4, 6)	3 (1, 7)	5 (3, 6)	5, 5	0.8368	
TPG (mm Hg)	68 (53, 85)	59 (56, 63)	49 (43, 61)	32, 36	0.007	

Qp/Qs	1.0 (0.7, 1.2)	1.2 (0.9, 1.4)	1.2 (0.9, 1.5)	1.3, 2.0	0.1725
Pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio	1.0 (0.7, 1.3)	0.7 (0.6, 0.8)	0.5 (0.3, 0.7)	0.2, 0.4	0.0144
Aortic oxygen saturation (%)	84 (77, 91)	92 (83, 94)	89 (87, 93)	88, 98	0.2481
SVC oxygen saturation (%)	56 (54, 65)	63 (56, 69)	65 (60, 71)	54, 61	0.1239
Pulmonary power input index (W.m <sup>2</sup> )	0.37 (0.25, 0.39)	0.39 (0.34, 0.49)	0.34 (0.29, 0.43)	0.21, 0.21	0.0919
Changes between 2 RHCs (1st – 2nd value)					
Δ 6'WT (m)	-20 (0, -49)	-82 (-17, -110)	-45 (-15, -88)	-53, -131	0.4469
Δ TPG (mm Hg)	-3.0 (-7.0, 0.0)	0.0 (-3.0, 2.0)	6.5 (1.0-12.0)	6, 6	0.0036
Δ Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	-0.2 (-0.3, 0.0)	0.6 (0.4, 0.9)	-0.7 (-1.0, -0.5)	0.5, 0.4	0.0001
Δ Pulmonary vascular resistance index (WU.m <sup>2</sup> )	0.0 (0.0, 0.0)	-4.8 (-5.6, -2.6)	8.6 (5.0, 17.4)	0.0, 0.0	0.0001
Δ Pulmonary power input index (W/m <sup>2</sup> )	-0.02 (-0.09, 0.00)	0.08 (0.04, 0.16)	-0.07 (-0.13, -0.02)	0.08, 0.07	0.0018

FC, functional class; PAH, pulmonary arterial hypertension; Qpi, indexed pulmonary output; RHC, right heart catheterization; SDT, specific drug therapy; SVC, superior vena cava; TPG, transpulmonary gradient; WHO, World Health Organization; WU, Wood unit (mm Hg. liter .minute); 6'WT, 6-minute walk test.  
Data are presented as mean +/- standard deviation or as median [interquartile] minimum and maximum value.

Early patterns of hemodynamic change were significantly associated with events ( $p = 0.008$ ) and all-cause mortality ( $p = 0.01$ ). Events were more common in patients with stable or deterioration patterns compared with patients with the improvement pattern (HR, 3.8; 95% CI, 1.1–13.5;  $p = 0.038$ ) after adjustment for defect location, sex, PAH type (Nice classification), and number of anti-hypertensive drugs.

## Discussion

In this large cohort of 69 patients with ES, we assessed hemodynamics using a standardized method over a 20-year period. This standardization is a major strength of our study, as it provides reliable data to evaluate the long-term effects of PAH-SDT. PAH-SDT initiation or intensification was associated with early hemodynamic improvements. Nevertheless, the hemodynamic effects of PAH-SDT varied across patients and declined over time. Hemodynamic parameter values at baseline and during PAH-SDT were associated with clinical events.

## Methods used to investigate hemodynamics in ES

Some studies of PAH-SDT effects in ES failed to collect hemodynamic data.<sup>8,9</sup> Echocardiography provides an assessment of right ventricular function but does not accurately investigate Qp and PVR.<sup>18</sup> In contemporary clinical practice, cardiac output measurement still relies on thermodilution or the Fick method, both of which are invasive.<sup>19</sup> In patients with congenital heart disease, thermodilution is inaccurate because the injected cold solution undergoes early recirculation or is lost through septal defects, and the Fick method is therefore the reference standard.  $VO_2$  must be determined to compute cardiac output using the Fick method.<sup>5,20</sup> Because direct  $VO_2$  measurement is complex and requires sophisticated equipment,  $VO_2$  is often estimated instead, not only in clinical practice but also in studies of ES.<sup>3,21,22</sup> However, the equations used to estimate  $VO_2$  have been proven inaccurate in both adults and children.<sup>20,23,24</sup> Therefore, we measured  $VO_2$  directly.<sup>13</sup> Furthermore, when assessing hemodynamic changes over time, we took the variability related to the measurement method into account.

## Changes in hemodynamics and functional capacity induced by PAH-SDT

Overall, the short-term improvements in PVRi, Qpi, and functional capacity observed under PAH-SDT were consistent with improvements in previously reported placebo-controlled trials such as BREATHE-5.<sup>3</sup> However, the hemodynamic effects of PAH-SDT varied across patients. Thus, hemodynamics improved in only approximately 68% of patients.

PAH-SDT in idiopathic PAH is prescribed according to a stepwise strategy.<sup>5</sup> Few data are available on combination PAH-SDT in ES. Thus, the analysis of hemodynamic data in patients with ES given combination PAH-SDT is a strength

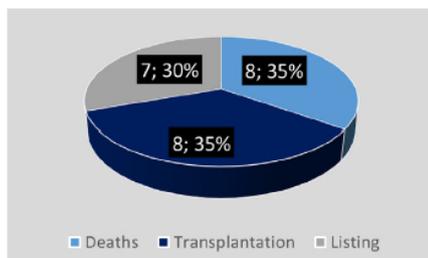
**Table 4** Changes in Hemodynamic Parameters Under PAH-SDT in Patient Sub-groups Defined by Defect Location

Change between first and last RHC	Pre-tricuspid shunt		Post-tricuspid shunt		p-value
	n = 40		n = 18		
	Median (IQR)	min., max.	Median (IQR)	min., max.	
Time from first to last RHC (months)	63 (46, 105)	4, 180	67 (24, 109)	3, 229	0.9464
Δ Qpi (liter/min/m <sup>2</sup> )	-0.1 (-0.9, 0.3)	-3.1, 1.6	0.0 (-0.4, 0.2)	-0.8, 0.8	0.4824
Δ PVR index (WU/m <sup>2</sup> )	5.6 (0.0, 11.2)	-13.3, 36.2	0.0 (-4.9, 8.9)	-13.9, 43.4	0.2210
Δ TPG (mm Hg)	6 (0, 13)	-16, 90	0 (0, 8)	-35, 30	0.1984
Δ PPIi (W/m <sup>2</sup> )	0.00 (-0.05, 0.08)	-0.27, 0.17	0.01 (-0.04, 0.07)	-0.26, 0.25	0.5823
Δ 6'WT (m)	-24 (-71, 18)	-232, 106	-48 (-74, -20)	-159, 25	0.2583
Change after a treatment step	n = 36		n = 13		p-value
Value before step – value after step					
Time interval (months)	5 (4, 8)	2, 14	5 (3, 12)	3, 24	0.9346
Δ Qpi (liter/min/m <sup>2</sup> )	-0.6 (-1.0, 0.0)	-2.4, 0.8	-0.2 (-0.5, 0.0)	-2.3, 1.3	0.2477
Δ PVR index (WU/m <sup>2</sup> )	5.2 (0.0, 10.7)	-18.5, 21.7	5.5 (0.0, 15.8)	-8.4, 37.4	0.8376
Δ TPG (mm Hg)	3 (0, 10)	-11, 23	0 (0, 12)	-12, 38	0.8235
Δ PPIi (W/m <sup>2</sup> )	-0.05 (-0.12, 0.02)	-0.22, 0.09	-0.05 (-0.09, 0.00)	-0.30, 0.26	0.5938
Δ 6'WT (m)	-49 (-100, -15)	-148, 104	-24 (-59, -13)	-88, 0	0.4446
Pattern of early post-step change	Stability 2	5.6%	6	46.2%	0.008
	↓Qpi-↑TPG 4	11.1%	1	7.7%	
	↓TPG-↑Qpi 28	77.8%	6	46.2%	
	↑TPG-↑Qpi 0	0.0%	0	0.0%	
	↓TPG-↓Qpi 2	5.6%	0	0.0%	

IQR, interquartile range; max., maximum; min., minimum; PAH, pulmonary arterial hypertension; PPIi, pulmonary power input index; PVRi, pulmonary vascular resistance; Qpi, indexed pulmonary output; RHC, right heart catheterization; SDT, specific drug therapy; TPG, transpulmonary gradient; WU, Wood unit (mm Hg. liter .minute); 6'WT, 6-minute walk test.

of our study. Combination therapy with bosentan and sildenafil failed to improve hemodynamic and functional parameters in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in patients with ES.<sup>25</sup> However, sildenafil was added routinely after 3 months of treatment with bosentan.<sup>25</sup> In our cohort and in other studies of everyday clinical practice, stepwise treatment intensification with addition of a PAH drug when the previous treatment became inadequately effective was associated with a significant PVRi decrease and with significant increases in Qpi and 6'WT.<sup>6</sup> Furthermore, our data suggest that initiating PAH-SDT with 2 drugs in combination may provide greater hemodynamic improvements than a single initial drug.

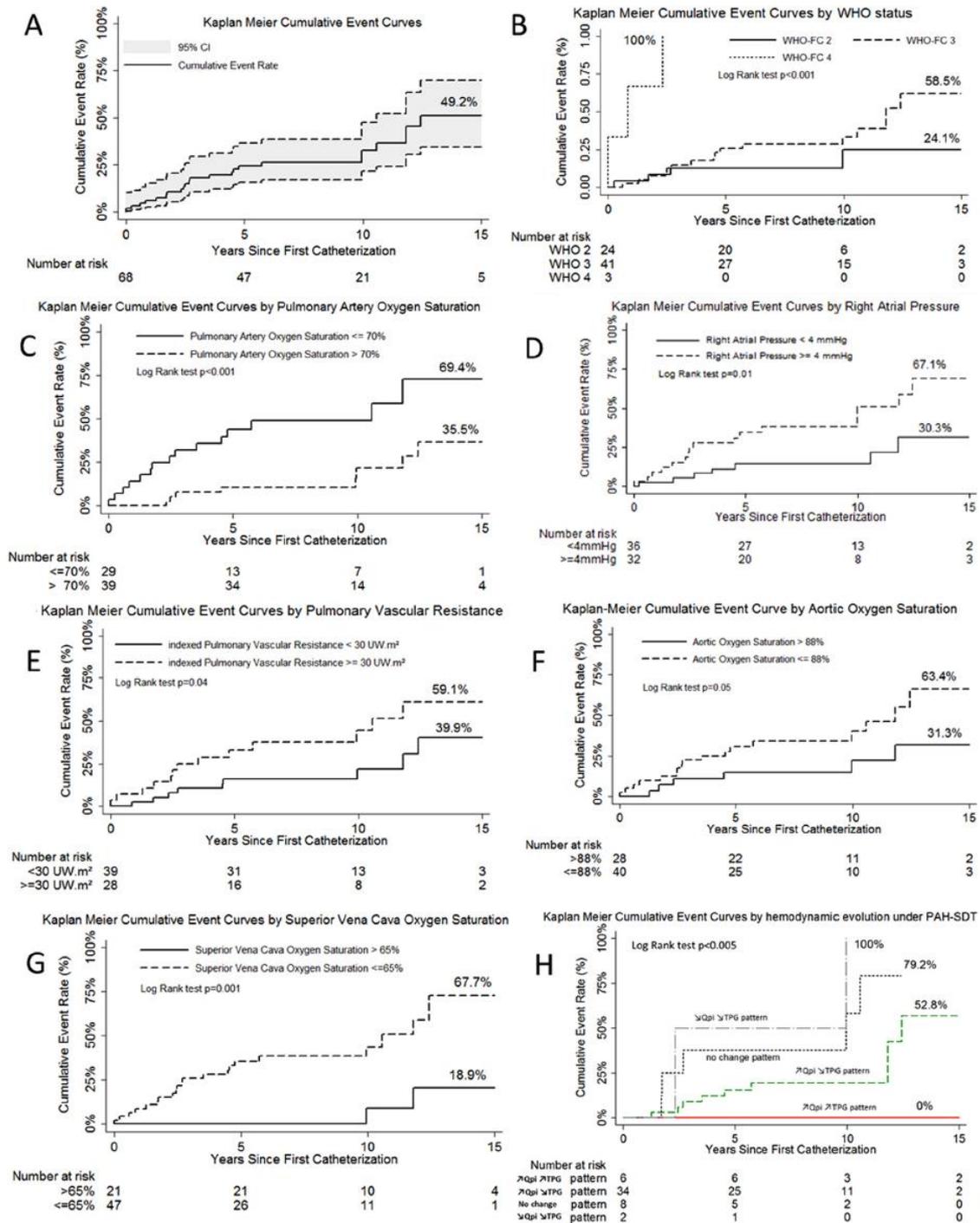
In the long-term, after a median of nearly 5 years, the effects of PAH-SDT had lessened considerably, with only



**Figure 3** Distribution of events in the study population (N = 69). The data are numbers and percentages.

approximately 37% of patients still exhibiting the hemodynamic improvement pattern of Qpi increase and RVPI decrease. The 6'WT remained higher than at baseline,<sup>6</sup> but the size of the difference was similar to that reported previously during placebo therapy.<sup>26</sup> However, the study design did not allow us to determine whether the waning of PAH-SDT effects over time was related to PAH progression or to PAH-SDT escape phenomenon. In particular, we were unable to assess whether PAH-SDT slowed disease progression. In keeping with our data, a study of bosentan showed that the exercise parameters returned to baseline within 2 years.<sup>7</sup>

The pattern of hemodynamic change was associated with the baseline data. The group with the hemodynamic improvement pattern had worse symptoms and higher PVRi at baseline compared with the other groups. In contrast, the hemodynamic deterioration pattern was associated with milder baseline symptoms and lower PVRi values compared with the other groups. PAH-SDT is recommended in patients with idiopathic PAH whose WHO-FC is II, III, or IV.<sup>5</sup> In ES, the effectiveness of PAH-SDT may be greatest in the WHO-FC III and IV classes.<sup>5</sup> Furthermore, differences in clinical phenotype and echocardiographic parameters exist between patients with pre-tricuspid and post-tricuspid defects.<sup>27</sup> In our cohort, post-tricuspid defects were associated with worse hemodynamic parameter values.<sup>28,29</sup> Overall, hemodynamic changes induced by PAH-SDT were not significantly different between these 2 groups, in keeping with a sub-group analysis of data from BREATHE-5.<sup>29</sup> However,



**Figure 4** Kaplan-Meier cumulative event curves in the overall population (A) and in sub-groups according to WHO status (B), pulmonary artery oxygen saturation (C), right atrial pressure (D), PVRi (E), aortic oxygen saturation (F), SVC oxygen saturation (G), and pattern of hemodynamic change under PAH-SDT (H).

in the patient-by-patient analysis, the hemodynamic improvement pattern was noted in only approximately 43% of the patients with post-tricuspid defects compared with

approximately 78% of patients with pre-tricuspid defects. Thus, the response to PAH-SDT may differ according to defect location.<sup>28</sup>

**Table 5** Bivariate Analysis Comparing Distributions of Variables in Patients With vs Without Events During Follow-Up

	Events (transplantation/death), <i>n</i> = 23 (33.3%)	No events, <i>n</i> = 46 (66.7%)	<i>p</i> -value
Female sex	20 (87.0%)	36 (78.3%)	0.52
NICE type 1 Eisenmenger syndrome	23 (100.0%)	40 (87.0%)	0.168
Pre-tricuspid shunt	14 (60.9%)	30 (65.2%)	0.634
Age at PAH diagnosis (years)	33.2 ± 12.0	29.6 ± 16.7	0.371
First RHC			
Number of PAH drugs at first RHC			1.000
0	18 (78.2%)	36 (78.3%)	
1	4 (17.4%)	8 (17.4%)	
2	1 (4.4%)	2 (4.4%)	
WHO-FC ( <i>n</i> = 69)			0.005
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
2	4 (17.4%)	21 (45.7%)	
3	16 (69.6%)	25 (54.3%)	
4	3 (13.0%)	0 (0.0%)	
6'WT (m) ( <i>n</i> = 49)	302 ± 95	407 ± 75	<0.001
Pulmonary vascular resistance (WU)	21.0 (13.4–25.4)	14.9 (11.0–21.5)	0.080
Pulmonary vascular resistance index ≥30 (WU.m <sup>2</sup> )	13 (56.5%)	15 (32.6%)	0.035
Pulmonary output index (liter/min/m <sup>2</sup> )	2.0 (1.5–2.5)	2.3 (1.9–2.8)	0.104
Systemic output index (liter/min/m <sup>2</sup> ) ( <i>n</i> = 65)	2.1 (1.9–2.3)	2.2 (1.8–2.7)	0.537
Mean right atrial pressure (mm Hg)	4 (3–6)	3 (2–5)	0.024
Mean right atrial pressure ≥4 mm Hg	16 (69.6%)	16 (34.8%)	0.006
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	67 (52–75)	62 (54–75)	0.679
Diastolic pulmonary artery pressure (mm Hg)	45 (35–55)	38 (33–46)	0.122
Diastolic pulmonary artery pressure ≥45 mm Hg	12 (52.2%)	13 (28.9%)	0.060
SVC oxygen saturation (%)	60 (55–63)	64 (58–69)	0.011
SVC oxygen saturation ≤65%	21 (91.3%)	26 (56.5%)	0.005
Aortic oxygen saturation (%)	84 (79–89)	88 (84–93)	<0.010
Pulmonary artery oxygen saturation (%)	69 (60–73)	72 (69–77)	0.007
Pulmonary artery oxygen saturation >70%	8 (34.8%)	32 (69.6%)	0.006
Vo <sub>2</sub> index (ml/min/m <sup>2</sup> )	123.3 ± 17.9	126.0 ± 17.2	0.564
Hemoglobin (g/dl)	15.9 (14.2–18.7)	16.6 (14.8–18.1)	0.651
Pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio	0.8 (0.5–1.1)	0.7 (0.5–1.1)	0.5329
Pulmonary power input index (W/m <sup>2</sup> )	0.28 (0.23–0.35)	0.31 (0.26–0.40)	0.203
TPG (mm Hg)	61 (47–70)	57 (50–70)	0.964
Early hemodynamic change after PAH-SDT ( <i>n</i> = 50)			0.008
Stability	5 (31.3%)	3 (8.8%)	
↓Qpi-↑TPG	0 (0.0%)	6 (17.7%)	
↓TPG-↑Qpi	9 (56.3%)	25 (73.5%)	
↓TPG-↓Qpi	2 (12.5%)	0 (0.0%)	

FC, functional class; PAH, pulmonary arterial hypertension; Qpi, indexed pulmonary output; RHC, right heart catheterization; SDT, specific drug therapy; SVC, superior vena cava; TPG, transpulmonary gradient; Vo<sub>2</sub>, oxygen consumption; WHO, World Health Organization; WU, Wood unit (mm Hg .liter .minute); 6'WT, 6-minute walk test.

### Association between hemodynamics and outcome

Our study confirms the severity of ES, with approximately 37% of patients dying or requiring lung transplantation at a median age of 44.2 years. Similar severity was found in a large single-center study in which most patients had complex shunts.<sup>8</sup> Despite intensive PAH-SDT in our cohort, which included patients classified as WHO-FC II, the incidence of major events was high. The absence of a PAH-SDT-naïve group limits our ability to assess the impact of PAH-SDT on outcome. The above-mentioned retrospective single-center observational study<sup>8</sup> and a German registry study<sup>9</sup> suggested better survival with

PAH-SDT, but neither study collected hemodynamic data. In our population, in addition to WHO-FC, several hemodynamic parameters predicted events, including PVRi, aortic oxygen saturation,<sup>8,27</sup> right atrial pressure, pulmonary artery oxygen saturation, and SVC oxygen saturation. By multi-variate analysis, low SVC oxygen saturation was independently associated with events. In ES, low SVC oxygen saturation reflects both aortic oxygen desaturation and decreased systemic output. We also found that hemodynamic changes during PAH-SDT were strongly associated with events, whereas defect location was not.<sup>27</sup> However, immortal time bias may have occurred in the group with post-tricuspid defects. Our patients did not routinely undergo an accurate

echocardiographic assessment of ventricular function, which strongly predicts outcome,<sup>18</sup> and therefore we were unable to determine whether invasive hemodynamic parameters provided additional predictive power.

## Conclusions

In ES, the hemodynamic changes under PAH-SDT vary across patients and are associated with clinical events. The PAH-SDT strategy may need to be tailored to the hemodynamic changes.

## Disclosure statement

M.H. has disclosed the following relevant financial relationships: direct personal payment in the form of speaker fees, honoraria, consultancy, advisory board fees, investigator, and committee member from Novartis, GlaxoSmithKline, Actelion, Bayer, and Pfizer; research funding (departmental or institutional) from Bayer, Pfizer, Actelion, GlaxoSmithKline, and Sanofi. G.S. has disclosed the following relevant financial relationships: direct personal payment in the form of speaker fees, honoraria, consultancy, advisory board fees, investigator, and committee member from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer; research funding (personal, departmental, or institutional) from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer. X.J. has disclosed the following relevant financial relationships: direct personal payment in the form of speaker fees, honoraria, consultancy, advisory board fees, investigator, and committee member from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer; research funding (departmental or institutional) from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer. O.S. has disclosed the following relevant financial relationships: direct personal payment in the form of speaker fees, honoraria, consultancy, advisory board fees, investigator, and committee member from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer; research funding (departmental or institutional) from Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, and Pfizer. None of the other authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of the presented manuscript or other conflicts of interest to disclose.

## Supplementary materials

Supplementary Data are available online at [www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org).

## References

- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958;2:755-62.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Resp J* 2015;46:903-75.
- Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol* 2013;167:840-7.
- Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart* 2007;93:350-4.
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-5.
- Diller GP, Korten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;37:1449-55.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
- Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:252-7.
- Capderou A, Douguet D, Losay J, Zelter M. Comparison of indirect calorimetry and thermodilution cardiac output measurement in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1930-4.
- Boyd E. The growth of the surface area of the human body. University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press; 1935.
- Naeije R. Pulmonary vascular function. In: Peacock AJ, editor. *Pulmonary circulation: a handbook for clinicians*. London: Chapman & Hall Medical; 1996. p. 13-27.
- 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;38:277-84.
- Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: extending the cox model*. New York: Springer Science & Business Media; 2000.
- Moceri P, Dimopoulos K, Liodakis E, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2012;126:1461-8.
- Selzer A, Sudrann RB. Reliability of the determination of cardiac output in man by means of the Fick principle. *Circ Res* 1958;6:485-90.
- Schmitz A, Kretschmar O, Knirsch W, et al. Comparison of calculated with measured oxygen consumption in children undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1054-8.
- LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res* 1970;4:23-30.
- Bergstra A, van Dijk RB, Hillege HL, Lie KI, Mook GA. Assumed oxygen consumption based on calculation from dye dilution cardiac output: an improved formula. *Eur Heart J* 1995;16:698-703.
- Summerhill EM, Baram M. Principles of pulmonary artery catheterization in the critically ill. *Lung* 2005;183:209-19.
- Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W, Hess J. Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:272-6.
- Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124-31.
- Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results

- of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
27. Mocerì P, Kempny A, Liodakis E, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol* 2015;179:455-60.
28. Garg N, Tripathy N, Sinha N. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a cardiac catheterisation follow-up study. *Cardiol Young* 2011;21:631-8.
29. Berger RM, Beghetti M, Galie N, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol* 2010;144:373-8.

## Article 2

Article original<sup>4</sup>

**Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study.**

**Hascoet S**, Fournier E, Jaïs X, Le Gloan L, Dauphin C, Houeijeh A, Godart F, Iriart X, Richard A, Radojevic J, Amedro P, Bosser G, Souletie N, Bernard Y, Mocerri P, Bouvaist H, Mauran P, Barre E, Basquin A, Karsenty C, Bonnet D, Iserin L, Sitbon O, Petit J, Fadel E, Humbert M, Ladouceur M.

Arch Cardiovasc Dis. 2017 May;110(5):303-316.

PMID: 28286190

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286190/>

Revue de niveau D – Facteur d’Impact IF 2.355 - Cité 19 fois

Présenté en communication orale aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie – Paris - Janvier 2018

Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,10,1,134, 2018



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



## CLINICAL RESEARCH

## Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study

*Devenir des adultes avec syndrome d'Eisenmenger traités par médicaments spécifiques anti-hypertenseur pulmonaire : données d'une étude multicentrique française*

Sebastien Hascoet<sup>a,b,\*</sup>, Emmanuelle Fournier<sup>a,b,c</sup>,  
Xavier Jaïs<sup>d,e</sup>, Lauriane Le Gloan<sup>f</sup>, Claire Dauphin<sup>g</sup>,  
Ali Houeijeh<sup>h</sup>, Francois Godart<sup>h</sup>, Xavier Iriart<sup>c</sup>,  
Adelaïde Richard<sup>i</sup>, Jelena Radojevic<sup>j</sup>,  
Pascal Amedro<sup>k</sup>, Gilles Bosser<sup>l</sup>, Nathalie Souletie<sup>m</sup>,  
Yvette Bernard<sup>n</sup>, Pamela Mocerri<sup>o</sup>, Hélène Bouvaist<sup>p</sup>,  
Pierre Mauran<sup>q</sup>, Elise Barre<sup>r</sup>, Adeline Basquin<sup>s</sup>,  
Clement Karsenty<sup>m,t,u</sup>, Damien Bonnet<sup>v</sup>,  
Laurence Iserin<sup>t,u</sup>, Olivier Sitbon<sup>d,e</sup>, Jérôme Petit<sup>a,b</sup>,  
Elie Fadel<sup>e,w,x</sup>, Marc Humbert<sup>d,e</sup>,  
Magalie Ladouceur<sup>t,u,v</sup>

<sup>a</sup> Department of congenital heart diseases, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes M3C, hôpital Marie-Lannelongue, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France

<sup>b</sup> Faculté de médecine Paris-Sud, université Paris-Sud, université Paris-Saclay, Paris, France

<sup>c</sup> Department of congenital heart diseases, centre de compétence M3C, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

**Abbreviations:** CHD, Congenital heart disease; ERA, Endothelin receptor antagonist; ES, Eisenmenger syndrome; MCE, Major clinical event; NYHA/WHO FC, New York Heart Association/World Health Organization functional class; PAH, Pulmonary arterial hypertension; PAH-SDT, Pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SaO<sub>2</sub>, Peripheral arterial oxygen saturation.

\* Corresponding author. Department of congenital heart diseases, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes M3C, hôpital Marie-Lannelongue, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France.

E-mail address: [s.hascoet@ccml.fr](mailto:s.hascoet@ccml.fr) (S. Hascoet).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

1875-2136/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

<sup>d</sup> Service de pneumologie, centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, DHU thorax innovation, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>e</sup> UMR-S 999, Inserm, hôpital Marie-Lannelongue, université Paris-Sud, université Paris-Saclay, Paris, France

<sup>f</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Nantes, Nantes, France

<sup>g</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>h</sup> Department of paediatric cardiology, centre de compétence M3C, CHRU de Lille, Lille, France

<sup>i</sup> Paediatric and adult congenital heart diseases centre, cabinet Intercard Vendôme, Lille, France

<sup>j</sup> Fetal, paediatric and congenital cardiology, clinique de l'Orangerie, Strasbourg, France

<sup>k</sup> Paediatric and congenital cardiology department, M3C regional reference centre, university hospital, physiology and experimental biology of heart and muscles laboratory, PHYMEDEXP, UMR CNRS 9214–Inserm U1046, university of Montpellier, Montpellier, France

<sup>l</sup> Department of congenital heart diseases and paediatric cardiology, centre de compétence M3C, CHRU de Nancy, Nancy, France

<sup>m</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Toulouse, Toulouse, France

<sup>n</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Besançon, Besançon, France

<sup>o</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Nice, Nice, France

<sup>p</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Grenoble, Grenoble, France

<sup>q</sup> Department of paediatric and congenital cardiology, centre de compétence M3C, American memorial hospital, CHU de Reims, Reims, France

<sup>r</sup> Department of paediatric and congenital cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>s</sup> Department of cardiology, centre de compétence M3C, CHU de Rennes, Rennes, France

<sup>t</sup> Adult congenital heart diseases unit, department of cardiology, centre de référence M3C, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>u</sup> Paris cardiovascular research centre (PARCC), Inserm U970, Paris Descartes University, Paris, France

<sup>v</sup> Centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes M3C, hôpital universitaire Necker-Enfants-Malades, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>w</sup> Department of thoracic surgery, hôpital Marie-Lannelongue, Plessis-Robinson, France

<sup>x</sup> Faculté de médecine Paris-Sud, université Paris Sud, université Paris-Saclay, Paris, France

Received 27 November 2016; received in revised form 7 January 2017; accepted 17 January 2017

## KEYWORDS

Eisenmenger syndrome;  
Drug therapy;  
Outcome;  
Pulmonary arterial hypertension;  
Congenital heart diseases

## Summary

**Background.** – The relationship between pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy (PAH-SDT) and mortality in Eisenmenger syndrome (ES) is controversial.

**Aims.** – To investigate outcomes in patients with ES, and their relationship with PAH-SDT.

**Methods.** – Retrospective, observational, nationwide, multicentre cohort study.

**Results.** – We included 340 patients with ES: genetic syndrome ( $n = 119$ ; 35.3%); pretricuspid defect ( $n = 75$ ; 22.1%). Overall, 276 (81.2%) patients received PAH-SDT: monotherapy (endothelin receptor antagonist [ERA] or phosphodiesterase 5 inhibitor [PDE5I]) 46.7%; dual therapy (ERA + PDE5I) 40.9%; triple therapy (ERA + PDE5I + prostanoid) 9.1%. Median PAH-SDT duration was 5.5 years [3.0–9.1 years]. Events (death, lung or heart-lung transplantation) occurred in 95 (27.9%) patients at a median age of 40.5 years [29.4–47.6]. The cumulative occurrence of events was 16.7% [95% confidence interval 12.8–21.6%] and 46.4% [95% confidence interval 38.2–55.4%] at age 40 and 60 years, respectively. With age at evaluation or time since PAH diagnosis as time scales, cumulative occurrence of events was lower in patients taking one or two PAH-SDTs ( $P = 0.0001$  and  $P = 0.004$ , respectively), with the largest differences in the post-tricuspid defect subgroup ( $P < 0.001$  and  $P < 0.02$ , respectively) versus patients without PAH-SDT. By multivariable Cox analysis, with time since PAH diagnosis as time scale, New York Heart Association/World Health Organization functional class III/IV, lower peripheral arterial oxygen saturation and pretricuspid defect were associated with a higher risk of events ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.01$  and  $P = 0.04$ , respectively), and one or two PAH-SDTs with a lower risk of events ( $P = 0.009$ ).

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

**MOTS CLÉS**

Syndrome  
d'Eisenmenger ;  
Médicament ;  
Pronostic ;  
Cardiopathies  
congénitales ;  
Hypertension  
artérielle pulmonaire

**Conclusions.** – Outcomes are poor in ES, but seem better with PAH-SDT. ES with pretricuspid defects has worse outcomes despite the delayed disease onset.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Résumé**

**Contexte.** – L'intérêt du traitement médical spécifique (TMS) de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le syndrome d'Eisenmenger (SE) est controversé.

**Objectifs.** – Étudier le pronostic à long terme des patients ayant un SE et la relation avec le TMS.

**Méthodes.** – Une cohorte observationnelle longitudinale multicentrique rétrospective historique française de 340 SE a été constituée.

**Résultats.** – Le shunt était prétricuspidé dans 75 cas (22,1 %). Au total, 276 (81,2 %) patients étaient sous TMS (monothérapie 46,7 % ; bi-thérapie 40,9 % ; tri-thérapie 9,1 %). La durée médiane de TMS était de 5,5 ans [3,0–9,1]. Un événement clinique majeur (ECM : décès, transplantation cardiopulmonaire ou bipulmonaire) a été observé dans 95 (27,9 %) cas à un âge médian de 40,5 [29,4–47,6] ans. La survenue cumulée d'un ECM était de 16,7 % [IC 95 % 12,8–21,6 %] et 46,4 % [IC 95 % 38,2–55,4 %] à l'âge de 40 et 60 ans. Avec l'âge ou le délai depuis le premier examen comme échelle temporelle, la survenue cumulée des ECM était moindre chez les patients sous un ou deux TMS ( $p = 0,0001$  et  $p = 0,004$ ), en particulier chez les patients avec un shunt post-tricuspidé ( $p < 0,001$  et  $p < 0,02$ ) comparée aux patients sans TMS. Une analyse multivariée de Cox avec le délai depuis le diagnostic de l'HTAP comme échelle temporelle a montré qu'une classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA/WHO, une saturation périphérique en oxygène basse (en variable continue), un shunt pré-tricuspidé et l'absence de TMS étaient associés à un risque augmenté d'ECM ( $p = 0,002$  ;  $p = 0,01$  ;  $p = 0,04$  and  $p = 0,009$ , respectivement).

**Conclusions.** – Le TMS dans le SE semble associé à un meilleur pronostic. Néanmoins, même avec un traitement médical palliatif, le pronostic du SE reste altéré. Les patients avec un shunt prétricuspidé ont un profil clinique et un pronostic plus sombre malgré une survenue plus tardive de l'HTAP.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Background**

Eisenmenger syndrome (ES) develops when pulmonary arterial hypertension (PAH) caused by an unrepaired congenital left-to-right shunt becomes sufficiently severe to reverse the direction of the shunt, resulting in cyanosis [1]. ES is present in 3.5–12.0% of adults with congenital heart disease (CHD) [2].

PAH-specific drug therapies (PAH-SDTs) are mainly designed to induce vasodilation and diminish pulmonary microvascular remodelling [3,4]. Moderate beneficial effects of PAH-SDTs on New York Heart Association/World Health Organization functional class (NYHA/WHO FC) have been reported in patients with ES [5,6]. The PAH-SDT bosentan, a dual endothelin receptor antagonist (ERA), is approved in Europe for patients who are NYHA/WHO FC III or IV [7]. Evidence supporting the use of other PAH-SDTs in ES is scantier [7]. Indeed, survival is better in ES than in idiopathic PAH, and the long-term effects of PAH-SDTs on hard outcomes, such as death and lung transplantation, remain unclear [6,8–12].

We conducted a large, multicentre, retrospective, cohort study of patients with ES to assess the relationships linking PAH-SDT to death and lung transplantation.

**Methods**

This retrospective, longitudinal, cohort study included all patients with ES followed in French tertiary care centres (university hospitals, the M3C Network for Complex CHD, the French Community of CHD Specialists [filiale de cardiologie pédiatrique et congénitale de la Société française de cardiologie] and the French referral centre for severe pulmonary hypertension). This study was compliant with the requirements of the Commission nationale de l'informatique et des libertés, and all patients provided informed consent to participate [13].

ES was defined as PAH (as demonstrated by right-heart catheterization, showing a mean pulmonary pressure of  $\geq 25$  mmHg, a normal pulmonary capillary wedge pressure of  $\leq 15$  mmHg and pulmonary vascular resistance  $> 3$  Wood units) in the presence of a large, non-restrictive, intracardiac or extracardiac shunt, according to the Nice classification [7,14]. Patients with other patterns of PAH associated with CHD were not included: PAH with coincidental small cardiac defect or patent foramen ovale, or correctable or non-correctable prevalent systemic-to-pulmonary shunt; patients who had previously undergone corrective surgery or interventions and did not present with

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

an unrestrictive residual shunt; patients with Glenn-type physiology; and those with segmental pulmonary hypertension (e.g. pulmonary atresia with ventricular septal defects). The diagnosis of CHD was based on echocardiography and/or cardiac catheterization findings.

For each patient, the following data were retrieved from the medical files: age; sex; cardiac and extracardiac diagnoses, including genetic syndromes; NYHA/WHO FC; resting peripheral arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>), 6-minute walking test results; and medications (PAH-SDTs, heart-failure medications, oral anticoagulation and aspirin). For each patient on PAH-SDTs, we collected clinical data for three time points: PAH diagnosis; PAH-SDT initiation; and most recent evaluation. For each patient without PAH-SDT, there were only two data-collection time points: PAH diagnosis; and most recent evaluation. Data for the earliest time point were not collected when the PAH diagnosis data were unclear.

Follow-up data were obtained from the medical files and by telephone calls to patients, relatives, general practitioners and/or cardiologists. The following clinical events were recorded: heart failure; severe infection; arrhythmias; stroke; haemoptysis; other bleeding events; lung or heart-lung transplantation; and death. Selection for transplantation was based on an assessment of each individual patient during a multidisciplinary discussion that focused on functional class and right-heart-failure variables [15].

## Statistical methods

Statistical analyses were performed using Stata<sup>®</sup> 11.2 software (StataCorp, College Station, TX, USA). Data are described as mean ± standard deviation for normally distributed variables, median [interquartile range] for skewed continuous variables and number (%) for categorical variables. Categorical variables were compared with the  $\chi^2$  statistic or Fisher's exact statistic. Comparisons of continuous variables were done with Student's *t* test for independent samples, if its basic assumptions were satisfied (Shapiro-Wilks and Levene tests), and the Wilcoxon-Mann-Whitney U test otherwise. When continuous variables were distributed among more than two groups, the Kruskal-Wallis test was applied. Within-patient comparisons of continuous variables at different time points were made with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. In patients taking PAH-SDT, changes in clinical variables from PAH-SDT initiation to the most recent evaluation were assessed, regardless of the number of drugs. Reported *P*-values are two-sided. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

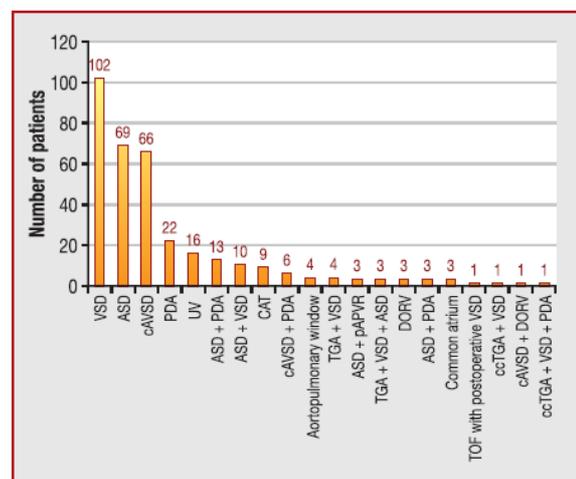
Kaplan–Meier curves of time to major clinical events (MCEs) (i.e. death, heart-lung transplantation and lung transplantation) were plotted using two different time scales: age at last follow-up, with the scale starting at 18 years, as the study was confined to adults; and years since PAH diagnosis. Differences between event-free times for each PAH-SDT and clinical data were assessed using the log-rank test. Patients with pretricuspid defects were divided into two groups according to age at PAH diagnosis. The cut-off value for age was determined by receiver operating characteristic curve analysis. Associations between baseline variables and outcomes were assessed in a Cox proportional

hazards model with stepwise backward regression, including all variables associated with MCEs ( $P \leq 0.1$ ). Proportionality of hazards was evaluated by applying a test for correlation between the scaled Schoenfeld residuals and the logarithmic transformation of time. A first model was built using clinical data at PAH diagnosis and age as the time scale. Defect location, PAH-SDT, CHD complexity, sex and genetic syndrome were forced into the model at the start of the regression process. A second model was built using clinical data at PAH diagnosis, and time since PAH diagnosis as the time scale. Defect location, PAH-SDT, CHD complexity, sex and genetic syndrome were also forced into the model at the start of the regression process.

## Results

### Study population

We included 340 patients at 20 French centres, six to 99 per centre (online-only Appendix 1). The percentage of patients taking PAH-SDT ranged across centres from 41.7% to 100.0%. Data at PAH diagnosis were available for 298 (87.6%) patients overall, 73 of 75 (97.3%) with pretricuspid shunt and 225 of 265 (84.9%) with post-tricuspid defects. Table 1 reports the demographic and clinical data in the overall population and in the two subgroups defined by defect location. A post-tricuspid defect (isolated or with another defect) was diagnosed in 265 (77.9%) patients. Fig. 1 reports the distribution of diagnoses. Ventricular septal defect predominated ( $n=102$ ; 30.0%), followed by atrial septal defect ( $n=69$ ; 20.3%), complete



**Figure 1.** Distribution of diagnoses in the study patients. The numbers at the top of the bars are the numbers of patients with the relevant diagnosis. ASD: atrial septal defect; CAT: common arterial trunk; cAVSD: complete atrioventricular septal defect; ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; DORV: double outlet right ventricle; pAPVR: partial anomalous pulmonary venous return; PDA: patent ductus arteriosus; TGA: transposition of the great arteries; TOF: tetralogy of Fallot; UV: univentricular heart; VSD: ventricular septal defect.

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

Table 1 Demographic and clinical data for the whole population, and divided in two subgroups according to shunt position.

	Total population (n = 340)	Pretricuspid shunt (n = 75; 22.1%)	Mixed or post-tricuspid shunt (n = 265; 77.9%)	P
Female sex	236 (69.4)	63 (84.0)	173 (65.3)	0.002
Genetic syndrome	119 (35.0)	2 (2.7)	117 (44.2)	< 0.0001
First exam (n = 299; 87.4%)				
Age (years) (n = 299)	26.5 [11.9–39.7]	37.7 [26.7–52.4]	20.6 [8.4–35.1]	< 0.0001
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 185)	85 [81–90]	90 [84–93]	85 [80–90]	0.02
6-minute walking test (m) (n = 68)	348 [231–385]	371 [276–461]	331 [180–375]	0.04
NYHA/WHO FC (n = 231)				0.04
1	27 (11.7)	4 (7.8)	23 (12.8)	
2	115 (49.8)	19 (37.3)	96 (53.3)	
3	85 (36.8)	26 (51.0)	59 (32.8)	
4	4 (1.7)	2 (3.9)	2 (1.1)	
Last exam (n = 327; 96.2%)				
Age (years) (n = 327)	41.7 [32.0–52.0]	49.6 [40.0–60.2]	40.0 [30.1–49.6]	< 0.0001
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 275)	85 [79–89]	90 [82–92]	84 [78–88]	< 0.0001
6-minute walking test (m) (n = 166)	358 [280–446]	410 [330–483]	342 [266–432]	0.01
NYHA/WHO FC (n = 285)				0.2
1	17 (6.0)	3 (4.9)	14 (6.3)	
2	140 (49.1)	25 (41.0)	115 (51.3)	
3	96 (33.7)	22 (36.1)	74 (33.0)	
4	32 (11.2)	11 (18.0)	21 (9.4)	
PAH-SDT	276 (81.2)	69 (92.0)	207 (78.1)	0.007
Single therapy	129 (39.0)	24 (32.4)	105 (40.9)	< 0.0001
Double therapy	113 (34.1)	30 (40.5)	83 (32.3)	
Triple therapy	25 (7.6)	14 (18.9)	11 (4.3)	
Complications	194 (57.1)	46 (61.3)	148 (55.9)	0.5
Heart failure	73 (21.5)	23 (30.7)	50 (18.9)	0.03

Data are expressed as number (%) for qualitative variables and median [interquartile range] for quantitative variables. PAH-SDT: pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SaO<sub>2</sub>: peripheral arterial oxygen saturation; NYHA/WHO FC: New York Heart Association/World Health Organization functional class.

atrioventricular septal defect (n = 66; 19.4%), patent ductus arteriosus (n = 22; 6.5%), univentricular heart (n = 16; 4.7%) and ventricular septal defect + patent ductus arteriosus (n = 13; 3.8%). Other defects were less common.

Comparing the two defect-location subgroups showed a higher proportion of women in the pretricuspid group (P = 0.002) and patients with genetic syndromes (chiefly Down syndrome, n = 111/117; 94.9%) in the post-tricuspid group (P < 0.0001) (Table 1). Median age at PAH diagnosis in the pretricuspid group was 37.7 years (range: 3.0–82.7 years). At PAH diagnosis, patients with pretricuspid defects were older (P < 0.0001), had a higher resting SaO<sub>2</sub> (P = 0.02) and 6-minute walking test distance (P = 0.04), and a lower NYHA/WHO FC (P = 0.04). At last evaluation, resting SaO<sub>2</sub> and 6-minute walking test distance remained higher in the pretricuspid group (P < 0.0001 and P = 0.01, respectively), which had higher proportions of patients taking oral anticoagulation (P < 0.0001) and PAH-SDT (P = 0.007). PAH-SDT was more intensive in the pretricuspid than the post-tricuspid group; thus, 40.5% of patients with pretricuspid defects were taking two drugs, and 18.9% were taking three drugs (P < 0.0001).

## PAH-SDT

Table 2 reports the demographic and clinical data in PAH-SDT users and non-users at the last evaluation. Of the 340 patients, (81.2%), 276 took PAH-SDTs. The 64 non-users were younger and predominantly had post-tricuspid or combined defects. The proportion of PAH-SDT users was non-significantly lower in the group with genetic syndromes (76.5%; P = 0.1).

Clinical data at PAH-SDT initiation were available for 259 (93.8%) of the 276 users. The median age was 41.0 years [32.4–56.0 years] in the pretricuspid group and 34.4 years [26.0–44.9 years] in the post-tricuspid/combined group (P < 0.0001). NYHA/WHO FC was III or IV in 62.7% of patients at PAH-SDT initiation, whereas 6 (2.9%) patients were class I. Median follow-up after PAH-SDT initiation was 5.5 years [3.0–9.1 years].

SaO<sub>2</sub> did not change significantly from PAH-SDT initiation to the last evaluation (P = 1.0). The 6-minute walking test distance increased (364 vs 330 m; P = 0.0003). NYHA/WHO FC improved in 69 (35.6%) users, remained unchanged in 89 (45.9%) and deteriorated in 36 (18.6%). In PAH-SDT

Table 2 Demographic and clinical data in two subgroups according to pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy.

	PAH-SDT (n=276; 81.2%)	No PAH-SDT (n=64; 18.8%)	P
<i>Genetic syndrome</i>			
<i>Pretricuspid shunt</i>	91 (33.0)	28 (43.8)	0.07
<i>First exam (n=299, 87.4%)</i>			
Age (years) (n=299)	27.8 [12.8–41.0]	18.6 [7.2–29.7]	0.02
SaO <sub>2</sub> (%) (n=185)	85 [81–90]	86 [80–91]	0.7
6-minute walking test (m) (n=68)	350 [239–387]	180 [150–372]	<sup>a</sup>
NYHA/WHO FC (n=231)			0.6
1	21 (11.4)	6 (12.8)	
2	88 (47.8)	27 (57.5)	
3	71 (38.6)	14 (29.8)	
4	4 (2.2)	0 (0.0)	
<i>Exam before PAH-SDT initiation (n=259; 93.8%)</i>			
Age (years) (n=259)	36.7 [27.6–47.0]		
SaO <sub>2</sub> (%) (n=196)	84 [80–89]		
6-minute walking test (m) (n=142)	330 [230–396]		
NYHA/WHO FC (n=209)			
1	6 (2.9)		
2	72 (34.5)		
3	118 (56.5)		
4	13 (6.2)		
<i>Last exam (n=327; 96.2%)</i>			
Age (years) (n=327)	43.0 [33.0–52.3]	38.4 [28.9–46.9]	0.006
SaO <sub>2</sub> (%) (n=275)	85 [80–90]	83 [74–88]	0.2
6-minute walking test (m) (n=166)	364 [285–450]	315 [228–432]	0.2
NYHA/WHO FC (n=285)			0.8
1	13 (5.6)	4 (7.7)	
2	117 (50.2)	23 (44.3)	
3	77 (33.0)	19 (36.5)	
4	26 (11.2)	6 (11.5)	
<i>Complications</i>	152 (55.1)	42 (65.6)	0.2
Heart failure	60 (21.7)	13 (20.3)	1.0
Severe infectious syndrome	21 (7.6)	5 (7.8)	1.0
Arrhythmias	43 (15.6)	10 (15.6)	1.0
Haemoptysis	32 (11.6)	11 (17.2)	0.2
Stroke	17 (6.2)	0 (0.0)	0.05
Bleeding	10 (3.6)	3 (4.7)	0.7

Data are expressed as number (%) for qualitative variables and median [interquartile range] for quantitative variables. PAH-SDT: pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SaO<sub>2</sub>: peripheral arterial oxygen saturation; NYHA/WHO FC: New York Heart Association/World Health Organization functional class.

<sup>a</sup> No comparison was done as there were only three patients in the no PAH-SDT group.

non-users, neither SaO<sub>2</sub> nor the 6-minute walking test distance changed significantly from PAH diagnosis to the last evaluation (45.3% and 65.6% with available data,  $P=0.1$  and  $P=0.3$ , respectively). NYHA/WHO FC improved in five (11.9%) non-users, remained unchanged in 19 (45.2%) and deteriorated in 18 (42.9%). The NYHA/WHO FC improved more in the users than in the non-users ( $P<0.001$ ).

Table 3 compares clinical data in users according to intensity of PAH-SDT. The triple-therapy subgroup had a longer PAH-SDT duration compared with patients taking one or two PAH-SDTs ( $P<0.0001$ ), a higher proportion of pretricuspid defects ( $P<0.0001$ ), a lower proportion of genetic

syndromes ( $P<0.0001$ ) and worse NYHA/WHO FC at PAH-SDT initiation ( $P<0.001$ ) and at the last evaluation ( $P=0.02$ ). ES-related complications, particularly haemoptysis and heart failure, were more common in the triple-therapy group. Most transplantations were performed in this group. Mortality was not significantly different across the three treatment-intensity groups.

Details of PAH-SDT regimens are provided in the online-only Appendix 2. The most common regiment was monotherapy ( $n=129$ ; 46.7%), usually with bosentan ( $n=83/129$ ; 64.3%). Dual therapy ( $n=113$ ; 40.9%) usually consisted of bosentan and sildenafil ( $n=65/276$  users;

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

**Table 3** Demographic and clinical data in two subgroups according to pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy.

	Monotherapy (n = 129; 46.7%)	Dual therapy (n = 113; 40.9%)	Triple therapy (n = 25; 9.1%)	P
<i>Genetic syndrome</i>	58 (45.0)	30 (26.5)	2 (8.0)	< 0.0001
<i>Pretricuspid shunt</i>	24 (18.6)	30 (26.6)	14 (56.0)	< 0.0001
<i>Exam before PAH-SDT initiation</i>				
Age (years) (n = 259)	34.9 [26.1–46.7]	38.5 [28.8–47.8]	34.8 [24.4–45.9]	0.6
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 196)	84 [80–89]	85 [80–88]	82 [74–89]	0.8
6-minute walking test (m) (n = 142)	333 [220–413]	309 [230–382]	310 [120–316]	0.3
NYHA/WHO FC (n = 209)				< 0.001
1	2 (1.9)	4 (4.7)	0 (0.0)	
2	48 (44.4)	20 (23.5)	0 (0.0)	
3	51 (47.2)	58 (68.2)	7 (70.0)	
4	7 (6.5)	3 (3.5)	3 (30.0)	
<i>Last exam</i>				
Age (years) (n = 327)	40.4 [31.6–50.6]	44.9 [35.2–55.1]	46.9 [33.9–53.2]	0.08
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 275)	47 [14–77]	83 [49–121]	118 [59–138]	0.0001
6-minute walking test (m) (n = 166)	84 [79–89]	85 [80–90]	89 [84–91]	0.1
NYHA/WHO FC (n = 285)	350 [272–446]	379 [305–467]	303 [180–420]	0.2
1	7 (6.1)	6 (6.5)	0 (0.0)	0.02
2	61 (53.5)	47 (50.5)	3 (16.7)	
3	37 (32.5)	29 (31.2)	9 (50.0)	
4	9 (7.9)	11 (11.8)	6 (33.3)	
Complications	65 (50.4)	63 (55.8)	20 (80.0)	0.03
Heart failure	22 (17.1)	29 (25.7)	9 (36.0)	0.07
Severe infectious syndrome	11 (8.5)	8 (7.1)	2 (8.0)	0.9
Arrhythmias	19 (14.7)	20 (17.7)	3 (12.0)	0.8
Haemoptysis	8 (6.2)	14 (12.4)	8 (32.0)	0.02
Stroke	6 (4.7)	11 (9.7)	0 (0.0)	0.1
Bleeding	7 (5.4)	2 (1.8)	1 (4.0)	0.3
Death/transplantation	30 (23.3)	25 (22.1)	11 (44.0)	0.08
Death	29 (22.5)	13 (11.5)	3 (12.0)	0.07
Transplantation	1 (0.8)	12 (10.6)	8 (32.0)	< 0.001

Data are expressed as number (%) for qualitative variables and median [interquartile range] for quantitative variables. PAH-SDT: pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SaO<sub>2</sub>: peripheral arterial oxygen saturation; NYHA/WHO FC: New York Heart Association/World Health Organization functional class. The number of PAH-SDTs was unknown for nine patients (3.3%).

23.6%). Of the 276 users, 82.6% took ERAs, 63.0% took phosphodiesterase type 5 inhibitors and 15.0% took prostacyclin. Median time from PAH diagnosis to PAH-SDT initiation was 9.1 months [0.3–45.9 months] in the pretricuspid group and 67.0 months [7.2–234.6 months] in the post-tricuspid group ( $P < 0.0001$ ).

### MCEs

Five patients (1.5%) were lost to follow-up. Median age at follow-up completion in patients without MCEs was 41.7 years [32.7–52.2 years] (range: 18.1–85.8 years). MCEs occurred in 95 (27.9%) patients. Table 4 reports the results of the bivariate analysis comparing patients with and without MCEs.

During follow-up, 67 (19.7%) patients died. Median age at death was 41.8 years [30.9–49.0 years] (range: 19.0–76.4 years). Age at death was not significantly different in patients with pretricuspid versus post-tricuspid

defects (46.2 vs 39.5 years;  $P = 0.1$ ). Causes of death were heart failure (25.4%), infection (17.6%) (pulmonary infection,  $n = 6$ ; gastrointestinal infection,  $n = 2$ ; septic shock,  $n = 2$ ; cerebral abscesses,  $n = 2$ ), sudden death (10.5%), non-cardiac surgery (6.0%), thromboembolic events (3%) (stroke,  $n = 1$ ; leg ischaemia,  $n = 1$ ) and one postpartum complication (1.5%; [16]). PAH was the only identified cause of death in 32.8% of the patients.

Transplantation was performed in 28 (8.2%) patients, usually (26/28 patients) at the national referral centre (Hôpital Marie-Lannelongue). Heart-lung transplantation was done in 24 patients, and double-lung transplantation was done in the remaining four patients, two of whom also underwent percutaneous atrial septal defect closure.

### Risk of MCEs according to patient age

Fig. 2 shows the Kaplan–Meier MCE-free curves by defect location and PAH-SDT, with age as the time scale.

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

Table 4 Demographic and clinical data according to outcome.

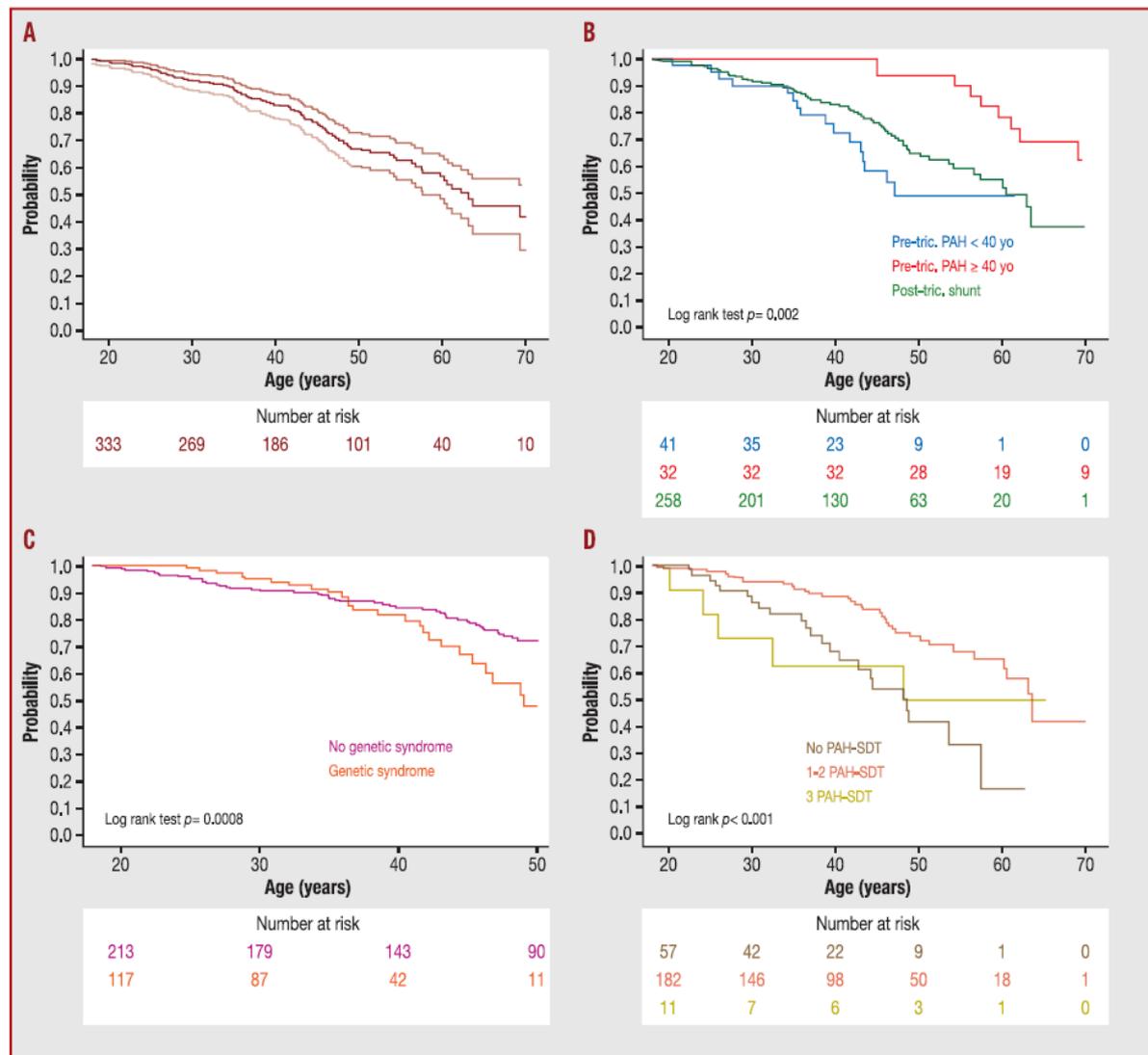
	Events (transplantation, death) (n = 95; 27.9%)	No event (n = 245; 72.1%)	P
<i>Female</i>	67 (70.5)	169 (69.0)	0.8
<i>Genetic syndrome</i>	28 (30.4)	91 (37.1)	0.3
<i>Pretricuspid shunt</i>	27 (28.4)	48 (19.6)	0.08
<i>Complex CHD</i>	37 (39.0)	107 (43.7)	0.4
<i>First exam</i>			
Age (years) (n = 299)	27.5 [13.5–38.2]	26.0 [11.3–40.3]	0.9
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 185)	85 [80–90]	85 [82–90]	0.1
6-minute walking test (m) (n = 68)	330 [245–406]	348 [227–385]	0.8
NYHA/WHO FC (n = 231)			0.5
1	7 (13.0)	20 (11.3)	
2	24 (44.4)	91 (51.4)	
3	21 (38.9)	64 (36.2)	
4	2 (3.7)	2 (1.1)	
Oral anticoagulation therapy (n = 224)	5 (10.4)	21 (11.9)	1.0
Aspirin (n = 224)	5 (10.4)	21 (11.9)	1.0
Antithrombotic therapy (n = 224)	10 (20.8)	41 (23.3)	0.7
Diuretics (n = 223)	12 (25.0)	33 (18.9)	0.3
<i>Last exam</i>			
Age (years) (n = 327)	41.8 [30.2–48.2]	41.8 [32.3–52.2]	0.2
SaO <sub>2</sub> (%) (n = 275)	79 [71–85]	86 [80–90]	<0.0001
6-minute walking test (m) (n = 166)	298 [185–338]	377 [300–460]	0.0004
NYHA/WHO FC (n = 285)			<0.0001
1	1 (1.5)	16 (7.4)	
2	13 (18.8)	127 (58.8)	
3	28 (40.6)	68 (31.5)	
4	27 (39.1)	5 (2.3)	
Oral anticoagulation therapy (n = 301)	32 (46.4)	73 (31.2)	0.02
Aspirin (n = 299)	15 (22.1)	44 (18.9)	0.6
Diuretics (n = 302)	42 (59.2)	94 (40.3)	0.005
PAH-SDT	68 (71.6)	208 (84.9)	0.005
None	27 (29.0)	37 (15.6)	0.006
Single therapy	30 (32.3)	99 (41.6)	
Double therapy	25 (26.9)	88 (37.0)	
Triple therapy	11 (11.8)	14 (5.9)	
Heart failure	49 (51.6)	24 (9.8)	<0.0001
Severe infectious syndrome	14 (14.7)	12 (4.9)	0.002
Arrhythmias	20 (21.1)	33 (13.5)	0.08
Haemoptysis	14 (14.7)	29 (11.8)	0.5
Stroke	6 (6.3)	11 (4.5)	0.6
Bleeding	6 (6.3)	7 (2.9)	0.2
Age at event or end of follow-up (years)	40.5 [29.4–47.6]	41.7 [32.7–52.2]	0.09

Data are expressed as number (%) for qualitative variables and median [interquartile range] for quantitative variables. CHD: congenital heart disease; PAH-SDT: pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SaO<sub>2</sub>: peripheral arterial oxygen saturation; NYHA/WHO FC: New York Heart Association/World Health Organization functional class.

Overall, the cumulative occurrence of MCEs at 30, 40, 50 and 60 years of age was 7.6% (95% confidence interval [CI]: 5.2–11.1%), 16.7% (95% CI: 12.8–21.6%), 33.7% (95% CI: 27.7–40.6%) and 46.4% (95% CI: 38.2–55.4%), respectively (Fig. 2A). The cumulative incidence of MCEs was lower in patients taking one or two PAH-SDTs compared with non-users and patients taking three PAH-SDTs ( $P=0.0001$ ). In the post-tricuspid group, the cumulative occurrence of MCEs in the patients aged 30, 40, 50 and 60 years was 8.8% (95%

CI: 5.8–13.2%), 17.7% (95% CI: 13.1–23.8%), 36.3% (95% CI: 28.8–44.9%) and 50.7% (95% CI: 39.7–62.9%), respectively; these percentages were not significantly different from those in the pretricuspid group. However, the cumulative occurrence of MCEs was higher in patients with pretricuspid defects who were younger than 40 years at PAH diagnosis compared with patients with pretricuspid defects who were older at PAH diagnosis and patients with post-tricuspid defects ( $P=0.002$ ) (Fig. 2B). When stopping Kaplan–Meier

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

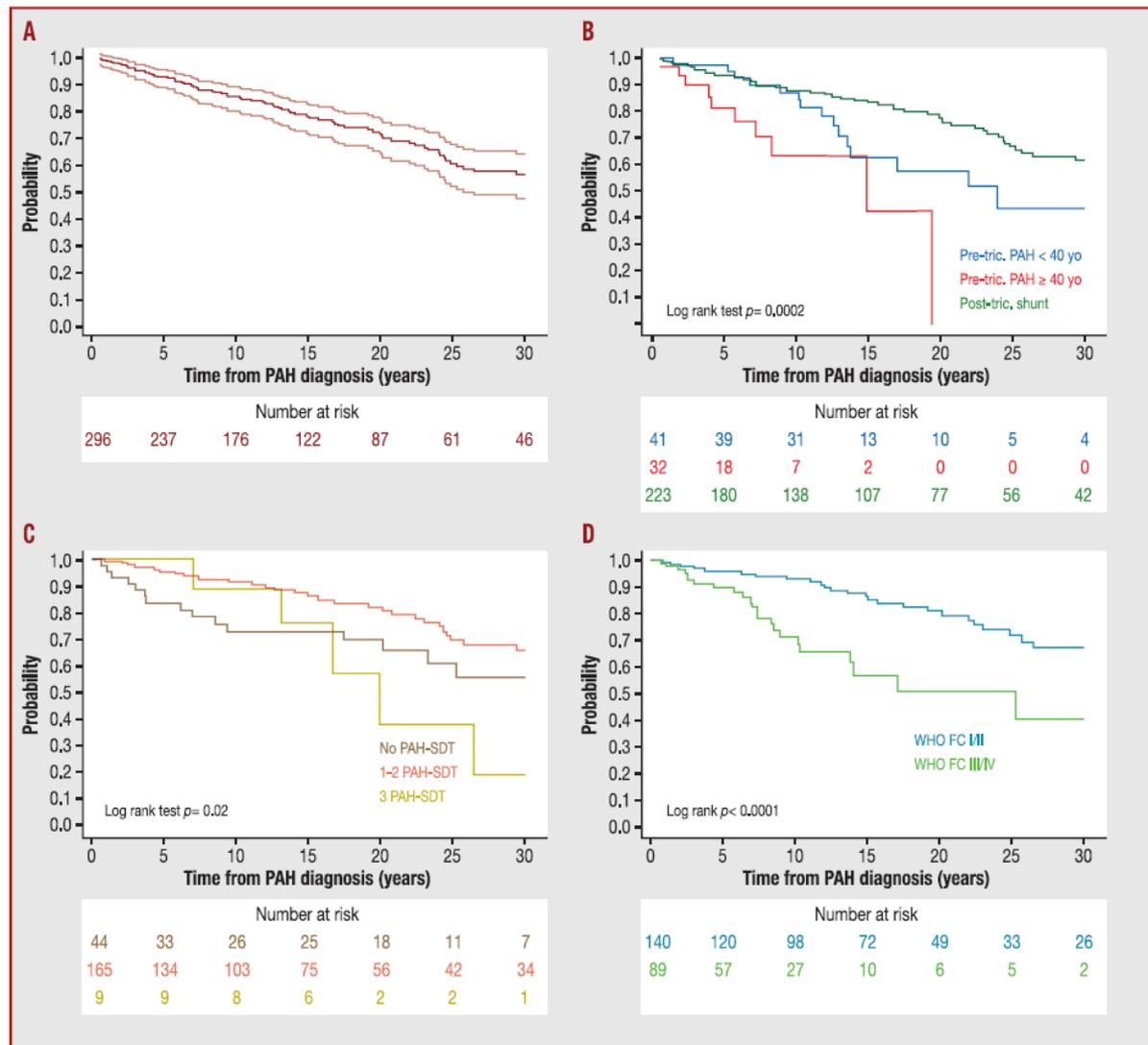


**Figure 2.** Kaplan–Meier curves showing survival without major clinical events (death or transplantation) according to age at follow-up, overall and in subgroups defined by defect location, presence or absence of genetic syndrome and pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy (PAH-SDT). A, B and C. Event-free survival. D. Event-free survival in patients with post-tricuspid (post-tric.) or combined defects. PAH < 40 yo: pulmonary arterial hypertension diagnosis before 40 years of age; pre-tric.: pre-tricuspid.

free curves when patients reached 40 years, the cumulative occurrence of MCEs was similar in the groups with and without genetic syndromes. Among patients who lived for more than 40 years, the cumulative occurrence of MCEs was higher in the group with genetic syndromes ( $P=0.0008$ ) (Fig. 2C). Among patients with post-tricuspid defects, those using one or two PAH-SDTs had a lower cumulative occurrence of MCEs compared with non-users or users of three PAH-SDTs ( $P<0.001$ ) (Fig. 2D). In the group with post-tricuspid defects and no genetic syndrome, the cumulative occurrence of MCEs was also lower in users of one or two PAH-SDTs compared with non-users or users of three PAH-SDTs ( $P=0.0004$ ).

### Risk of MCEs by time since PAH diagnosis

Fig. 3 shows the Kaplan–Meier MCE-free curves according to defect location and PAH-SDT, with time since PAH diagnosis as the time scale. Overall, the cumulative occurrence of MCEs 10, 20 and 30 years after PAH diagnosis was 14.5% (95% CI: 10.7–19.5%), 28.4% (95% CI: 22.5–35.6%) and 43.6% (95% CI: 35.7–52.5%), respectively (Fig. 3A). In the pre-tricuspid group, corresponding values were 21.2% (95% CI: 12.8–33.8%), 51.6% (95% CI: 35.9–69.3%) and 72.8% (95% CI: 50.9–90.7%), respectively. The cumulative occurrence of MCEs was higher in patients with pretricuspid defects whose PAH was diagnosed after 40 years of age compared with



**Figure 3.** Kaplan–Meier curves showing survival without major clinical events (death or transplantation) according to time since the diagnosis of pulmonary artery hypertension, overall and in subgroups defined by defect location, pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy (PAH-SDT) and functional class. A, B and D. Event-free survival. C. Event-free survival in patients with post-tricuspid (post-tric.) or combined defects. PAH < 40 yo: pulmonary arterial hypertension diagnosis before 40 years of age; pre-tric.: pre-tricuspid; NYHA/WHO FC, New York Heart Association/World Health Organization functional class.

patients with pretricuspid defects and PAH diagnosed before 40 years and patients with post-tricuspid defects ( $P=0.0002$ , log-rank test) (Fig. 3B). Overall, the cumulative occurrence of MCEs was lower in users of one or two PAH-SDTs compared with non-users or users of three PAH-SDTs ( $P=0.004$ ). In the post-tricuspid group, the cumulative occurrence of MCEs was also lower in users of one or two PAH-SDTs ( $P<0.04$ , log-rank test; Fig. 3C) compared with non-users and users of three PAH-SDTs, and was also lower in patients with a lower NYHA/WHO FC ( $P<0.0001$ , log-rank test; Fig. 3D). In the pretricuspid group, the number of non-users ( $n=6$ ) was too

small for an analysis of the cumulative occurrence of MCEs according to PAH-SDT intensity.

### Variables associated with MCEs

Table 5 lists the variables associated with MCEs. In the Cox model, with age as the time scale and MCE as the censored variable, using one or two PAH-SDTs and pretricuspid defect diagnosed after 40 years were negatively associated with MCEs ( $P=0.001$  and  $P=0.04$ , respectively), whereas genetic syndrome and pretricuspid defect diagnosed before 40 years

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

Table 5 Association between variables and death or transplantation.

	HR (95% CI)	P
<i>Age as time scale</i>		
Univariate analysis		
Genetic syndrome	1.8 (1.1–3.0)	0.01
Post-tricuspid shunt	Reference	
Pretricuspid shunt diagnosed before age 40 years	1.6 (0.9–2.7)	0.1
Pretricuspid shunt diagnosed after age 40 years	0.4 (0.2–0.8)	0.007
No PAH-SDTs	Reference	
1–2 PAH-SDTs	0.4 (0.2–0.6)	< 0.001
Multivariable analysis: model 1		
No PAH-SDTs	Reference	
1–2 PAH-SDTs	0.4 (0.3–0.7)	0.001
Genetic syndrome	1.8 (1.0–3.0)	0.03
Post-tricuspid shunt	Reference	
Pretricuspid shunt diagnosed before age 40 years	2.0 (1.1–3.7)	0.03
Pretricuspid shunt diagnosed after age 40 years	0.5 (0.2–1.0)	0.04
<i>Delay since PAH diagnosis as time scale</i>		
Univariate analysis		
Post-tricuspid shunt	Reference	
Pretricuspid shunt diagnosed before age 40 years	1.9 (1.1–3.3)	0.03
Pretricuspid shunt diagnosed after age 40 years	3.9 (1.9–7.9)	< 0.001
NYHA/WHO FC III/IV at PAH diagnosis	2.8 (1.6–5.0)	< 0.001
SpO <sub>2</sub> per each % increase	0.95 (0.91–0.99)	0.02
No PAH-SDTs	Reference	
1–2 PAH-SDTs	0.5 (0.3–0.8)	0.007
Multivariable analysis: model 2		
Post-tricuspid shunt	Reference	
Pretricuspid shunt	2.4 (1.0–5.4)	0.04
NYHA/WHO FC III/IV at PAH diagnosis	3.0 (1.5–6.0)	0.002
SpO <sub>2</sub> per each % increase	0.95 (0.92–0.99)	0.01
No PAH-SDTs	Reference	
1–2 PAH-SDTs	0.4 (0.2–0.8)	0.009

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PAH: pulmonary arterial hypertension; PAH-SDT: pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy; SpO<sub>2</sub>: peripheral capillary oxygen saturation; NYHA/WHO FC, New York Heart Association/World Health Organization functional class.

were positively associated with MCE ( $P=0.03$  and  $P=0.03$ , respectively). In the Cox model, with time since PAH diagnosis as the time scale and MCE as the failure variable, variables positively associated with MCE were NYHA/WHO FC III/IV ( $P=0.002$ ), decreasing SpO<sub>2</sub> ( $P=0.01$ ) and pretricuspid defect ( $P=0.04$ ); the only variable negatively associated with MCE was use of one or two PAH-SDTs ( $P=0.009$ ).

## Discussion

In this large, multicentre, nationwide, retrospective, cohort study of 340 adults with ES, single or dual PAH-SDT was associated with a better outcome. Furthermore, outcomes varied with defect location.

### Relationship between PAH-SDT and outcome

PAH-SDT is the standard of care for various types of PAH [7]. Compared with idiopathic PAH, ES has a different haemodynamic pattern and better survival. Data on

mortality in patients with ES given PAH-SDT are scant. The randomized, placebo-controlled trial BREATHE-5 demonstrated a moderate improvement in functional capacity with bosentan compared with placebo in patients with ES and NYHA/WHO FC III or IV [5,6]. Based on this study, bosentan was licensed in France for ES in NYHA/WHO FC III–IV patients. In an extrapolation of guidelines for PAH, some teams also use PAH-SDT in NYHA/WHO FC II patients [7]. Our cohort study shows that PAH-SDT is widely used to treat ES in everyday practice in France. The proportion of treated patients was 80.9% overall, and was higher in patients with pretricuspid defects, with variations from 41.7% to 100% across centres. The ability to conduct large, placebo-controlled trials to assess effects of PAH-SDT on mortality is limited by the slow pace of disease progression and the low incidence of ES in our country. Thus, only 340 patients were included by 20 tertiary-care centres. Therefore, although subject to selection bias, cohort studies such as ours are of value in the assessment of associations between PAH-SDT and mortality. To date, two cohort studies have suggested a beneficial effect of PAH-SDT in

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

CHD [10,11]. In a single-centre study including 229 patients, the group taking PAH-SDT had a significantly lower mortality rate by unadjusted analysis, and after propensity score regression adjustment for baseline clinical differences [10]. In 153 patients with ES included in the German CHD registry, survival rates in treatment-naïve patients were 86%, 60% and 34% after 1, 5 and 10 years, and were lower than in patients taking PAH-SDT [11]. In a multicentre, retrospective, international cohort including 1098 patients with ES, PAH-SDT was associated with a better outcome in the univariate analysis, but the association was lost in the multivariable model [12]. In our multicentre, nationwide cohort, we observed a relationship between PAH-SDT and outcome. As the aim of our study was to assess outcomes of adults with ES, only patients aged > 18 years were included. Therefore, immortal time bias occurred, and life expectancy was overestimated, particularly in patients with post-tricuspid defects. Despite this bias and the use of PAH-SDT in four-fifths of patients, the prognosis was severe: death or transplantation occurred in half of the patients with post-tricuspid defects by 50 years of age, and in half of the patients with pretricuspid defects within 20 years after PAH diagnosis [17]. Nearly all deaths were related to ES. These findings also serve as a reminder that PAH-SDT has only palliative effects. Despite substantial advances in drug development over the past two decades, with up to seven drugs used in this cohort, responses to medical therapy remain incomplete and unsatisfactory [4].

### Relationship between defect location and outcome

An original feature of our work is that 22.1% of patients had pretricuspid defects, compared with 3.2% in the German registry and 12.7% in the international cohort [12]. The clinical phenotype, haemodynamics and outcomes of ES differ according to defect location [18–20]. PAH develops in early life in patients with post-tricuspid defects, and later in those with pretricuspid defects. Thus, PAH was diagnosed at a median age of 37.7 years in our pretricuspid group, which had a predominance of women and few patients with genetic syndromes. This late age at diagnosis is unlikely to be related to a long time from disease onset to diagnosis, as overall life expectancy remained better in patients diagnosed after 40 years of age. Age at PAH diagnosis in patients with pretricuspid defects is often clearly recorded, and varies widely among patients. Time from PAH diagnosis may therefore be the best time scale in these patients. On the other hand, in patients with post-tricuspid defects, the date of PAH diagnosis is often difficult to determine in a retrospective study; in our cohort, it was available for 84.9% of patients. Life expectancy may be a useful surrogate time scale for assessing outcomes in this group. Using these two time-scales for the survival analysis, we found a lower cumulative occurrence of death and transplantation in patients with pretricuspid defects and ES diagnosed before 40 years of age than in patients with post-tricuspid defects. In the post-tricuspid group, these MCEs were less common in patients with single or dual PAH-SDT than in untreated patients. Comparisons were not performed in the pretricuspid group because only six patients did not take PAH-SDT. Furthermore, whereas in the pretricuspid group,

patients diagnosed after 40 years of age had better outcomes compared with those diagnosed at younger ages when age was the time scale, the opposite was found with time from PAH diagnosis as the time scale. Together, these data suggest that despite a delayed onset, the pace of disease progression is faster in patients with pretricuspid compared with post-tricuspid defects [12]. Right ventricular function is a key prognostic factor in patients with ES [21]. In our study, heart failure was more common in the pretricuspid group. PAH-SDT and diuretic therapy were more intensive in the pretricuspid than in the post-tricuspid group. A possible explanation is that pretricuspid defects may fail to offer sufficient release of right ventricular pressure overload. These results agree with a recent longitudinal cohort study [22]. Right ventricular function was impaired in patients with atrial septal defect, who had larger right ventricles and impairments in systolic function and adaptation. There was a trend toward lower mortality in patients with post-tricuspid versus pretricuspid defects overall, and a significant difference in the subgroup of patients older than 48 years [22]. In an echocardiographic study, patients with post-tricuspid defects also had lower global left ventricular longitudinal strain, but greater right ventricular transverse strain, compared with patients with pretricuspid defects [23]. Our study emphasizes the differences in physiology and outcomes between patients with pretricuspid compared with post-tricuspid defects.

### Combination therapy in ES

PAH-SDT is used according to a stepwise intensification strategy when treatment goals are not met after initial therapy [7]. Data on combination therapy in ES are scant. More than a third of our patients were treated with two or three drugs. The cumulative occurrence of MCEs was not significantly different between the groups given one or two drugs, as suggested by the German registry, although the study was not designed to analyse this point [11]. Adding sildenafil to bosentan failed to improve haemodynamic and functional variables in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in patients with ES [24]. However, sildenafil was added routinely after 3 months on bosentan [24]. Stepwise treatment intensification with addition of a PAH drug when the previous treatment becomes inadequately effective seems to be associated with improvements in haemodynamics and functional capacity [8,18]. Initiating PAH-SDT with two drugs in combination may even provide greater haemodynamic improvements than a single initial drug. Triple therapy including prostacyclin, which is more complex to manage, was used mostly in patients with pretricuspid shunt, worse functional status and more complications. Despite this intensive medical therapy, these patients had the worst outcomes. Overall, whether multiple drug therapy is better than monotherapy remains unclear.

### Study limitations

The data collected in this study did not allow assessments of long-term quality of life, echocardiographic variables or haemodynamic variables in patients taking PAH-SDT. In a recent, prospective, cross-sectional study, quality of life was impaired, and was closely related to functional status

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. Arch Cardiovasc Dis (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

and to anxiety and depression scores [25]. As observed in our study, NYHA/WHO FC is also a robust predictor of outcome [17]. In a 20-year study of ES patients who received regular follow-up by standardized catheterization, we recently found that PAH-SDT initiation or intensification was associated with early haemodynamic improvements. Nevertheless, these effects varied across patients and declined over time [18]. Furthermore, they occurred in only about two-thirds of patients. This study also showed interindividual variations in treatment response. Thus, we need to devise methods of identifying those patients most likely to benefit from PAH-SDT.

The retrospective design limited the availability of investigations performed early in the study period, as well as the accuracy of the date of PAH diagnosis. Nevertheless, the availability of follow-up information for up to 98.5% of patients allowed a reliable assessment of survival. To our knowledge, this historical cohort is one of the largest to date, and included sufficient patients to explore subgroup specificities, as analysed above. Our study population was heterogeneous in terms of both defect location and calendar years of diagnosis and management. Nearly one-third of the patients had genetic syndromes, for which transplantation is generally not an option. There was a trend toward less PAH-SDT use in these patients. PAH-SDT remains controversial in patients with genetic syndromes, whose inclusion in our study may have resulted in bias. However, quality of life and functional status can be improved in these patients, despite their short life expectancy [26]. Another potential source of bias in our study is that medical management varied across centres, with differences in the proportions of patients given PAH-SDT, and nearly all transplantations being done in a single centre. In the international cohort, only six (0.6%) patients underwent transplantation versus 28 (8.2%) in our cohort [12]. The place and results of transplantation in these patients need to be better defined [17,27]. Nevertheless, our cohort study reflects daily practice. The discrepancies among physicians in the care of ES patients indicates a need for additional research to develop specific guidelines.

## Conclusions

In patients with ES, PAH-SDT seems to be associated with a lower risk of transplantation and mortality. However, PAH-SDT is palliative, and the outcome of ES remains poor. ES caused by pretricuspid shunting has distinctive characteristics, with a worse outcome despite the delayed onset of the disease. Whether stepwise PAH-SDT intensification is better than monotherapy remains to be demonstrated.

## Sources of funding

None.

## Acknowledgments

We thank Marie Jondot, Guy Vaksmann, Virginie Lambert, Lucile Houyel, Valérie Senac, Margaux Pontailier and Josephine Okoronkwo for their contributions.

## Disclosure of interest

S.H., E.B., E.L.F., Y.B., G.B., A.R., C.D., L.L.G., A.H., F.G., A.B., C.K., N.S., Em.F., Pa.M., L.I., J.R., J.P. and M.L. declare that they have no competing interest. M.H. reports grants and personal fees from Actelion, Bayer, GSK, Pfizer and personal fees from Novartis during the conduct of the study.

Pi. M. reports personal fees from Actelion, Bayer, GSK, MSD during the conduct of the study. H.B. reports personal fees from Actelion, Bayer, GSK, during the conduct of the study. D.B. reports personal fees from Actelion, Bayer, Eli Lilly during the conduct of the study. O.S. reports grants and personal fees from Actelion, grants and personal fees from Bayer, grants and personal fees from GSK, personal fees from Merck, grants and personal fees from Pfizer, during the conduct of the study. X.J. reports grants and personal fees from Actelion, grants and personal fees from Bayer, grants and personal fees from GSK, personal fees from MSD, grants and personal fees from Pfizer, during the conduct of the study. X.I. reports grants and personal fees from Actelion during the conduct of the study. P.A. reports grants from Actelion during the conduct of the study.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>.

## References

- [1] Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958;2:755–62.
- [2] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–57.
- [3] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–36.
- [4] Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189–208.
- [5] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
- [6] Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27–32.
- [7] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC). International society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
- [8] Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol* 2013;167:840–7.

Please cite this article in press as: Hascoet S, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>

- [9] Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart* 2007;93:350–4.
- [10] Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20–5.
- [11] Diller GP, Korten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;37:1449–55.
- [12] Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicentre study. *Circulation* 2016.
- [13] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
- [14] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–41.
- [15] 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;38:277–84.
- [16] Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2016.
- [17] Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737–42.
- [18] Hascoet S, Baruteau AE, Humbert M, et al. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2016.
- [19] Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;35:716–24.
- [20] Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: an insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol* 2015;184:717–23.
- [21] Mocerri P, Dimopoulos K, Lioudakis E, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2012;126:1461–8.
- [22] Mocerri P, Kempny A, Lioudakis E, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol* 2015;179:455–60.
- [23] Mocerri P, Iriart X, Bouvier P, et al. Speckle-tracking imaging in patients with Eisenmenger syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:104–12.
- [24] Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–31.
- [25] Amedro P, Basquin A, Gressin V, et al. Health-related quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension associated with CHD: the multicentre cross-sectional ACHILLE study. *Cardiol Young* 2016;26:1250–9.
- [26] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol* 2013;164:323–6.
- [27] Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report – 2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264–77.

## Article 3

### Fait clinique<sup>9</sup>

#### Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return.

Hascoet S, Boet A, Roussin R, Guihaire J, Savale L, Mercier O, Fadel E.

Can J Cardiol. 2020 Jun 5: S0828-282X(20)30519-5.

PMID : 32512141

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512141/>

Fait-clinique – Revue de Niveau B – Facteur d'Impact IF 5.592

Présenté en poster commenté au congrès International Society of Heart and Lung Transplantation – Nice - Avril 2018

The Journal of Heart and Lung Transplantation, 37,4, S241, 2018



**Control/Tracking Number:** 18-JF-4180-ISHLT  
**Activity:** Junior Faculty Clinical Case Reports  
**Current Date/Time:** 10/24/2017 7:48:01 PM

**Pumpless extracorporeal lung assist as a bridge to medical therapy in a teenager with severe pulmonary arterial hypertension and partial anomalous pulmonary venous return**

**Author Block:** S. Hascoet<sup>1</sup>, A. Boet<sup>1</sup>, L. Savale<sup>2</sup>, O. Sitbon<sup>2</sup>, X. Jais<sup>2</sup>, M. Humbert<sup>2</sup>, O. Mercier<sup>3</sup>, L. Houyel<sup>1</sup>, J. Horer<sup>1</sup>, E. Fadel<sup>3</sup>, <sup>1</sup>*Congenital Heart Diseases, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France*, <sup>2</sup>*Pulmonary Hypertension, Hopital Kremlin Bicetre, Kremlin Bicetre, France*, <sup>3</sup>*Thoracic surgery, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France*.

#### Abstract:

**Introduction:** Novalung, a pumpless extracorporeal lung assist, in patients with Pulmonary Artery hypertension (PAH) associated to congenital heart diseases has little been reported.

**Case Report:** A 15 year-old girl, was admitted in WHO functional class 4, with right heart failure leading to the diagnosis of PAH associated to a partial anomalous right pulmonary venous return. At catheterization, PA pressures were 101/44 mean 62 mmHg. Pulmonary wedge pressure was 5 mmHg. Pulmonary vascular resistance was 21.1 WU.m<sup>2</sup>. Qp/Qs was 1.7. Introduction of Epoprostenol under inotropic and vasopressive support was poorly tolerated. Peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation was implanted. Two days later, the anomalous pulmonary venous return was corrected surgically. A Novalung was centrally cannulated (left atrium 22F; PA 24F). Chest was closed. The patient was placed on waiting list for transplantation. During post-operative evolution, mechanical ventilation support could be weaned. Medical triple therapy was gradually increased. Given decrease of PA pressures, the Novalung was removed 11 days after surgery. The patient was removed from the transplantation waiting list. She was released home 45 days after the surgery. At 3 months follow-up, the patient was in WHO functional class 2. Control catheterization revealed a pulmonary pressure of 46/16 mean 32 mmHg. Pulmonary vascular resistance was 7.5 WU.m<sup>2</sup>.

**Summary:** Novalung was used as a bridge to post-operative recovery and medical therapy in a teenager with severe pulmonary arterial hypertension and partial anomalous pulmonary venous return. Heart and lung transplantation remains the most effective therapy for end stage PAH associated with congenital heart disease. However, limited organs availability and adverse events under ECMO led to a high mortality ratio on waiting list. Unexpectedly, post-operative outcome was good under Novalung and triple medical therapy. Novalung support could be weaned 11 days after the surgery. Weaning from the support has been reported in patients with decompensated pulmonary disease but to our knowledge, this is the first case of weaning in a patient with severe PAH associated to a congenital heart disease.

:

## Journal Pre-proof



Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return

Sébastien Hascoet, MD, Angèle Boet, MD, PhD, Régine Roussin, MD, Julien Guihaire, MD, PhD, Laurent Savale, MD, PhD, Olaf Mercier, MD, PhD, Elie Fadel, MD, PhD

PII: S0828-282X(20)30519-5

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.06.001>

Reference: CJCA 3794

To appear in: *Canadian Journal of Cardiology*

Received Date: 24 April 2020

Revised Date: 27 May 2020

Accepted Date: 1 June 2020

Please cite this article as: Hascoet S, Boet A, Roussin R, Guihaire J, Savale L, Mercier O, Fadel E, Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return, *Canadian Journal of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.06.001>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier Inc. on behalf of the Canadian Cardiovascular Society.

**Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return**

Sébastien **Hascoet**<sup>1</sup>, MD; Angèle **Boet**<sup>1</sup>, MD, PhD ; Régine **Roussin**<sup>1</sup>, MD ; Julien **Guihaire**<sup>2</sup>, MD, PhD ; Laurent **Savale**<sup>3</sup>, MD, PhD ; Olaf **Mercier**<sup>2</sup>, MD, PhD; Elie **Fadel**<sup>2</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup> Department of congenital heart diseases, centre de référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes M3C, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, hôpital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, UMR-S 999, Inserm; Faculté de Médecine Paris-Saclay, Université Paris Sud, France

<sup>2</sup> Departments of cardiac, thoracic and vascular surgery, centre de référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire Sévère, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, hôpital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, Faculté de Médecine Paris-Saclay, Université Paris Sud, France; UMR-S 999, Inserm, France

<sup>3</sup> Department of pneumology, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, DHU Thorax Innovation, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France; UMR-S 999, Inserm, Hôpital Marie Lannelongue, Faculté de médecine Paris-Sud, Université Paris-Saclay, France

**Funding source:** This work was supported by a public grant from the French National Research Agency (ANR) as part of the second “*Programme d’investissements d’Avenir*” (ANR-15-RHUS-0002).

### Summary

Heart failure is the main cause of death in patients with pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease (PAH-CHD). We used an original approach in a 15-year-old with rapidly progressive right heart failure secondary to severe PAH-CHD. After surgical CHD repair on cardiopulmonary by-pass, she was weaned off bypass using a central Novalung® for 11 days then started on targeted medical therapy.

### Case report

A 15-year-old girl (41 kg, 1.53 m) with an unremarkable medical history was admitted for recurrent syncope and rapidly progressive dyspnea. The diagnosis was pulmonary arterial hypertension (PAH) with partial anomalous pulmonary venous return (pAPVR). At catheterization, pulmonary vascular resistance (PVR) calculated using Fick's method was markedly elevated (21.1 WU.m<sup>2</sup>) (**Table 1**). NO and oxygen support did not modify the hemodynamics. Angiography and tomography showed the right upper- and middle-lobe veins draining into the superior vena cava, with no intra-cardiac shunt (**Figure 1 A**). The right heart cavities and pulmonary artery (PA) were enlarged (**Figure 1B**).

Right ventricular (RV) failure was documented by laboratory tests and echocardiography (**Video1, Table 1**). Epoprostenol with dobutamine and norepinephrine support was poorly tolerated, inducing repeated syncope and the onset of renal failure. Peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) had to be rapidly implanted, and the patient was listed for high priority heart-lung transplantation. Because of the small diameter of her femoral vessels and expected long waiting time to obtain a matched-size donor, conversion to a central PA-left atrium pumpless device through a median sternotomy was considered. The pulmonary-to-systemic ratio of 1.7 suggested that high-flow pulmonary vasculopathy was still responsible for the increased PVR. Therefore, surgical

correction of the pAPVR was performed by tunneling the pAPVR to the left atrium through a surgically created atrial septal defect before implantation of the PA-left atrium device (Novalung iLA Membrane Ventilator<sup>®</sup>, Xenios AG, Heilbronn, Germany). This allowed weaning off the cardiopulmonary bypass. The left atrium was cannulated (22F) and connected with the diffusion membrane to a PA cannula (24F). The hemodynamics improved and the chest was closed (**Figure 1C-D**). Postoperatively, triple specific pulmonary vasodilator therapy (intra-venous epoprostenol, bosentan, and sildenafil) was introduced and gradually increased. This allowed rapid inotropic support discontinuation. Given the hemodynamic improvement, the Novalung<sup>®</sup> device was removed 11 days after surgery. Mechanical ventilation was discontinued on day 13. The medical therapy was adjusted (bosentan, 62.5 mg orally twice daily; sildenafil 20 mg orally 3 times per day; and subcutaneous treprostinil, 25 ng/kg/min). The patient was discharged home 45 days after surgery. **Table 1** reports the markedly improved hemodynamic parameters after 4 months. Angiography showed good flow through the surgical pulmonary-vein channel (**Figure 1E, Video 2**). At 3 years, her functional class and hemodynamics remained stable under triple specific drug therapy (**Table 1**). Genetic testing did not identify at-risk abnormality.

## Discussion

Heart failure is the main cause of death in patients with PAH and congenital heart disease. The clinical course and right ventricular adaptation vary with defect location.<sup>1,2</sup> Isolated pAPVR produces a left-to-right shunt despite high PVR. In the presence of established PAH, shunt repair is usually contra-indicated since it may accelerate pulmonary vascular disease progression and heart failure. Either heart-lung or double-lung transplantation with shunt closure is theoretically the only curative approach. However, limited organ availability and adverse events under ECMO lead to high waiting-list mortality. For our patient, we decided to

surgically correct the shunt and to implant a centrally cannulated Novalung<sup>®</sup> device. Novalung<sup>®</sup> is a pumpless device with a low-resistance diffusion membrane that was first used in 2006 in end-stage PAH as a bridge to transplantation.<sup>3</sup> Compared to the peripheral veno-arterial ECMO support used first in our patient, Novalung<sup>®</sup> has several advantages. It decreases the RV afterload and improves the LV preload, whereas peripheral veno-arterial ECMO decreases the RV preload but increases the LV afterload. The Novalung<sup>®</sup> also decreases the risk of vascular injury. Finally, it facilitates rehabilitation including extubation, mobilization, and nutritional support while awaiting transplantation. The post-operative outcome in our patient was finally favorable, with good RV function adaptation, under specific medical therapy. Novalung<sup>®</sup> support could be discontinued rapidly after surgery.

### **Teaching-point**

This unusual case-report illustrates how a pumpless extracorporeal lung assist device can be used off-label as a bridge to post-surgical-repair recovery and targeted specific drug therapy in patients with PAH-CHD.

### **References**

1. Hjortshoj CMS, Kempny A, Jensen AS, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38:2060-2067.
2. Hascoet S, Fournier E, Jais X, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017.
3. Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:719-723.

## Legends

**Table 1** Pre- and post-operative clinical, echocardiographic and hemodynamic parameters.

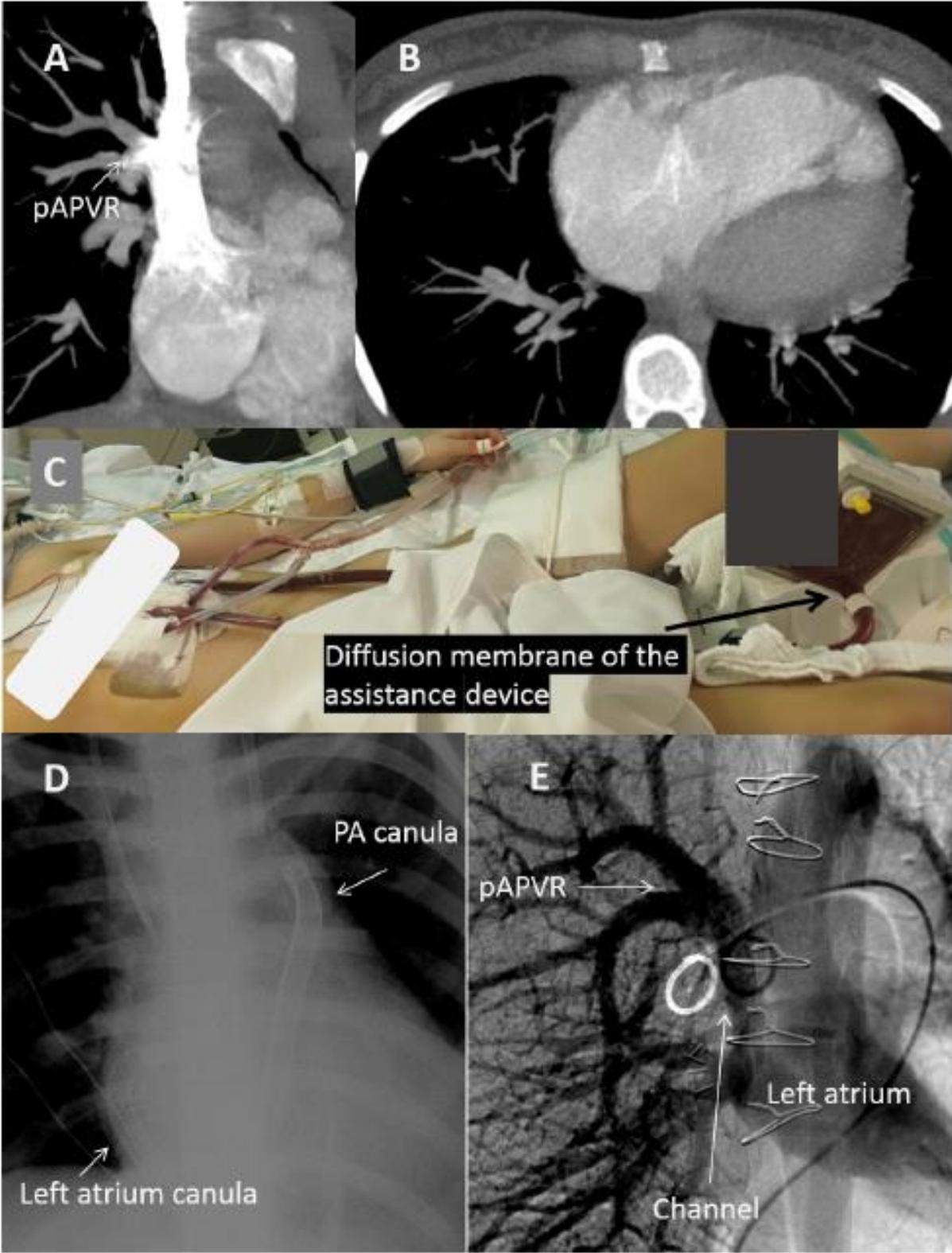
Abbreviations: PAP: pulmonary artery pressure; s: systolic; m: mean; d: diastolic; PW: pulmonary wedge; RA: right atrium; WU: Wood unit; PVR: pulmonary vascular resistance; subcut.: subcutaneous).

**Figure 1** A-B) preoperative cardiac tomography; C-D) Centrally cannulated Novalung<sup>®</sup> device; E) Control angiogram of the surgical CHD repair.

**Video 1.** Echocardiography at admission

**Video 2.** Echocardiography at discharge and control angiogram of the surgical CHD repair at 4 months.

	Baseline		4 months	8 months	1 year	2 years	3 years
Weight / height	41kg - 1.53m		39kg - 1.53m	44kg - 1.53m	44kg - 1.53m	44kg - 1.53m	48kg - 1.54 m
WHO functional class	4		2	3	2	2	2
6 min. walking test (meters)	120		488	510	510	533	542
Pro-Brain Natriuretic Peptide (ng/l)	140000		366	414	215	360	276
TAPSE (mm)	14		10		17	16	
Pericardial effusion	yes		no		no	no	
TR	3/4		2/4		1-2/4	1-2/4	
RA area (cm <sup>2</sup> )	23		13			16	
Therapy	None	O <sub>2</sub> + NO	subcut. treprostinil, 25 ng/kg/min sildenafil 20 mg x 3 mg/j bosentan 62.5 mg x 2/j	subcut. treprostinil, 25 ng/kg/min sildenafil 20 mg x 3 mg/j bosentan 62.5 mg x 2/j	subcut treprostinil 40 ng/kg/min sildenafil 20 mg x 3 mg/j bosentan 62.5 mg x 2/j	subcut treprostinil 40 ng/kg/min tadalafil 40 mg/j bosentan 125mg x 2/j	subcut treprostinil 40 ng/kg/min tadalafil 40 mg/j bosentan 125 mg x 2/j
PA Pressure (s/d/m; mmHg)	101/44/62	86/51/64	46/16/32	50/23/34	51/20/35	55/18/39	52/23/38
PW pressure (mmHg)	5	11	6	9	7	11	8
Aorta pressure (s/d/m; mmHg)	93/47/62	116/85/100	103/64/75	105/59/74	113/70/84	112/69/83	107/66/83
RA pressure (mmHg)	11		2	4	3	7	6
Op/Qs	1.7		1	1	1	1	1
Qp (l/min/m <sup>2</sup> )	2.7		3.5	3.7	4.0	4.2	3.9
PVR (WU.m <sup>2</sup> )	21.1		7.5	6.7	7.0	6.7	7.7



**ARTICLE EN COURS DE PUBLICATION INTEGRE DANS LA THESE  
PRESENTEE**

**Article 4**

**Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension with  
Congenital Heart Disease: Impact of Current Therapeutic Approach Including a High-  
Priority Allocation Programme on Outcomes**

**Hascoët S**, Pontailler M, Le Pavec J, Savale L, Mercier O, Fabre D, Mussot S, Simonneau G,  
Jais X, Feuillet S, Stephan F, Cohen S, Bonnet D, Humbert M, Dartevelle P, Fadel E

Refus à *European Heart Journal*, soumis à *Journal of Heart and Lung Transplantation*

Travail préliminaire présenté en poster commenté au congrès International Society of Heart  
and Lung Transplantation – Nice - Avril 2018

Outcome of heart-lung or double-lung transplantation in pulmonary hypertension secondary  
to congenital heart diseases, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*,37,4, S241,2018

### Outcome of Heart-Lung or Double-Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Diseases

*S. Hascoet,<sup>1</sup> M. Pontailleur,<sup>2</sup> O. Mercier,<sup>2</sup> D. Fabre,<sup>2</sup> S. Mussot,<sup>2</sup>*

*M. Humbert,<sup>3</sup> G. Simonneau,<sup>3</sup> X. Jais,<sup>3</sup> O. Sitbon,<sup>3</sup> E. Fadel.<sup>2</sup>* <sup>1</sup>Congenital Heart Diseases, Hopital Marie lannelongue, Plessis-Robinson, France;

<sup>2</sup>Thoracic surgery, Hopital Marie lannelongue, Plessis-Robinson, France;

<sup>3</sup>Pulmonary Hypertension, Hopital Kremlin Bicetre, Kremlin-Bicetre, France.

**Purpose:** Heart and lung transplantation or double lung transplantation with shunt closure is a curative option for patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) secondary to congenital heart diseases (CHD). Its benefit remains controversial given the low evolution of the disease. We aim to investigate outcome of patients with CHD and PAH listed for transplantation.

**Methods:** We investigated outcomes of 73 patients with PAH-CHD listed for transplantation in a single center. We compared data of patients with versus without transplantation after listing. We also assess outcome of patients being transplanted.

**Results:** Patients had Eisenmenger syndrome in 57 cases (78.1%) and PAH persisting post corrective surgery in 16 cases (21.9%). A WHO-functional class 4 was reported in 45 cases (61.5%). Age at listing was 33.4 years old [25.5-42.1]. Transplantation was performed in 50 cases (68.5%) at a median delay of 3.5 months [0.3-14.3]. Heart and Lung Transplantation (HLT) was performed in 44 cases and Double Lung Transplantation (DLT) in 6. DLT was performed in 4 patients with PAH persisting post corrective surgery (atrial septal defect and ventricular septal defect, ventricular septal defect, persistent ductus arteriosus and transposition of the great arteries). A "hybrid approach" with DLT was performed in 2 patients with atrial septal defect and Eisenmenger syndrome. The Ostium Secundum atrial septal defect was closed percutaneously few months after the DLT. Death occurred in 22 cases (30.1%). Cumulative incidences of death on waiting list were 16.2%, 26.9% and 31.5% at 1, 3 and 12 months. Cumulative incidence of death was higher in patients with right ventricle failure, right atrial pressure  $\geq 9$  mmHg and in patients without PAH specific drug therapy ( $p < 0.002$ ,  $p = 0.03$  and  $p = 0.0003$ ). After transplantation, 23 patients died (46%). Cumulative incidence of death was 26.1%, 35.4% and 53.1% at 3, 12 and 120 months after transplantation. Cumulative incidence of death with delay since listing as time scale was 14.0%, 26.4% and 42.6% at 3, 12 and 60 months in patients with transplantation compared to 52.2%, 73.9% and 91.3% in patients without transplantation ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Transplantation in patients with PAH-CHD is at high risk. Nevertheless, in selected patients with end-stage PAH-SDT, outcome of transplanted patients seems better.

Deuxième travail préliminaire devant être présenté en poster au congrès International Society of Heart and Lung Transplantation – Montréal - Avril 2020 (annulé à la suite de la crise sanitaire COVID).

Outcome of Heart-Lung and Double Lung Transplantation in Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease is Related to the Complexity of the Defects, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*,39,4, S510,2020

(1316)

**Outcome of Heart-Lung and Double Lung Transplantation in Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease is Related to the Complexity of the Defects**

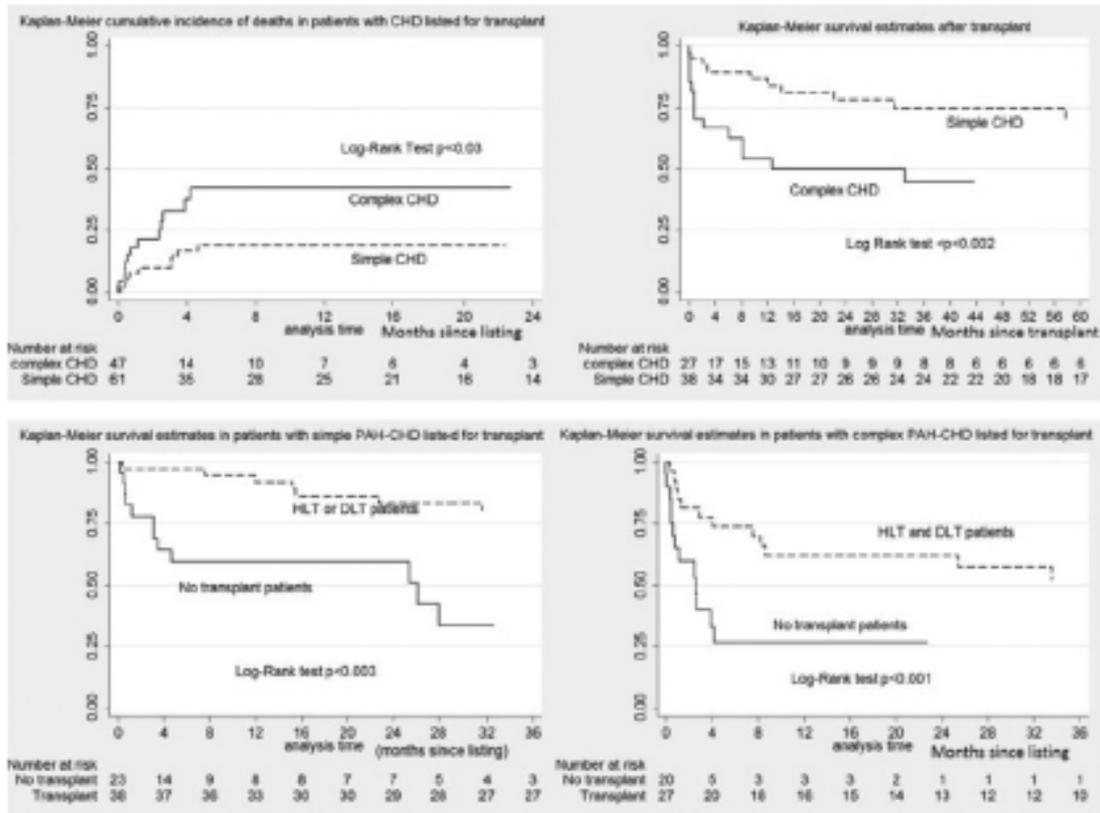
*S. Hascoet,<sup>1</sup> J. Le Pavec,<sup>2</sup> A. De Lemos,<sup>3</sup> M. Pontallier,<sup>4</sup> L. Savale,<sup>5</sup> O. Mercier,<sup>2</sup> S. Mussot,<sup>2</sup> S. Feuillet,<sup>2</sup> F. Stephan,<sup>6</sup> M. Humbert,<sup>5</sup> D. Bonnet,<sup>4</sup> and E. Fadel.<sup>2</sup>* <sup>1</sup>Congenital Heart Diseases, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France; <sup>2</sup>Thoracic Surgery, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France; <sup>3</sup>Clinical Research Unit, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France; <sup>4</sup>Congenital Heart Diseases, Hopital Necker, Paris, France; <sup>5</sup>Pneumology, Hopital Bicetre, Kremlin-Bicetre, France; and the <sup>6</sup>Intensive Care Unit, Hopital Marie Lannelongue, Plessis-Robinson, France.

**Purpose:** Heart and lung transplantation (HLT) or double lung transplantation (DLT) with shunt closure is an end-stage therapeutic option in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart diseases (CHD). Its benefit remains controversial

**Methods:** We retrospectively investigated outcomes of 108 patients with PAH-CHD listed for transplantation over 32 years and assessed the impact of defects complexity.

**Results:** Complex defects (n=47; 43.5%) included CHD with single ventricle physiology, n=13; mixed defects, n=15; great vessels transposition, n=7. Patients had Eisenmenger syndrome in 81 cases (75.0%) and PAH persisting post corrective surgery in 27 cases (25.0%). Age at listing was 34.0 years [23.4-42.3] with 61 patients (56.5%) in WHO status 4. Before being transplanted, 27 patients (25.0%) died at a median delay of 2.4 months [0.5-4.2]. Cumulative incidences of death on waiting list was higher in patients with complex CHD compared to patients with simple CHD (17.1%, and 41.4% versus 7.3 and 18.9% at 1 and 12 months, Log-Rank p<0.03). HLT and DLT were performed in 65 cases (60.2%) at a median delay of 3.2 months after listing [0.2-14.3] (HLT, n=49; 75.4%; DLT with percutaneous shunt closure, n=6; 5.6%; DLT, n=10; 19.0%). Following transplant, survival was higher in patients with simple CHD compared to patients with complex CHD (83.8% and 70.6% versus 50.1% and 44.5% at 1 and 5 years respectively, Log-Rank test p<0.002). Considering the whole population, being transplanted was associated with a better outcome in patients with simple defects and in patients with complex CHD (Log-Rank test p<0.003 and p<0.0001 respectively).

**Conclusion:** In selected patients with PAH-CHD listed for transplant, complex defects are associated with higher mortality both before and after transplant. Outcome of transplanted patients is significantly better even in patients with complex CHD.



## Manuscrit soumis à Journal of Heart and Lung Transplantation

## Journal of Heart and Lung Transplantation

## Lung and heart Lung and heart-lung transplantation for pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease: impact of current therapeutic approach including a high-priority allocation program on outcomes

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Clinical Science
Keywords:	Eisenmenger syndrome; pulmonary hypertension; heart-lung transplantation; double-lung transplantation; congenital heart disease
Corresponding Author:	Sébastien Hascoet, M.D. Hopital Marie Lannelongue Plessis-Robinson, FRANCE
First Author:	Sébastien Hascoet, M.D.
Order of Authors:	Sébastien Hascoet, M.D. Margaux Pontailier Jérôme Le Pavec Laurent Savale Olaf Mercier Dominique Fabre Sacha Mussot Gerald Simonneau Xavier Jais Severine Feuillet Francois Stephan Sarah Cohen Damien Bonnet Marc Humbert Philippe Darteville Elie Fadel
Abstract:	<p><b>BACKGROUND</b></p> <p>Patients with end-stage pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease (CHD) had limited access to heart-lung transplantation (HLT<sub>x</sub>) or double-lung transplantation (DLT<sub>x</sub>). We aimed to assess the effects of a high-priority allocation programme (HPAP) established in France in 2007.</p> <p><b>METHODS</b></p> <p>We conducted a retrospective study to compare waiting-list and post-transplantation outcomes before versus after implementation of the HPAP.</p> <p><b>RESULTS</b></p> <p>We included 67 consecutive patients with PAH-CHD listed for HLT<sub>x</sub> or DLT<sub>x</sub> in a single centre, from 1997 to 2016 (HPAP period, n=38, 56.7%). Mean age at listing was 33.2±10.5 years. Transplantation was performed in 38 patients (56.7%; HLT<sub>x</sub>, n=28 and DLT<sub>x</sub>, n=10). HPAP listing was associated with a higher incidence of transplantation (sdHR=4.1 [2.2-7.5], p&lt;0.001). At one month, the incidences of</p>

Powered by Editorial Manager® and Prodxion Manager® from Aries Systems Corporation

transplantation were 3.5% for the pre-HPAP period, 4.8% for patients on the regular list during the HPAP period, and 41.2% for patients listed under the HPAP ( $p<0.001$ ). The incidence of death before transplantation was lower in patients listed during the HPAP period (at 1 month, 7.4% in patients on the HPAP list, 4.9% in patients on the regular list during the HPAP period, and 24.6% during the pre-HPAP period;  $p=0.0001$ ). Overall survival was higher in patients listed during the HPAP period (84.2% and 61.2% at 1 and 10 years versus 36.8% and 22.1%,  $p=0.0001$ ).

#### CONCLUSIONS

Implementation of a HPAP in the management of patients with end-stage PAH-CHD was associated with an increased incidence of transplantation, decreased waiting list mortality, and improved early and long-term outcomes.

1 **Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension with**  
 2 **Congenital Heart Disease: Impact of Current Therapeutic Approach Including a High-**  
 3 **Priority Allocation Programme on Outcomes**

4

5 Sébastien Hascoët, MD, PhD-student, <sup>a\*</sup> Margaux Pontailier, MD, PhD, <sup>b,c</sup> Jérôme Le Pavec,  
 6 MD, PhD, <sup>b</sup> Laurent Savale, MD, PhD, <sup>d</sup> Olaf Mercier, MD, PhD, <sup>b</sup> Dominique Fabre, MD,  
 7 PhD, <sup>b</sup> Sacha Mussot, MD, <sup>b</sup> Gérald Simonneau, MD, PhD, <sup>d</sup> Xavier Jais, MD, PhD, <sup>d</sup> Séverine  
 8 Feuillet, MD, <sup>b</sup> Francois Stephan, MD, PhD, <sup>b</sup> Sarah Cohen, MD, PhD, <sup>a</sup> Damien Bonnet,  
 9 MD, PhD, <sup>c</sup> Marc Humbert, MD, PhD, <sup>c</sup> Philippe Dartevelle; MD, PhD, <sup>b</sup> Elie Fadel, MD,  
 10 PhD, <sup>b</sup>

11

12 <sup>a</sup> Department of congenital heart diseases, centre de référence Malformations Cardiaques  
 13 Congénitales Complexes M3C, hôpital Marie Lannelongue, groupe hospitalier Paris-Saint  
 14 Joseph, Plessis-Robinson, France; UMR-S 999, Inserm; Faculté de Médecine Paris-Sud,  
 15 Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, France

16 <sup>b</sup> Department of thoracic and vascular surgery, centre de référence de l'Hypertension  
 17 Artérielle Pulmonaire Sévère, hôpital Marie Lannelongue, groupe hospitalier Paris-Saint  
 18 Joseph, Plessis-Robinson, France; Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris Sud,  
 19 Université Paris-Saclay, France ; UMR-S 999, Inserm, Hôpital Marie Lannelongue,  
 20 Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, France

21 <sup>c</sup> Department of congenital heart diseases, Centre de référence Malformations Cardiaques  
 22 Congénitales Complexes M3C, centre de compétence de l'Hypertension Artérielle  
 23 Pulmonaire Sévère, hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Assistance Publique des  
 24 Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Paris, France

1 <sup>d</sup>Department of pulmonology, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère,  
2 DHU Thorax Innovation, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France ; UMR-S 999, Inserm,  
3 Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, France  
4  
5 Corresponding author:  
6 Sebastien Hascoet  
7 Department of congenital heart diseases, Hôpital Marie-Lannelongue,  
8 133 Avenue de la Résistance, Le Plessis Robinson, France  
9 Tel: +33 140 942 800  
10 Fax :+33140 948 718  
11 E-mail: [s.hascoet@hml.fr](mailto:s.hascoet@hml.fr)

1 **Keywords:** Eisenmenger syndrome; pulmonary hypertension; heart-lung transplantation;  
2 double-lung transplantation; congenital heart disease; outcome

3

4 **One-sentence summary:** A high-priority allocation programme has substantially improved  
5 access to transplantation and survival in adults with pulmonary arterial hypertension and  
6 congenital heart disease.

## 1 INTRODUCTION

2 Adults with pulmonary arterial hypertension (PAH) and unrepaired congenital heart  
3 disease (CHD), most notably Eisenmenger syndrome (ES), have better outcomes compared to  
4 patients with idiopathic PAH.<sup>1</sup> However, about 50% of patients with PAH-CHD die before  
5 the age of 35.<sup>2-5</sup> Changes in therapeutic strategies and specialized follow-up have nevertheless  
6 increased the life expectancy of these patients.<sup>6</sup> PAH-specific drug therapies (PAH-SDT)  
7 improve functional status and are associated with later listing for transplantation and reduced  
8 10-year mortality.<sup>2, 3, 5, 7-10</sup> However, the effects of PAH-SDT are limited and decrease over  
9 time in patients with PAH-CHD.<sup>5</sup> Heart-lung transplantation (HLTx), or double-lung  
10 transplantation (DLTx) with shunt closure is the only curative approach.<sup>11</sup> The appropriate  
11 timing of transplantation in patients with PAH-CHD remains a matter of debate.<sup>11-13</sup> High  
12 early post-transplantation mortality has been reported in patients with PAH-CHD. Thus, 5-  
13 year survival after HLTx was about 30%-40% and was comparable to 5-year survival in  
14 patients with ES.<sup>2, 11, 14-16</sup> Importantly, predicting the onset of heart failure in these patients is  
15 challenging. Heart failure is associated with a rapid deterioration in clinical status. Few  
16 options are available to support the heart. In particular, extra-corporeal life support (ECLS) is  
17 usually not recommended, since it increases the risk of perioperative bleeding.<sup>12</sup>

18 Furthermore, the organ pool is particularly limited due to morphological and  
19 immunological factors, reducing access to transplantation for patients with PAH-CHD.<sup>17, 18</sup> A  
20 national high-priority allocation programme (HPAP) for heart and lung transplantation was  
21 implemented in France in 2007 to ensure that available organs go to those most at risk. A  
22 retrospective before-after study indicates that the HPAP has substantially improved survival  
23 of patients with PAH.<sup>19</sup>

24 In the present study, we assessed potential associations of the HPAP with survival of  
25 patients with PAH-CHD listed for transplantation.

## 2 METHODS

3

### 4 Design

5 We conducted a retrospective before-after study to assess potential associations between  
6 implementation of the HPAP and outcomes while on the waiting list and after transplantation  
7 in patients with PAH-CHD. We included consecutive patients with PAH-CHD listed for  
8 HLTx or DLTx at a single tertiary centre between 1997 and 2016, that is, 10 years before and  
9 10 years after implementation of the HPAP. The study centre was the Marie Lannelongue  
10 Hospital, which is a referral centre for the surgical treatment of PAH and for the management  
11 of complex CHD (M3C network). All transplantations were performed at the Marie  
12 Lannelongue Hospital.

13 All patient data were collected prospectively by the transplantation team and entered  
14 into a database, which was reported to the French Data Protection Authority (CNIL  
15 #1154338, April 27, 2006). The study was conducted in compliance with the Declaration of  
16 Helsinki and was approved by our institutional review board (#CCML 2016-012), which  
17 waived the need for informed consent in compliance with French legislation on retrospective  
18 studies.

19

### 20 Patients

21 From 1997 to December 2016, 67 patients with end-stage PAH and CHD were listed for  
22 HLTx or DLTx. The diagnosis of CHD was based on echocardiography and/or cardiac  
23 catheterisation data in all patients. PAH was confirmed in each patient by standardised cardiac  
24 catheterisation,<sup>5</sup> which was not routinely repeated at the time of listing. PAH was defined as a  
25 mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mmHg at rest combined with a pulmonary

1 vascular resistance above 3 Wood units.<sup>20</sup> Selection for listing was based on an assessment of  
2 each individual patient during a multidisciplinary discussion that focused on functional class  
3 and other heart failure parameters.<sup>21</sup> In 2007, patients became eligible for HPAP listing if they  
4 had experienced an event that remained immediately life threatening despite optimal intensive  
5 care and if they had none of the contraindications to transplantation given in international  
6 recommendations.<sup>19, 22</sup>

7 The patients were classified according to the Nice classification.<sup>20, 23</sup> We included  
8 patients with ES, a prevalent systemic-to-pulmonary shunt, PAH and a history of surgery to  
9 correct or palliate a congenital heart defect, or segmental PH (e.g., pulmonary atresia with  
10 ventricular septal defect). The CHDs were classified as simple (e.g., single pre- or post-  
11 tricuspid shunt) or complex.<sup>17, 18</sup>

12 Follow-up information was entered into the study database during outpatient clinic  
13 visits and readmissions. For the outcome analysis, follow-up of surviving patients was  
14 censored on 31 December 2019.

15

#### 16 **Statistical analysis**

17 The data are described as means  $\pm$ SD for normally distributed variables, median (range)  
18 [interquartile range] for skewed continuous variables, and number (%) for categorical  
19 variables. To assess the effect of the HPAP, we compared the outcomes of patients listed  
20 before versus after 2007, when the HPAP was introduced. The patients were divided into  
21 three groups: patients listed between 1997 and 2006 (pre-HPAP group), patients listed  
22 between 2007 and 2016 on the HPAP (HPAP+ group), and patients listed between 2007 and  
23 2016 on the regular list (HPAP- group). Outcomes in each of the two later groups were  
24 compared to those in the pre-HPAP group. For bivariate analyses, and except for time-to-  
25 event outcomes, categorical variables were compared with Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact

1 test. Comparisons of continuous variables relied on Student's *t*-test for independent samples if  
2 its normality assumptions were satisfied (Shapiro-Wilk test) and on the Welch *t*-test (if  
3 variances were heterogeneous) or the Mann-Whitney U test otherwise.

4 First, baseline data were described in the overall population and in each of the three  
5 groups. Baseline data and donor data were described for the patients who underwent  
6 transplantation during the study period. Baseline variables associated with the incidence of  
7 transplantation were analysed using the Fine and Gray regression model, with death without  
8 transplantation and being removed from the waiting list as competing risks.<sup>24</sup>

9 Kaplan-Meier survival curves with time since listing were plotted using months as the  
10 time scale. In transplanted patients, Kaplan-Meier survival curves with time since  
11 transplantation were plotted using years as time scale. Differences in survival according to  
12 period of listing were assessed using the Log-rank test.

13 All reported *p* values are two-sided. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically  
14 significant. Risk estimations are reported with their 95% confidence intervals (95% CIs).  
15 Statistical analyses were performed using Stata<sup>®</sup> 11.2 software (StataCorp, College Station,  
16 TX) and R software v3.6.1.

17

## 18 RESULTS

19

### 20 Patient demographics

21 From 1997 to 2016, 67 patients with PAH-CHD were registered on the lung  
22 transplantation waiting list. Follow-up was 262.6 patient-years. There were 29 (43.3%)  
23 patients in the pre-HPAP group, 17 (25.4%) in the HPAP+ group, and 21 (31.3%) in the  
24 HPAP- group. Fifty-two (77.6%) patients had ES, 15 (22.4%) had no intra-cardiac shunt  
25 (either surgically closed or absent), and 25 (37.3%) had complex CHD.

1 Table 1 reports the main patient features at listing. Eight (11.9%) patients were listed  
2 before the age of 18. The primary reasons for listing were disease worsening despite medical  
3 therapy (n=33, 49.3%), heart failure (n=31, 46.3%), severe haemoptysis (n=1, 1.5%), chronic  
4 respiratory failure (n=1, 1.5%), and acute pulmonary artery dissection (n=1, 1.5%). Other  
5 adverse events occurred in 24 (35.8%) patients (supra-ventricular rhythm disturbance, n=9;  
6 syncope, n=6; mild-moderate haemoptysis, n=6; angina, n=2; pulmonary in-situ thrombosis,  
7 n=2; aortic regurgitation, n=1; and bronchial compression, n=1).

8

### 9 **Waitlist outcomes**

10 Figure 1 shows the patient outcomes. Transplantations were performed in 38 patients  
11 (56.7%) after a median waitlist time of 9.3 months [1.0-21.0] (0.0-49.3). HLTx (n=28/38,  
12 73.7%) was performed far more often than DLTx (n=10/38, 26.3%). Five (13.2%) patients  
13 were transplanted before the age of 18. Transplantations were performed via median  
14 sternotomy (n=20, 52.6%), Clamshell incision (n=13, 34.2%), or double anterolateral  
15 thoracotomy (n=5, 13.2%). DLTx with percutaneous shunt closure was performed in 4  
16 (10.5%) patients, with a median time between the two procedures of 5.2 months.

17 Table 3 reports the perioperative data. Postoperative ECLS support was required in 12  
18 (31.6%) patients for a median of 5 days in survivors (range 2-11 days). Median postoperative  
19 inotropic support was 4 days in survivors (range 1-23 days). Median postoperative intubation  
20 duration in survivors was 7 days (range 1-82 days). Median ICU stay was 16 days (range 3–  
21 88 days) and median postoperative hospital stay was 39 days (range 14-132 days) in  
22 survivors.

23

### 24 **Incidence of transplantation**

1            During the HPAP period, HPAP listing was associated with a trend toward a shorter  
2 time to transplantation (Table 2). Of the 17 HPAP+ patients, 7 (41.2%) were transplanted  
3 within 21 days after listing. HPAP listing was associated with a significantly higher incidence  
4 of transplantation, with a subdistribution hazard-ratio (sdHR) of 4.1 [2.2-7.5] ( $p<0.001$ )  
5 compared to regular listing during both periods. The difference was most marked between the  
6 HPAP+ group and the pre-HPAP group (sdHR, 6.5 [2.9-14.6];  $p<0.001$ ). The HPAP- group  
7 had a higher incidence of transplantation compared to the pre-HPAP group (sdHR, 2.6 [1.1-  
8 6.1];  $p=0.027$ ) Finally, the HPAP+ group had a significantly higher incidence of  
9 transplantation compared to the HPAP- group (sdHR, 2.5 [1.2-5.0];  $p=0.011$ ). At one month,  
10 the cumulative incidence of transplantation was 3.5% [0.0-10.2] in the pre-HPAP group, 4.8%  
11 [0.0-14.1] in the HPAP- group, and 41.2% [16.8-65.6] in the HPAP+ group. The  
12 corresponding figures at 1 year were 13.8% [0.8-26.8], 33.3% [12.5-54.2], and 58.8% [34.1-  
13 83.5], respectively (Gray test,  $p<0.001$ ) (Figure 2). No other baseline variables were  
14 significantly associated with the incidence of transplantation.

15

#### 16 **Waitlist mortality**

17            Mortality while on the waitlist was 14.4%, 21.9%, and 34.2% at 1, 3, and 12 months,  
18 respectively. The incidence of waiting list death was lower in patients listed in the HPAP  
19 period (at 1 and 12 months, 7.4% and 7.4% in the HPAP+ group, 4.9% and 10.6% in the  
20 HPAP- group, and 24.6% and 60.1% in the pre-HPAP group, respectively; Log-rank test  
21  $p=0.0001$ , Error! Reference source not found. A). Mortality was not significantly different  
22 between the HPAP+ and HPAP- groups (Log-rank test  $p=0.9$ ). Median waiting list survival in  
23 patients listed before versus after HPAP implementation was 0.3 and 6.2 years, respectively.

**1 Early mortality post-transplantation**

2 In-hospital post-transplantation mortality occurred in 6 patients (15.8%), all within 100  
3 days post-transplantation, with no significant difference before vs. after HPAP  
4 implementation (22.2% and 13.8%, respectively;  $p=0.6$ ). HPAP allocation was not associated  
5 with a higher risk of early post-transplantation mortality (12.5% versus 15.4%,  $p=0.6$ ).

6

**7 Long-term post-transplantation outcomes**

8 Following transplantation, survival was 79.0%, 67.4%, and 67.4% at 1, 5, and 10  
9 years, respectively, with a median survival of 11.2 years. Survival was not significantly  
10 different among the HPAP+, HPAP-, and pre-HPAP groups (Log-rank test  $p=0.7$ , **Error!**  
11 **Reference source not found. B).**

12 In the 32 patients alive 100 days post-transplantation, survival was 93.8%, 80.1%, and  
13 80.1% at 1, 5, and 10 years, respectively, with a median conditional survival of 14.2 years.  
14 Survival conditional on survival 100 days post-transplantation was not significantly different  
15 among the HPAP+, HPAP-, and pre-HPAP groups (Log-rank test  $p=0.5$ , **Error! Reference**  
16 **source not found. C).**

17 Overall survival was higher in patients listed during the HPAP period when calculated  
18 from the day of listing (84.2%, 65.9%, and 61.2% at 1, 5, and 10 years versus 36.8%, 22.1%,  
19 and 22.1% during the pre-HPAP period, Logrank test  $p=0.0001$ , **Error! Reference source not**  
20 **found. D).** Overall survival calculated from the day of listing was not significantly different  
21 between the HPAP+ and HPAP- group (Logrank test,  $p=0.6$ ).

1 **DISCUSSION**

2

3 In this retrospective study including 67 patients with PAH-CHD listed for HLTx or  
4 DLTx over a 20-year period in a single tertiary specialised centre, implementation of a  
5 national HPAP greatly improved both the incidence of transplantation and survival.

6 The number of transplantations in patients with ES has declined over the years across  
7 the world.<sup>17, 25, 26</sup> In a large multicentre international cohort study including 1098 patients with  
8 ES, 278 (25.3%) patients died, while only 6 (0.5%) underwent HLTx or DLTx over a median  
9 follow-up of 3.1 years.<sup>18</sup> In our study of patients with PAH-CHD, before implementation of  
10 the HPAP, the incidence of transplantation was low and waiting list mortality was high. After  
11 HPAP implementation, the incidence of transplantation increased substantially. Thus, the  
12 HPAP was effective in improving access to transplantation.

13 Waiting list mortality was significantly lower after implementation of the HPAP and  
14 was also lower than previously reported.<sup>27, 28</sup> Other factors that may have contributed to  
15 decrease mortality are improved timing of patient listing, better selection of eligible patients,  
16 the shorter time to transplantation and absence of increased peri-operative mortality in the  
17 HPAP+ group. The strategy for deciding when to list has evolved in recent years. Listing is  
18 indicated before the onset of kidney and/or liver failure. In our cohort, plasma total bilirubin  
19 and haematocrit were higher at listing in the pre-HPAP period. In addition, new supportive  
20 treatments are available for use before transplantation. PAH-SDTs were prescribed in our  
21 cohort starting in 1999 but became increasingly widely used, with 41.4% of patients receiving  
22 these drugs before HPAP implementation versus 81.6% afterwards. As observed in many  
23 large cohort studies, PAH-SDTs may have contributed to increase survival in our patients.<sup>2, 3, 8</sup>  
24 PAH-SDTs may delay the need for transplantation in patients with unstable ES<sup>10</sup> or improve  
25 organ failures, thereby eliminating contraindications to listing. During the HPAP period, 3

1 (7.9%) of our patients with severe decompensated heart failure were stabilised by ECLS  
2 support prior to transplantation (n=2) or targeted medical therapy (n=1).<sup>29</sup>

3       The time to transplantation was shorter in the HPAP+ group than in the HPAP- and pre-  
4 HPAP groups. In addition to HPAP, the greater use of DLTx may have contributed to shorten  
5 the time to transplantation, since double-lung transplants are far more available than heart-  
6 lung transplants. The shift towards DLTx is in line with suggestions that PAH-CHD may be  
7 treatable by DLTx and cardiac repair provided the cardiac abnormalities are relatively simple  
8 and the function of both ventricles is preserved.<sup>15, 21, 30, 31, 32, 33</sup> In our cohort, DLTx accounted  
9 for 11.1% of transplantations before HPAP implementation compared to 31.0% afterwards.  
10 The indications of DLTx were extended to patients with an absent or closed shunt and to  
11 those with atrial septal defects eligible for percutaneous closure. The morphological  
12 parameters must be suitable for DLTx, with limited heart dilation. In a period of organ  
13 scarcity, DLTx combined with percutaneous shunt repair may be an excellent alternative to  
14 HLTx in selected cases. In addition, transplantation of a single organ provides better early and  
15 long-term outcomes compared to multi-organ transplantation.<sup>21, 25, 26, 34, 35</sup>

16       Peri-operative mortality decreased to 13.8% after HPAP implementation versus 22.2%  
17 in the earlier period. This decrease is ascribable to multiple factors including improvements in  
18 peri-transplantation management, which requires the complementary skills of surgeons,  
19 anaesthesiologists, pulmonologists, and intensivists. Haemostasis control during  
20 transplantation is challenging, especially with HLTx, during which access to the posterior  
21 mediastinum can be very difficult.<sup>14</sup> Reintervention for bleeding control was required in 1 of  
22 three patients. Post-operative supportive therapies have evolved markedly over the last two  
23 decades. Post-operative ECLS is more often used to facilitate heart function recovery.  
24 Importantly, transplantation in patients in the HPAP+ group was not associated with higher  
25 peri-operative mortality.

1 Long-term survival of HLTx recipients has improved throughout the world. The median  
2 survival for HLTx has increased to 6.5 years in the most recent era; much of this mortality  
3 occurs early after transplantation, with median survival, conditional on survival to 1 year after  
4 transplant, at 12.8 years in the international registry.<sup>25</sup> Survival rates in our transplant  
5 recipients were 79.0%, 67.4%, and 67.4% at 1, 5 and 10 years, respectively, with a median  
6 survival of 11.2 years. A 2019 study from the United States found a 64.3% 5-year survival  
7 rate after HLTx in adults with PAH-CHD.<sup>34</sup> A 2020 study of patients with ES managed in  
8 specialised centres in Scandinavia showed 1-, 5-, and 10-year survival rates of 84.1%, 69.7%,  
9 and 55.8%, respectively.<sup>17</sup> Importantly, in our cohort, long-term survival conditional on  
10 survival at 100 days post-transplantation was not different between patients listed before and  
11 during HPAP implementation. Survival in our cohort was higher than those reported in the  
12 adults who underwent primary DLTx in the most recent era (2010–2017; n = 29,872 ; median  
13 survival = 6.7 years).<sup>25</sup> Patients with PAH-CHD are generally young, as illustrated in our  
14 cohort by the mean age of 33.2 years at listing. Mean age at listing was not significantly  
15 different before and during HPAP implementation. In registry studies, mean age at DLTx and  
16 HLTx was 56 years and 54 years, respectively, with comorbidities in up to 45% of patients.<sup>16,</sup>  
17 <sup>36</sup> The lower comorbidity burden among younger patients contributes to the better long-term  
18 outcomes. Better long-term outcomes in transplanted PAH-CHD compared to patients  
19 without CHD encourage to prioritize graft allocation for these patients.

20 Our study has several limitations. First, the decrease in mortality may be ascribable not  
21 only to the HPAP but also to other changes in the management of patients with PAH-CHD.  
22 The approach to these patients has become more active in recent years. Furthermore, the  
23 accumulation of experience over time contributes to improve outcomes. We kept the study  
24 period relatively short to limit bias due to improvements in overall management. Second, we  
25 did not analyse the outcomes of patients with PAH-CHD who were referred for listing but had

1 absolute contra-indication to transplantation. An analysis of the listing process and of the  
2 indications and contra-indications of transplantation would have been useful. A previous  
3 report suggested that at least a quarter of patients with PAH-CHD were considered unsuitable  
4 for listing, and the outcomes of these patients are unclear.<sup>30</sup> Recognised contra-indications to  
5 transplantation include previous multiple lateral thoracotomies, impaired renal and hepatic  
6 function, and multiple systemic-to-pulmonary collateral vessels.<sup>12</sup> The optimal time for  
7 transplantation listing remains difficult to determine, particularly given the considerable  
8 heterogeneity of patients with PAH-CHD in terms of clinical phenotype, anatomy, and  
9 evolution.<sup>5, 8, 12, 37</sup> The assessment of indications for HLT or DLT, transplantation feasibility,  
10 and optimal timing should be performed early, by a specialised team, before the onset of  
11 multi-organ failure.<sup>12</sup>

12

### 13 **CONCLUSION**

14 Implementation of an HPAP for patients with end-stage PAH-CHD was associated with  
15 a dramatic increase in the incidence of transplantation, decreased waiting list mortality, and  
16 improved early and long-term outcomes.

17

### 18 **Acknowledgements**

19 We thank Stéphane Morisset, Antoinette Wolfe and Alexandra Delemos for their  
20 contribution to this work.

### 21 **Funding sources**

22 None

### 23 **Relevant disclosures**

24 none

1 **References**

- 2 1. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the  
3 hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or  
4 Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official*  
5 *publication of the International Society for Heart Transplantation* 1996;**15**(1 Pt 1):100-  
6 5.
- 7 2. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis  
8 MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced  
9 therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;**121**(1):20-5.
- 10 3. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, Berger F,  
11 Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects I. Current  
12 therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register  
13 for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;**37**(18):1449-55.
- 14 4. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg M, Jensen AS,  
15 Sondergaard L, Estensen ME, Thilen U, Budts W, Mulder BJ, Blok IM, Tomkiewicz-Pajak  
16 L, Szostek K, D'Alto M, Scognamiglio G, Prokselj K, Diller GP, Dimopoulos K, Wort SJ,  
17 Gatzoulis MA. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients with Eisenmenger  
18 Syndrome: A Multicentre Study. *Circulation* 2016.
- 19 5. Hascoet S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, Laux D, Sitbon O,  
20 Lambert V, Capderou A. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under  
21 specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung*  
22 *transplantation : the official publication of the International Society for Heart*  
23 *Transplantation* 2017;**36**(4):386-398.
- 24 6. Hjortshoj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sorensen K, Nagy E, Dellborg M, Johansson  
25 B, Rudiene V, Hong G, Opatowsky AR, Budts W, Mulder BJ, Tomkiewicz-Pajak L, D'Alto M,  
26 Prokselj K, Diller GP, Dimopoulos K, Estensen ME, Holmstrom H, Turanlahti M, Thilen U,  
27 Gatzoulis MA, Sondergaard L. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger  
28 syndrome. *Eur Heart J* 2017;**38**(26):2060-2067.
- 29 7. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E,  
30 Landzberg M, Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy I. Bosentan  
31 therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind,  
32 randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**(1):48-54.
- 33 8. Hascoet S, Fournier E, Jais X, Le Gloan L, Dauphin C, Houeijeh A, Godart F, Iriart X,  
34 Richard A, Radojevic J, Amedro P, Bossier G, Souletie N, Bernard Y, Mocerri P, Bouvaist H,  
35 Mauran P, Barre E, Basquin A, Karsenty C, Bonnet D, Iserin L, Sitbon O, Petit J, Fadel E,  
36 Humbert M, Ladouceur M. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with  
37 drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch*  
38 *Cardiovasc Dis* 2017.
- 39 9. Arnott C, Strange G, Bullock A, Kirby AC, O'Donnell C, Radford DJ, Grigg LE,  
40 Celermajor DS. Pulmonary vasodilator therapy is associated with greater survival in  
41 Eisenmenger syndrome. *Heart* 2017.
- 42 10. Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K, Budts W. Advanced therapy may delay  
43 the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*  
44 2006;**27**(12):1472-7.
- 45 11. Ross HJ, Law Y, Book WM, Broberg CS, Burchill L, Cecchin F, Chen JM, Delgado D,  
46 Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, Kuvin JT, Martin CM, Murphy  
47 AM, Singh G, Spray TL, Stout KK. American Heart Association Adults With Congenital  
48 Heart Disease Committee of the Council on Clinical C, Council on Cardiovascular Disease

- 1 in the Young tCoCR, Intervention, the Council on Functional G, Translational B.  
2 Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Congenital Heart Disease: A  
3 Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*  
4 2016;**133**(8):802-20.
- 5 12. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, Eicken A, Gorenflo M, Hager A, de Haan F,  
6 Huntgeburth M, Kozlik-Feldmann RG, Miera O, Diller GP. Pulmonary hypertension in  
7 adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne  
8 Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;**272S**:79-88.
- 9 13. Lewis M, Rosenbaum M. When Should Adult Congenital Heart Disease Patients be  
10 Considered for Transplant and Deciding Which Organs to Transplant. *Progress in*  
11 *cardiovascular diseases* 2018;**61**(3-4):377-381.
- 12 14. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, Sharples LD, Satchithananda DK, Tsui SS, Large  
13 SR, Wallwork J. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-  
14 term results. *The Annals of thoracic surgery* 2001;**72**(6):1887-91.
- 15 15. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung  
16 transplantation for Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung*  
17 *transplantation : the official publication of the International Society for Heart*  
18 *Transplantation* 2002;**21**(7):731-7.
- 19 16. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F,  
20 Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI, International Society of H, Lung T. The Registry of  
21 the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-  
22 lung transplant report-2012. *The Journal of heart and lung transplantation : the official*  
23 *publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012;**31**(10):1073-86.
- 24 17. Hjortshoj CS, Gilljam T, Dellgren G, Pentikainen MO, Moller T, Jensen AS,  
25 Turanlahti M, Thilen U, Gustafsson F, Sondergaard L. Outcome after heart-lung or lung  
26 transplantation in patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2020;**106**(2):127-132.
- 27 18. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opotowsky AR, Landzberg MJ, Jensen AS,  
28 Sondergaard L, Estensen ME, Thilen U, Budts W, Mulder BJ, Blok I, Tomkiewicz-Pajak L,  
29 Szostek K, D'Alto M, Scognamiglio G, Prokselj K, Diller GP, Dimopoulos K, Wort SJ,  
30 Gatzoulis MA. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger  
31 Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation* 2017;**135**(15):1432-1440.
- 32 19. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jais X, Fabre D, O'Connell C, Montani D,  
33 Stephan F, Sitbon O, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E. Impact of High-  
34 Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary  
35 Hypertension. *The Annals of thoracic surgery* 2017;**104**(2):404-411.
- 36 20. Authors/Task Force M, Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki  
37 A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez  
38 MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA,  
39 Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Authors/Task Force M. 2015 ESC/ERS Guidelines  
40 for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the  
41 Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of  
42 Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorsed by: Association  
43 for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for  
44 Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2015.
- 45 21. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau  
46 G, Darteville P. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for  
47 pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *European*  
48 *journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for*  
49 *Cardio-thoracic Surgery* 2010;**38**(3):277-84.

- 1 22. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan  
2 MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A  
3 consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update  
4 from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and  
5 Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official  
6 publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015;**34**(1):1-15.
- 7 23. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez  
8 Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM,  
9 Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*  
10 2013;**62**(25 Suppl):D34-41.
- 11 24. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a  
12 Competing Risk *Journal of the American Statistical Association* 1999;**94**(446):496-509.
- 13 25. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, Meiser B,  
14 Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J,  
15 International Society for H, Lung T. The International Thoracic Organ Transplant  
16 Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth  
17 adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and  
18 recipient size match. *The Journal of heart and lung transplantation : the official  
19 publication of the International Society for Heart Transplantation* 2019;**38**(10):1042-  
20 1055.
- 21 26. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, Banner NR, Wort SJ, Swan L,  
22 Constantine AH, Gatzoulis MA, Diller GP, Kempny A. Heart or heart-lung transplantation  
23 for patients with congenital heart disease in England. *Heart* 2019;**105**(8):596-602.
- 24 27. Callegari G, D'Armini AM, Baiardi P, Vigano M, Fracchia C. Predictors of mortality  
25 in patients with Eisenmenger syndrome and admission to the lung transplantation  
26 waiting list. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del  
27 torace* 2004;**61**(4):199-202.
- 28 28. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Lung transplant waiting list:  
29 differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. *The  
30 Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International  
31 Society for Heart Transplantation* 1999;**18**(6):563-71.
- 32 29. Hascoet S, Boet A, Roussin R, Guihaire J, Savale L, Mercier O, Fadel E. Pumpless  
33 Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial  
34 Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return. *The Canadian journal  
35 of cardiology* 2020.
- 36 30. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S.  
37 Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung  
38 transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*  
39 2012;**143**(4):910-8.
- 40 31. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel  
41 AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung  
42 Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011.  
43 *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the  
44 International Society for Heart Transplantation* 2011;**30**(10):1104-22.
- 45 32. Olland A, Falcoz PE, Canuet M, Massard G. Should we perform bilateral-lung or  
46 heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension? *Interactive  
47 cardiovascular and thoracic surgery* 2013;**17**(1):166-70.
- 48 33. Toyama H, Saitoh K, Takei Y, Ejima Y, Kurosawa S, Yamauchi M. Two cases of  
49 bilateral lung transplantation combined with intracardiac repair and pulmonary artery

- 1 replacement: perioperative managements based on the left ventricular function. Journal  
 2 of anesthesia 2015;**29**(6):957-61.
- 3 34. Wong K, Tecson K, Cedars A. Outcomes of Multi-Organ Transplant in Adult  
 4 Patients With Congenital Heart Disease. Journal of the American Heart Association  
 5 2019;**8**(22):e014088.
- 6 35. Cohen S, Houyel L, Guillemain R, Varnous S, Jannot AS, Ladouceur M, Boudjemline  
 7 Y, Bonnet D, Iserin L. Temporal trends and changing profile of adults with congenital  
 8 heart disease undergoing heart transplantation. Eur Heart J 2016;**37**(9):783-9.
- 9 36. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI,  
 10 Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI, International Society of H, Lung T. The Registry  
 11 of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart  
 12 transplant report--2012. The Journal of heart and lung transplantation : the official  
 13 publication of the International Society for Heart Transplantation 2012;**31**(10):1052-64.
- 14 37. Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, Alonso Gonzales R, Germanakis I, Diller GP, Swan  
 15 L, Marino PS, Wort SJ, Babu-Narayan SV, Ferrari E, Gatzoulis MA, Li W, Dimopoulos K.  
 16 Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation  
 17 to outcome. Int J Cardiol 2015;**179**:455-60.

18

19

20 **Figure 1.** Flow-chart of the study population and outcomes while on the waiting list

21

22 PAH-CHD: pulmonary arterial hypertension-congenital heart disease; HLTx: heart-lung

23 transplantation; DLTx: double-lung transplantation; ASD: atrial septal defect

24 HPAP: high-priority allocation programme; preHPAP: patients listed before the HPAP

25 period; HPAP- group: patients listed during the HPAP period according to usual modalities;

26 HPAP+ group: patients listed under the HPAP

27

28

29 **Figure 2.** Cumulative incidence of transplantation according to a Fine and Gray regression

30 model, with death before transplantation and being withdrawn from listing as competing risks

31

32 HPAP: high-priority allocation programme; preHPAP: patients listed before the HPAP

33 period; HPAP- group: patients listed during the HPAP period according to usual modalities;

34 HPAP+ group: patients listed under the HPAP

2 **Figure 3.**

3 Panel A: Kaplan-Meier survival curve of patients registered on the waiting list (n=67), with  
4 time since listing (months) as the time scale. Right censoring was set at the time of  
5 transplantation (n=38), withdrawal from the list (n=5), or end of study period (n=1).

6 Panel B: Kaplan-Meier survival curve after transplantation (n=38), with time since  
7 transplantation (years) as the time scale.

8 Panel C: Kaplan-Meier survival curve of transplanted patients conditional on being alive at  
9 100 days post-transplantation (n=32), with time since transplantation (years) as the time scale

10 Panel D: Kaplan-Meier survival curve of patients registered on the waiting list (n=67), with  
11 time since listing (years) as the time scale. Right censoring was set at the time of withdrawal  
12 from the list (n=5) or end of study period (n=1). Deaths before and after transplantation were  
13 counted (intention-to-treat approach).

14

15 HPAP: high-priority allocation programme; preHPAP: patients listed before the HPAP

16 period; HPAP- group: HPAP- group: patients listed during the HPAP period according to

17 usual modalities; HPAP+ group: patients listed under the HPAP

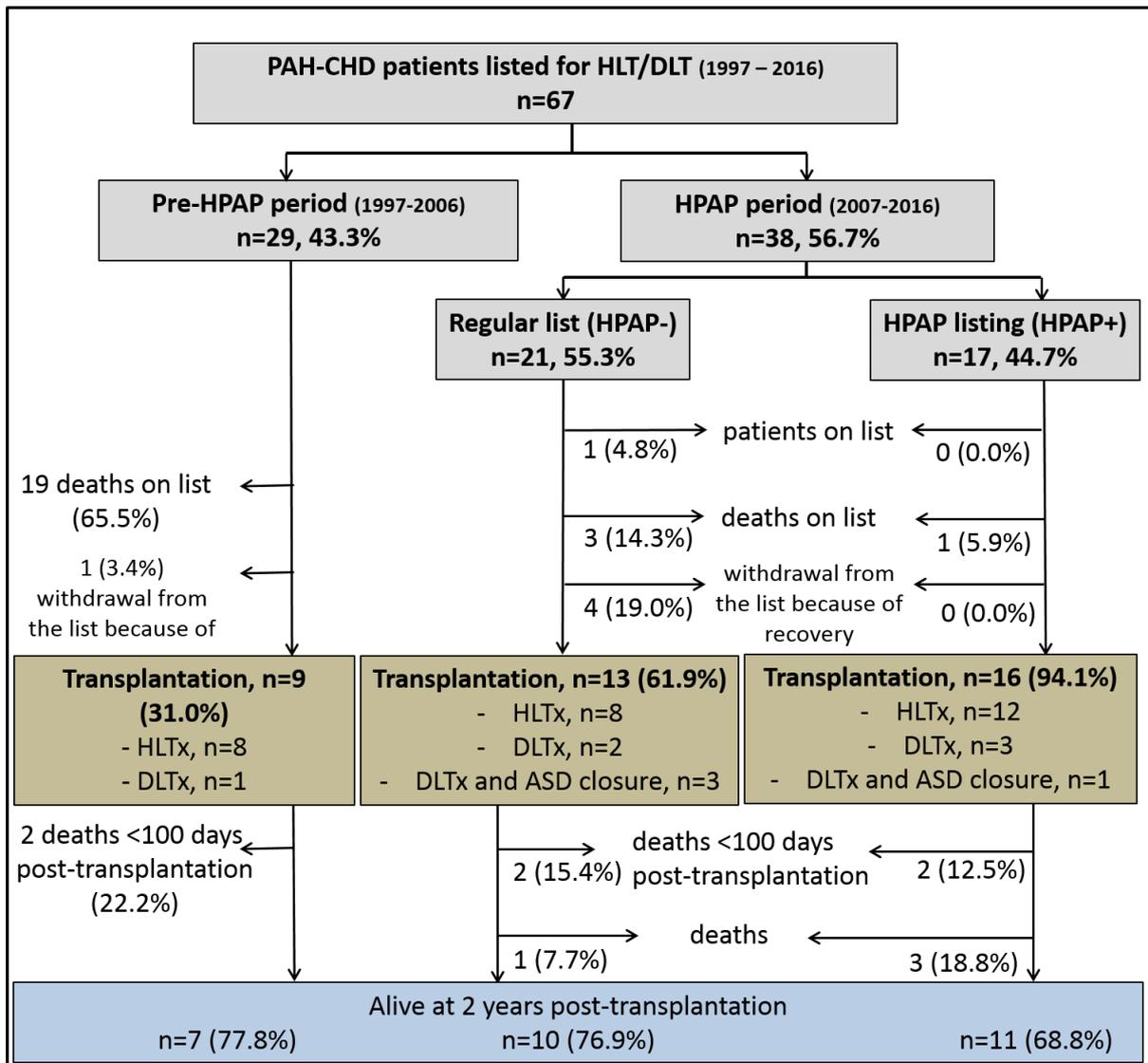


Figure 1

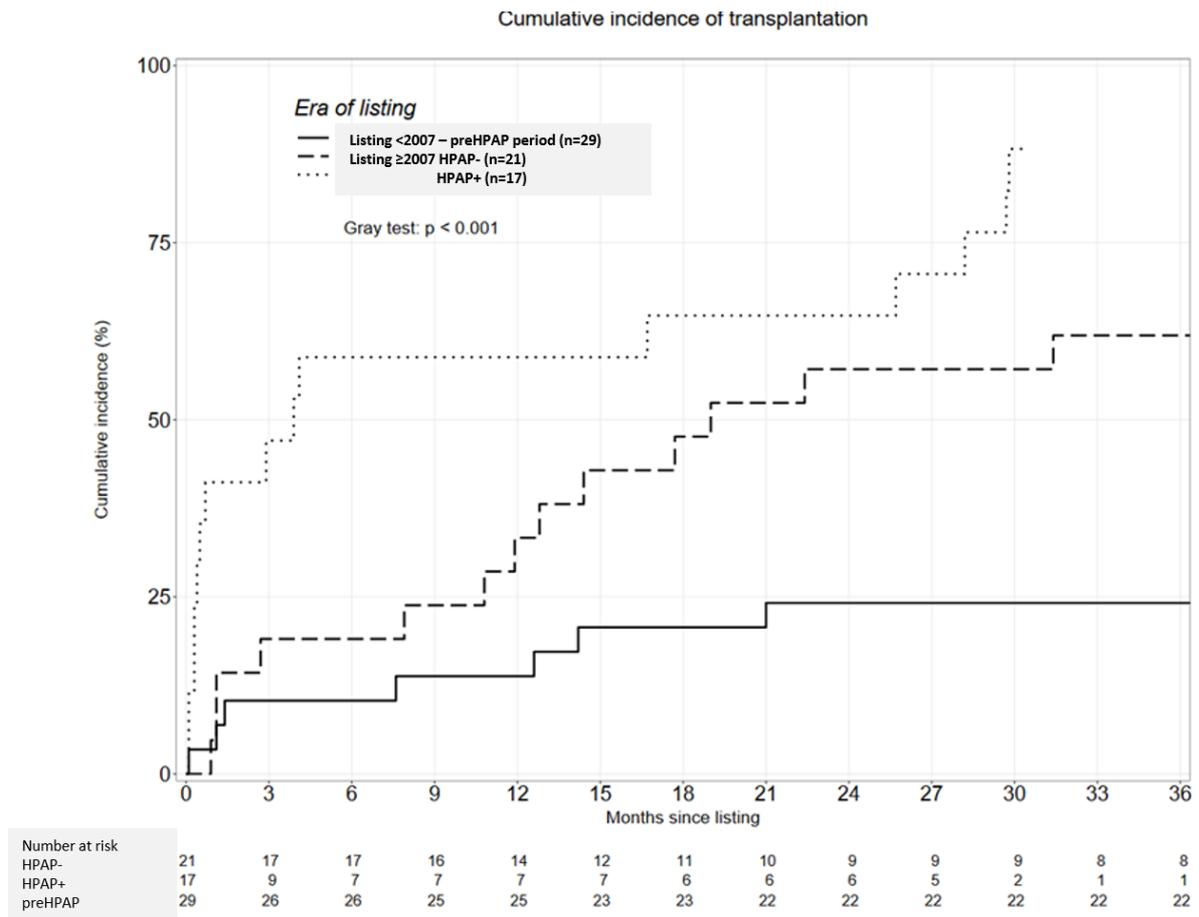


Figure 2

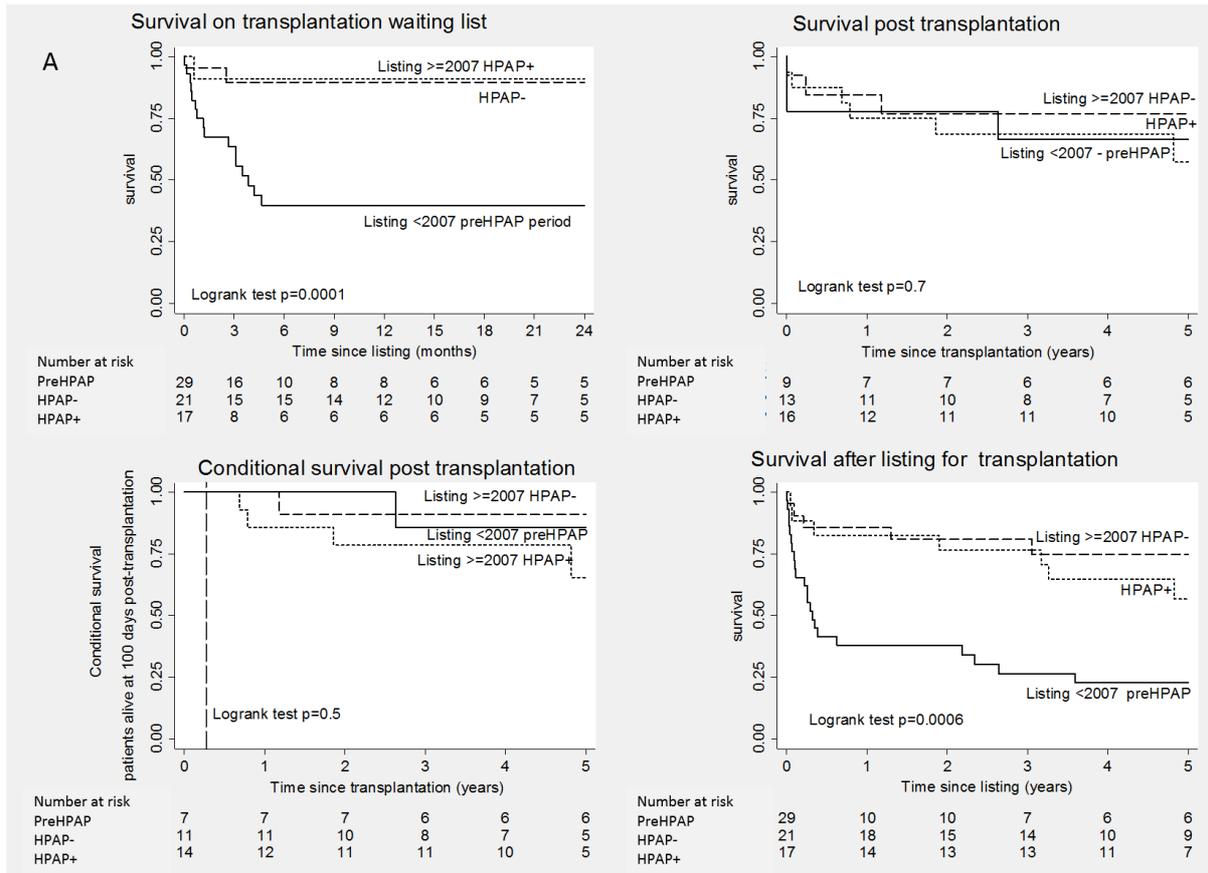


Figure 3

Variable	Pre-HPAP	HPAP implementation				
	listing in 1997-2006 (n=29)	listing in 2007-2016 HPAP period (n=38)	p value pre-HP versus HPAP	Regular allocation: HPAP-group (n=21)	HPAP allocation: HPAP+ group (n=17)	p value HPAP- vs. HPAP+
Age at listing (years), median [IQR]	34.1 [26.1 - 42.1]	34.7 [23.6 - 42.4]	0.909	36.4 ±9.0	29.4 ±12.6	<b>0.041</b>
Time on waiting list (months), median [IQR]	3.1 [0.8 - 12.5]	11.3 [0.9 - 24.9]	0.271	14.3 [2.6 - 22.7]	2.9 [0.4 - 25.6]	0.073
Death on list, n (%)	19 (65.5%)	4 (10.5%)	<b>0.0001</b>	3 (14.3%)	1 (5.9%)	0.613
Transplantation, n (%)	9 (31.0%)	29 (76.3%)	<b>0.0001</b>	13 (61.9%)	16 (94.1%)	<b>0.026</b>
History of heart surgery, n (%)	12 (41.4%)	16 (42.1%)	1.000	8 (38.1%)	8 (47.1%)	0.821
Type of CHD, n (%)			0.267			0.737
Simple	16 (55.2%)	26 (68.4%)		13 (61.9%)	12 (70.6%)	
Complex	13 (44.8%)	12 (31.6%)		8 (38.1%)	5 (29.4%)	
Shunt position, n (%)			0.195			0.129
pre-tricuspid	6 (20.7%)	14 (36.8%)		7 (33.3%)	7 (41.2%)	
post-tricuspid	9 (31.0%)	15 (39.5%)		11 (52.4%)	4 (23.5%)	
combined pre- and post-tricuspid	5 (17.3%)	3 (7.9%)		2 (9.5%)	1 (5.9%)	
no shunt or closed shunt	9 (31.0%)	6 (15.8%)		1 (4.8%)	5 (29.4%)	
Female, n (%)	19 (65.5%)	27 (71.1%)	0.827	16 (76.2%)	11 (64.7%)	0.491
Weight (kg), mean ±sd	51.3 ±7.9	51.6 ±9.9	0.905	52.4 ±7.3	50.5 ±12.6	0.586
WHO-FC, n (%)			1.000			<b>0.002</b>
III	12 (41.4%)	15 (39.5%)		13 (61.9%)	2 (11.8%)	
IV	17 (58.6%)	23 (60.5%)		8 (38.1%)	15 (88.2%)	
6'WT (m), median [IQR]	333 [194 - 376]	358 [318 - 420]	0.119	351 [331 - 413]	367 [290 - 419]	0.942
Heart failure, n (%)	27 (93.1%)	31 (81.6%)	0.287	18 (85.7%)	13 (76.5%)	0.678
Haemodynamics at listing						
sPAP (mmHg), mean±sd	108 ±31	103 ±27	0.459	102 ±21	102 ±33	0.977
mPAP (mmHg), mean±sd	71 ±22	68 ± 20	0.560	68 ±17	68 ±24	0.966
RAP (mmHg), median [IQR]	8 [6 - 10]	7 [3 - 11]	0.235	6 [4 - 11]	8 [3 - 12]	0.729
LAP (mmHg), median [IQR]	8 [4 - 9]	8 [6 - 12]	0.269	9 [5 - 11]	8 [7 - 12]	0.961
Systemic cardiac output (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ),	2.5 ±0.8	2.9 ±1.2	0.147	2.8 ±1.3	3.1 ±1.0	0.585

mean±sd							
<b>PVR</b> (WU), median [IQR]	23.2 [18.8 - 33.2]	17.0 [11.3 - 25.7]	0.081		16.3 [13.7 - 20.9]	18.8 [11.1 - 27.3]	0.646
<b>Aortic SaO<sub>2</sub></b> (%), median [IQR]	86 [75 - 90]	89 [76 - 91]	0.396		85 [75 - 90]	90 [85 - 92]	0.137
<b>Blood tests at listing</b>							
<b>Haematocrit</b> (%), mean±sd	51.8 ±8.0	46.2 ±9.6	<b>0.018</b>		50.5 ±8.3	40.7 ±8.5	<b>0.001</b>
<b>Creatinine clearance</b> (ml·min <sup>-1</sup> ), median [IQR]	63 [57 - 80]	76 [60 - 103]	0.130		69 [55-103]	76 [66 - 103]	0.419
<b>Total bilirubin</b> (μmol·l <sup>-1</sup> ), median [IQR]	28 [18 - 39]	14 [9 - 22]	<b>0.002</b>		13 [9 - 28]	15 [12 - 20]	0.566
<b>Ascites</b> , n (%)	5 (17.2%)	5 (13.2%)	0.735		3 (14.3%)	2 (11.8%)	1.000
<b>Drug therapy at listing</b>							
<b>Number of PAH-SDT</b> , n (%)			<b>0.0001</b>				0.437
0	17 (58.6%)	7 (18.4%)			6 (28.6%)	1 (5.9%)	
1	5 (17.2%)	2 (5.3%)			1 (4.8%)	1 (5.9%)	
2	6 (20.7%)	14 (36.8%)			7 (33.3%)	7 (41.2%)	
3	1 (3.5%)	15 (39.5%)			7 (33.3%)	8 (47.1%)	
<b>IV prostacycline</b> , n (%)	13 (44.8%)	20 (52.6%)	0.699		10 (47.6%)	10 (58.8%)	0.718
<b>Inotropic support</b> , n (%)	11 (37.9%)	12 (31.6%)	0.777		1 (4.8%)	11 (64.7%)	<b>0.0001</b>
<b>ECLS at listing</b> , n (%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0.257		0 (0.0%)	3 (17.7%)	0.079
<b>Oro-tracheal intubation at listing</b> , n (%)	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1.000		0 (0.0%)	2 (11.8%)	0.196

Table 1

Variable	Pre-HPAP	HPAP implementation					
	listing in 1997-2006 (n=9)	listing in 2007-2016 (n=29) HPAP period	p value pre-HP versus HPAP period		Regular allocation: HPAP-group (n=13)	HP Allocation: HPAP+ group (n=16)	p value HPAP- vs. HPAP+
<b>Time to transplantation</b> (months), median [IQR]	12.5 [1.3 - 21.0]	7.9 [0.9 - 19.0]	0.525		11.8 [2.6 - 17.7]	3.3 [0.3 - 26.2]	0.329
<b>Death &lt;100 days after transplantation</b> , n (%)	2 (22.2%)	4 (13.8%)	0.613		2 (15.4%)	2 (12.5%)	1.000
<b>Donor age</b> (years), median [IQR]	41 [22 - 45]	38 [25 - 48]	0.643		35 [26 - 48]	40 [25 - 50]	0.614
<b>Weight mismatch</b> , n (%)	4 (44.4%)	5 (21.7%)	0.226		1 (10.0%)	4 (30.8%)	0.339
<b>Sex mismatch</b> , n (%)	1 (11.1%)	13 (44.8%)	0.115		5 (38.5%)	8 (50.0%)	0.711
<b>Donor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (mmHg), median [IQR]	423 [400 - 461]	417 [384 - 487]	0.631		421 [405 - 487]	409 [379 - 489]	0.629
<b>HLT<sub>x</sub>/DLT<sub>x</sub></b> , n (%)			0.396				0.688
DLT <sub>x</sub>	1 (11.1%)	9 (31.0%)			5 (38.5%)	4 (25.0%)	
HLT <sub>x</sub>	8 (88.9%)	20 (69.0%)			8 (61.5%)	12 (75.0%)	
<b>Ischaemic time HLT<sub>x</sub></b> , (min) median [IQR]	233 [190 - 261]	235 [208 - 251]	1.000		218 [206 - 265]	238 [217 - 247]	0.847
<b>Ischaemic time DLT<sub>x</sub> right lung</b> , (min) median [IQR]	180 (n=1)	244 [225-310]			225 [198 - 244]	282 [242 - 320]	0.221
<b>Ischaemic time DLT<sub>x</sub> left lung</b> , (min) median [IQR]	300 (n=1)	370 [322 - 435]			322 [297 - 345]	405 [373 - 440]	0.142
<b>ECLS post-transplantation</b> , n (%)	1 (11.1%)	11 (37.9%)	0.223		5 (38.5%)	6 (37.5%)	1.000
<b>Reintervention for bleeding</b> , n (%)	4 (44.4%)	8 (27.6%)	0.423		3 (23.1%)	5 (31.3%)	0.697
<b>Tracheotomy</b> , n (%)	1 (11.1%)	9 (31.0%)	0.396		4 (30.8%)	5 (31.3%)	1.000
<b>Post-op dialysis</b> , n (%)	1 (11.1%)	9 (31.0%)	0.396		3 (27.3%)	6 (46.2%)	0.423
<b>Mechanical ventilation duration in survivors</b> (days) median [IQR]	5 [1 - 15]	8 [4 - 19]	0.385		10 [3 - 16]	7 [4 - 30]	0.701

<b>Time to ICU discharge in survivors</b> (days) median [IQR]	13 [7 - 39]	17 [7 - 33]	1.000	17 [9 - 23]	16 [6 - 39]	0.584
<b>Time to hospital discharge in survivors</b> (days) median [IQR]	39 [26 - 67]	38 [30 - 58]	1.000	32 [28 - 50]	45 [31 - 61]	0.338

Table 2

**Article refusé le 10 septembre 2020 et soumis à l'American Journal of Transplantation.**

Les commentaires issus de la revue du JHLT sont rapportés ci-dessous.

Ref.: Ms. No. JHLT-D-20-00725 - Journal of Heart and Lung Transplantation

Reviewer #1: Hascoët et al. analysed retrospective data of 67 patients listed for hltx or dltx between 1997 and 2007 and thereafter. They compared the incidence of transplantation and outcome of the patients from two eras of different organ allocation strategies at a single center in France.

## Comments

Well written, proper design, well conducted, appropriate statistical methods (esp. Fine and Gray regression model being advanced), sound discussion. The retrospective nature, the low patients numbers, the single center approach, the numerous alternative explanations for the outcome. Some of these limitations could be addressed by a nationwide / multicenter approach. The result that the change in allocation strategy changes the allocation is of low originality. It could be considered to include also all not-listed patients of this era.

Only a minor question: what were the contributions to this work of the persons listed in the acknowledgements?

Reviewer #2: Authors attempted to address that the expedited transplant allocation system for pulmonary hypertension patients due to Eisenmenger syndrome with congenital heart disease in France in 2007. Authors concluded that this implementation of high-priority allocation program is associated with incidence of transplantation, decreased wait list

mortality and improved short and long-term outcomes. I have several questions and comments below:

1. no precise description about HPAP. What was the original system you had in France before 2007 and after? exclusion and inclusion criteria at this institution for Double lung with heart repair or Heart-lung transplant?
2. How many surgeons have been involved and methodology alteration during the 20 year study period? managements and surgical techniques must be different in 1998 vs 2016. How does that affect on the surgical outcome?
3. What are differences between patients listed for HLTx vs DLTx? any differences in the early era vs later era? IF the differences are vast would it be better to present only HLTx? also the logistics and organ allocations for DLTx might be facilitated better than HLTx. What are differences between those two different organ transplants in France?
4. It appears that the outcome of regular allocation after 2007 versus high priority allocation after 2007 are very similar and rather the 2-year outcome is better in the regular allocation patients. Does this mean that the high priority allocation patients were sicker prior to the transplants? It also appears that those patients who had HPAP+ had higher rate of inotropic support and more NYHA class 4 patients.
5. The comparison between HPAP - patient group versus pre-HPAP indicates that the HPAP implementation
6. In the first paragraph of the Discussion, authors concluded that the implementation of the national HPAP brought better survival and earlier transplant. I would agree with the earlier transplant process but there appear to be an inconsistency in this manuscript related to the transplant outcome after HPAP implementation. Authors stated that the surgical outcome is better because of the preoperative management and improvements in surgical strategies. Then authors list this as limitation that they cannot say the better outcome may not be due to the HPAP. In the Conclusion authors said the HPAP improved outcomes. Please revise the manuscript thoroughly.

Reviewer #3: The research proposed by Sébastien Hascoët, MD et al. on " Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension with Congenital Heart Disease: Impact of Current Therapeutic Approach Including a High- Priority Allocation Programme on Outcomes" is exciting and provides valuable information on a tiny studied topic.

Results are reported for 67 patients on the transplant waiting list from 1997 to December 2016, almost 20 years. Only 38 patients are finally transplanted. The underlying heart disease and the type of transplantation performed are very heterogeneous over a long time. These points should be taken into consideration when interpreting the research findings.

The purpose of the article is to show the impact on patients' survival from the moment of being included in the transplant waiting list until the exitus or the end of the follow-up. However, we do not know the specific characteristics of the patients who are finally transplanted in the pre-high-priority era (only 9) and the high-priority era (29 patients, 62% urgent). This series is tiny, but it would be of interest to compare the transplanted patients' characteristics since the post-transplant survival is not substantially changed in 20 years. The paper results show that the High-Priority Allocation Program affects the possibilities of being transplanted, but NOT on post-transplant survival. It is also necessary to further explain that the number of bi-pulmonary and cardiopulmonary transplantation is different between the two-time phases studied. Cardiopulmonary TX always has longer waiting times because of the difficulties in matching a suitable donor. This issue also concerns the possibilities of being transplanted independently from the High-Priority Allocation Program. This point should be made explicit in the discussion. The causes of death and the timing of death on the transplant waiting list would also help understand the impact of the High-Priority Allocation Programme on the probability of being transplanted.

The above information is very exhaustive and, in many cases, is not pertinent to the purpose of the paper. Table 1 is very extensive with a large amount of data that is not mentioned in the article (Total bilirubin, ECLS at listing, Oro-tracheal intubation at listing, etc). It is recommended to reduce the number of variables provided. In table 2, a long list of variables could be grouped to make the main message clearer. Nevertheless, it is not shown the concrete characteristics at the time of transplantation of the 38 patients who are finally transplanted. The paper is very extensive, with a huge amount of data that sometimes does not provide relevant information. It is advisable to be more precise with the article's main messages, the impact of the High-Priority Allocation Programme on the possibility of transplantation, and the null implications it has on post-transplant survival.

## AUTRES PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THEMATIQUE

### 1) Présentation schéma d'étude<sup>136</sup>

#### **Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design.**

Amedro P, Gavotto A, Abassi H, Picot MC, Matecki S, Malekzadeh-Milani S, Levy M, Ladouceur M, Ovaert C, Aldebert P, Thambo JB, Fraisse A, Humbert M, Cohen S, Baruteau AE, Karsenty C, Bonnet D, **Hascoet S**; SV-INHIBITION study investigators.

ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):747-756.

PMID: 32147955

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147955/>

Essai thérapeutique sur l'impact du traitement par sildenafil chez les patients avec un montage de Fontan qui devrait démarrer en 2021. En effet, ces patients ont une physiologie cardio-pulmonaire particulière ou une faible élévation des résistances vasculaires pulmonaires peut entraîner une défaillance du montage. Des travaux précurseurs suggèrent que le traitement médicamenteux spécifique de l'HTAP pourrait être bénéfique. Etude financée par un PHRC national dont l'investigateur principal est le professeur Amedro (CHU Montpellier). J'ai participé à la rédaction de l'étude ci-dessous décrivant le protocole.



# Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design

Pascal Amedro<sup>1,2\*</sup>, Arthur Gavotto<sup>1</sup>, Hamouda Abassi<sup>1</sup>, Marie-Christine Picot<sup>3</sup>, Stefan Matecki<sup>1,2</sup>, Sophie Malekzadeh-Milani<sup>4</sup>, Marilyn Levy<sup>4</sup>, Magalie Ladouceur<sup>5</sup>, Caroline Ovaert<sup>6,7</sup>, Philippe Aldebert<sup>6</sup>, Jean-Benoit Thambo<sup>8</sup>, Alain Fraisse<sup>9</sup>, Marc Humbert<sup>10,11</sup>, Sarah Cohen<sup>11</sup>, Alban-Elouen Baruteau<sup>12</sup>, Clement Karsenty<sup>13</sup>, Damien Bonnet<sup>4</sup>, Sebastien Hascoet<sup>11</sup> and on behalf of the SV-INHIBITION study investigators

<sup>1</sup>Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C Regional Reference CHD Centre, CHU Montpellier, Montpellier, France; <sup>2</sup>PhyMedExp, CNRS, INSERM, University of Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France; <sup>3</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, CHU Montpellier, Montpellier, France; <sup>4</sup>Paediatric Cardiology Department, AP-HP, Necker-Enfants malades, M3C National Reference Centre, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cite, Paris, France; <sup>5</sup>Adult Congenital Heart Disease Unit, Department of Cardiology, M3C National Reference Centre, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France; <sup>6</sup>Paediatric and Congenital Medico-Surgical Cardiology Department, M3C Regional Reference Centre, AP-HM, La Timone University Hospital, Marseille, France; <sup>7</sup>Laboratory of Medical Genetics, INSERM UMR 1251, Aix-Marseille University, Marseille, France; <sup>8</sup>Paediatric and Adult Congenital Heart Disease Department Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, M3C National Reference Centre, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>9</sup>Paediatric Cardiology Service, Royal Brompton and Harefield Hospital Trust, London, UK; <sup>10</sup>Department of Pulmonology, PH National Reference Centre, APHP, Kremlin-Bicetre, Paris, France; <sup>11</sup>Paris-Sud Faculty of Medicine, INSERM U999, Marie-Lannelongue Hospital, M3C National Reference Centre, Paris-Sud University, Paris-Saclay, Le Plessis-Robinson, Paris, France; <sup>12</sup>Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C Regional Reference CHD Centre, CHU Nantes, Nantes, France; <sup>13</sup>Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C Regional Reference CHD Centre, CHU Toulouse, Toulouse, France

## Abstract

**Aims** In univentricular hearts, selective lung vasodilators such as phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors would decrease pulmonary resistance and improve exercise tolerance. However, the level of evidence for the use of PDE5 inhibitors in patients with a single ventricle (SV) remains limited. We present the SV-INHIBITION study rationale, design, and methods.

**Methods and results** The SV-INHIBITION trial is a nationwide multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled, Phase III study, aiming to evaluate the efficacy of sildenafil on the ventilatory efficiency during exercise, in teenagers and adult patients (>15 years old) with an SV. Patients with a mean pulmonary arterial pressure >15 mmHg and a trans-pulmonary gradient >5 mmHg, measured by cardiac catheterization, will be eligible. The primary outcome is the variation of the VE/VCO<sub>2</sub> slope, measured by a cardiopulmonary exercise test, between baseline and 6 months of treatment. A total of 50 patients are required to observe a decrease of 5 ± 5 points in the VE/VCO<sub>2</sub> slope, with a power of 90% and an alpha risk of 5%. The secondary outcomes are clinical outcomes, oxygen saturation, 6 min walk test, SV function, NT-proBNP, peak VO<sub>2</sub>, stroke volume, mean pulmonary arterial pressure, trans-pulmonary gradient, SF36 quality of life score, safety, and acceptability.

**Conclusions** The SV-INHIBITION study aims to answer the question whether PDE5 inhibitors should be prescribed in patients with an SV. This trial has been built focusing on the three levels of research defined by the World Health Organization: disability (exercise tolerance), deficit (SV function), and handicap (quality of life).

**Keywords** Congenital heart defect; Single ventricle; Pulmonary hypertension; Sildenafil; Pulmonary vasodilator; Exercise capacity

Received: 3 December 2019; Revised: 4 January 2020; Accepted: 12 January 2020

\*Correspondence to: Dr Pascal Amedro, Paediatric and Congenital Cardiology Department, Montpellier University Hospital, 371 Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier, France. Tel: +33467336639; Fax: +33437332129. Email: p-amedro@chu-montpellier.fr  
Trial registration: Clinicaltrials.gov (NCT03997097).

2) Revue de la littérature<sup>137</sup>**Heart-lung transplantation: current indications, prognosis, and specific considerations.**

Le Pavec J, Hascoët S, Fadel E.

J Thorac Dis. 2018 Oct;10(10):5946-5952.

PMID: 30505505

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30505505/>

## Review Article

**Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations**Jérôme Le Pavec<sup>1,2,3</sup>, Sébastien Hascoët<sup>2,3,4</sup>, Elie Fadel<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Service de Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Transplantation Cardio-pulmonaire, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France;<sup>2</sup>Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France; <sup>3</sup>UMR\_S 999, Université Paris-Sud, INSERM, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France; <sup>4</sup>Service de Cardiopédiatrie, Centre de Référence des Malformations Cardiaques Congénitales Complexes M3C, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France*Contributions:* (I) Conception and design: J Le Pavec, E Fadel; (II) Administrative support: J Le Pavec; (III) Provision of study materials or patients: J Le Pavec, E Fadel; (IV) Collection and assembly of data: J Le Pavec, E Fadel; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.*Correspondence to:* Jérôme Le Pavec, MD, PhD. Unité de Transplantation Pulmonaire, Service de Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Transplantation, Cardio-Pulmonaire, Hôpital Marie-Lannelongue, 133 avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France. Email: lepavec@gmail.com.

**Abstract:** Heart-lung transplantation (HLT<sub>x</sub>) is currently the best treatment for patients who have end-stage heart and lung failure. Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) was the main indication for HLT<sub>x</sub> in the 1980s. However, when studies showed resolution of right ventricular dysfunction after double-lung transplantation (DLT<sub>x</sub>), this last procedure became the preferred option for end-stage IPAH. Currently, the main indication of HLT<sub>x</sub> is congenital heart disease (CHD), followed by acquired heart disease combined with pulmonary hypertension and/or intrinsic lung disease. Although early posttransplant survival remains lower after HLT<sub>x</sub> than after lung transplantation, careful patient selection combined with surgical advances are producing improvements. Here, we review the practice patterns, trends, and outcomes of HLT<sub>x</sub> worldwide.

**Keywords:** Heart-lung transplantation (HLT<sub>x</sub>); prognosis; indication; survival

Submitted Sep 17, 2018. Accepted for publication Sep 21, 2018.

doi: 10.21037/jtd.2018.09.115

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.09.115>

**3) Article original**

**Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease.**

Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, Basquin A, Dauphin C, **Hascoet S**, Mocerri P, Bredy C, Iserin L, Gouton M, Nizard J.

Heart. 2017 Feb 15;103(4):287-292.

PMID: 27511447

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511447/>

## ORIGINAL ARTICLE

# Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

Magalie Ladouceur,<sup>1,2,3</sup> Louise Benoit,<sup>4</sup> Jelena Radojevic,<sup>5</sup> Adeline Basquin,<sup>6</sup> Claire Dauphin,<sup>7</sup> Sébastien Hascoet,<sup>8</sup> Pamela Mocerri,<sup>9</sup> Charlene Bredy,<sup>10</sup> Laurence Iserin,<sup>1,2</sup> Marielle Gouton,<sup>1,11</sup> Jacky Nizard<sup>4,12</sup>

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310003>).

For numbered affiliations see end of article.

### Correspondence to

Dr Magalie Ladouceur, Adult Congenital Heart Disease Unit, Department of Cardiology, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, Paris 75015, France; magalie.ladouceur@aphp.fr

Received 15 May 2016  
Revised 8 July 2016  
Accepted 21 July 2016  
Published Online First  
10 August 2016

### ABSTRACT

**Objective** There is growing evidence that maternal mortality in pregnant women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) is lower than that in available data. In order to evaluate this hypothesis, we collected data of pregnancies in women with PAH-CHD.

**Methods** Women with PAH-CHD followed in seven French referral centres were retrospectively included from 1997 to 2015. All pregnancies were recorded. We collected data on maternal, obstetrical and neonatal outcomes.

**Results** 28 pregnancies in 20 women (26±6 years old) with PAH-CHD were managed during this period. There were 18 complete pregnancies (≥20 weeks' gestation (WG)), 8 abortions and 2 miscarriages. Six (33%, 95% CI (11.9 to 54.3)) patients experienced severe cardiac events. The concerned women had lower resting oxygen saturation (79.6±4.1% vs 89.3±3.8%,  $p<0.01$ ). The most common cardiac complications during the complete pregnancies were heart failure (n=4) and severe hypoxaemia (n=5). Heart failure was overall severe, requiring inotropic treatment in three patients, mechanical circulatory support in one and led to one maternal death (mortality=5.0% 95% CI (0.1 to 24.9)). Obstetrical complications occurred in 25% of pregnancies. Small for gestational age was diagnosed in 39% (7/18) of fetuses. 12/18 (67%) pregnancies were delivered by caesarean section, of which 10 in emergency for obstetrical reason. Prematurity was frequent (78%), but no neonatal death occurred.

**Conclusions** Outcome of pregnancy in women with PAH-CHD is better than previously reported, with only 5% maternal mortality in our cohort. However, because of the severity of heart failure and the high rate of neonatal complications, patients should still be advised against pregnancy.

counselled to termination of pregnancy.<sup>3</sup> The most recent review covering a period from 1997 to 2007 reported a reduction in maternal mortality in patients with PAH-CHD.<sup>2</sup> Nevertheless, a mortality rate of 28% remains prohibitively high. Moreover, pulmonary hypertension has been recently identified to be an independent risk factor of heart failure in pregnant women with heart disease.<sup>4</sup> Development of new PAH advanced therapies and improvement in high-risk pregnancies management with a multi-disciplinary approach<sup>2,5,6</sup> may have been translated into reduced maternal mortality, especially in PAH-CHD. We hypothesised that better management of high-risk pregnancies has improved the outcomes of pregnancy with PAH-CHD. The objective of our study was to describe maternal and fetal outcomes during pregnancy in patients with PAH-CHD identified from our database.

### METHODS

We contacted 22 referral centres of the M3C French network (Centre de référence des Malformations Congénitales Complexes, created in 2006) to retrospectively collect cases of pregnancy in patients with PAH-CHD recorded from institutional PAH registries. Only pregnancies occurring after 1997 were included; as improvement of maternal outcomes in patients with PAH was reported after 1997,<sup>2</sup> this year has been chosen to start the registry. Seven French specialised centres participated in collecting data from 1997 to 2015, the year 2006 being the median year of the inclusions. Data were collected from questionnaires mailed to investigators, and were controlled by reviewing patients' charts in three centres (30% of the total population) by an independent investigator (LB). Patients with other forms of pulmonary hypertension were excluded. Review board of each institution was obtained. All pregnancies including miscarriages, ectopic pregnancies, terminations and completed pregnancies were included.

At baseline, we collected the following information: demographic characteristics, prior surgical procedures, New York Heart Association (NYHA) class, cardiac complications preceding pregnancy, saturation, pre-pregnancy body mass index and treatment. Haemodynamic parameters were evaluated by right heart catheterisation whenever possible, or by echocardiography. Biological data were

### INTRODUCTION

Pregnancy in women with pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with high maternal mortality rates,<sup>1,2</sup> as in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD). Physiological pregnancy changes that occur during pregnancy and the peripartum phase are poorly tolerated in patients with PAH-CHD. Hence, pregnancy in this condition is still strongly discouraged, and pregnant patients should be



CrossMark

To cite: Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, et al. *Heart* 2017;**103**:287–292.

4) Fait Clinique

**Multimodality fusion imaging to guide percutaneous sinus venosus atrial septal defect closure.**

Batteux C, Meliani A, Brenot P, Hascoet S. Eur Heart J. 2020 May 18: ehaa292. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa292.

PMID: 32428931

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428931/>

Fait Clinique rapportant la fermeture percutanée d'une CIA sinus venosus chez une patiente ayant une HTP d'origine mixte, thrombo-embolique chronique et associée à la cardiopathie congénitale.

## CARDIOVASCULAR FLASHLIGHT

doi:10.1093/eurheartj/ehaa292

## Multimodality fusion imaging to guide percutaneous sinus venous atrial septal defect closure

Clément Batteux\*, Alia Meliani , Philippe Brenot, and Sébastien Hascoet 

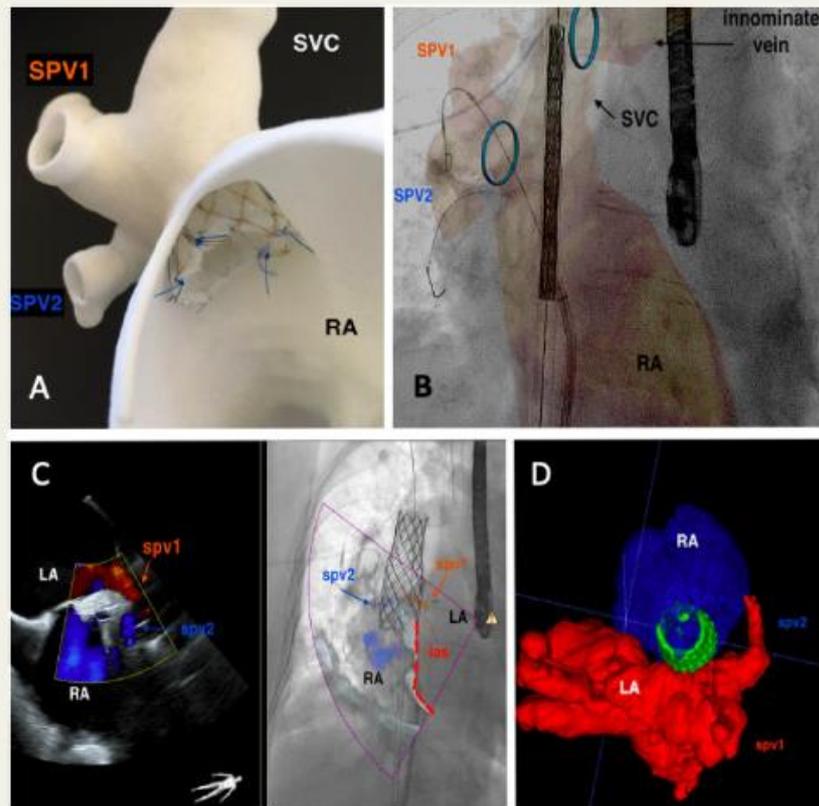
Department of Congenital Heart Diseases, Centre de Référence Cardiopathies Congénitales Complexes M3C, Hôpital Marie Lannelongue, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Université Paris-Sud, 133 avenue de la résistance, 92350 Le Plessis Robinson, France

\* Corresponding author. Tel: + (33) 140942545, Email: batteuxcl3ment@gmail.com

A 76-year-old woman with NYHA-WHO III dyspnoea was referred for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A sinus venous atrial septal defect (ASD) with partial anomalous pulmonary vein return (PAPVR) was also diagnosed. Preoperative cardiac computed tomography (CT) was used to build an STL model to assess the feasibility of the recently developed percutaneous ASD closure technique. We created a printed 3D cardiac model to simulate stenting of the superior vena cava that would close the defect and redirect the PAPVR to the left atrium (Panel A).

During the procedure, the STL model extracted from CT data was merged with fluoroscopy. This fusion modality was useful for continuously checking the position of the innominate vein and PAPVR during the ballooning test and stent deployment (Panel B, [Supplementary material online, Videos S1–S3](#)). Another fusion procedure was conducted to combine real-time 3D transoesophageal echocardiography (TOE) and fluoroscopy. This fusion modality was particularly useful for monitoring PAPVR flow in colour Doppler on the fluoroscopy screen during stent deployment. Indeed, avoiding obstruction of the redirection pathway to the left atrium was the main concern (Panel C, [Supplementary material online, Videos S4 and S5](#)). The procedure was successful. The absence of residual leakage or pulmonary vein obstruction was confirmed by CT and 3D STL modelling (Panel D) before discharge. In this challenging case, multimodality and fusion imaging improved real-time 3D understanding and guidance of a complex percutaneous treatment for congenital heart disease.

(Panel A) Front view of the printed model: covered stent positioned within the superior vena cava, simulating the procedure (3dheartmodeling.com®). (Panel B) Front view of the CT scan and fluoroscopy fusion between during stent positioning, using Vesselnavigator® software (Philips Healthcare, Andover, UK). Blue circles are positioned on the CT scan view at the opening of the pulmonary veins into the superior vena cava and at the junction between the innominate vein and superior vena cava. (Panel C) View of the fusion between transoesophageal echocardiography (TOE) and fluoroscopy after stent deployment, using 3D echonavigator® software (Philips



## **AUTRES ABSTRACTS, POSTERS ET COMMUNICATIONS ORALES EN RAPPORT AVEC LA THEMATIQUE**

### **Long-term outcome after percutaneous shunt closure of selected patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension**

Tortigue M, Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G, Jais X, Savale L, Lamy J, Boet A, Brenot P, Petit J, **Hascoet S**

Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,11,1,130,2019

Abstract présenté en poster au congrès de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie – Tours – Septembre 2019

Abstract présenté en poster commenté aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie – Paris – Janvier 2019

Bourse de la Fédération Française de Cardiologie 2020, lauréate Claire Foray, pour approfondir cette thématique de travail.

Saturday, January 19th, 2019

416

### Long-term outcome after percutaneous shunt closure of selected patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension



M. Tortigue<sup>1,\*</sup>, M. Humbert<sup>2</sup>, O. Sitbon<sup>2</sup>, G. Simmoneau<sup>2</sup>, X. Jais<sup>2</sup>, L. Savale<sup>2</sup>, J. Lamy<sup>3</sup>, A. Boet<sup>1</sup>, P. Brenot<sup>4</sup>, J. Petit<sup>1</sup>, S. Hascoët<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pôle des cardiopathies congénitales de l'enfant à l'adulte, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson

<sup>2</sup> Service de pneumologie, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire, hôpital Bicêtre, Paris

<sup>3</sup> Cardiologie congénitale, Cardioptim, Besançon

<sup>4</sup> Pôle de radiologie interventionnelle, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France

\* Corresponding author.

E-mail address: [marine.tortigue@gmail.com](mailto:marine.tortigue@gmail.com) (M. Tortigue)

**Background** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a dreaded complication of ostium secundum atrial septal defects (ASD). Shunt closure indication remains controversial in patients with severe PAH.

**Purpose** To investigate late outcome in selected patients with severe PAH who underwent percutaneous ASD closure.

**Methods** We retrospectively included 14 patients (median age 47.5 years old) with mean pulmonary artery pressure (PAPm) > 40 mmHg and/or pulmonary vascular resistance indexed (PVRI) > 8 UW.m2, with persistent left to right shunting, who underwent percutaneous ASD closure.

**Results** Three patients (21.4%) had ASD and coexisting etiology of PAH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension,  $n=1$ ; familial form of PAH,  $n=1$ ; BMPR2 mutation,  $n=1$ ). All patients had dyspnea with 6 (42.8%) in WHO functional class (FC) 3–4. Four patients (28.6%) received PAH drugs (monotherapy,  $n=3$ ; triple therapy including intravenous prostacyclin,  $n=1$ ). Median [interquartile] PAPm and PVRI were 44 mmHg [41–47] and 9.7 UW.m2 [8.0–10.3]. Median delay between symptoms onset and shunt closure was 12 months [6–18]. Median Qp/Qs was 2.0 [1.6–2.2].

During early follow-up, WHO FC 2 was unchanged in 3 patients (21%), while the remaining 11 patients (79%) had clinical improvement. No patient died.

After a median follow-up of 93 months [43–133], all patients were in WHO FC 1 or 2. PAPm at last catheterization ( $n=10$ ) had decreased in all cases. Median PAPm was 28 mmHg [26–32]. PAPm was below 25 mmHg in 3 cases. Median PVRI was 8.0 UW.m2 [6.4–9.0]. The 4 patients without catheterization were in WHO-FC 1 and with normal pulmonary pressure on echography. Five patients receiving PAH therapy (monotherapy,  $n=3$ ; double therapy,  $n=2$ ). Three patients died (one from lung infection, 6 years after closure and two from cancer, 1 and 2 years after closure).

**Conclusion** Improved WHO FC and decreased pulmonary pressure are observed in carefully selected patients with severe PAH after ASD closure.

**Disclosure of interest** The authors declare that they have no competing interest.

<https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2018.10.286>

## Combined lung transplantation and percutaneous septal defect closure for end-stage atrial septal defect associated pulmonary arterial hypertension

Gazengel P, Le Pavec J, Mercier O, Fabre D, Mussot S, Humbert M, Feuillet S, Fadel E, Hascoet S

Abstract présenté en communication orale au congrès de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie – Tours – Septembre 2019  
Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,11,4,e387-e388,2019

Abstract devait être présenté en poster au congrès International Society of Heart and Lung Transplantation – Montréal - Avril 2020 (annulé suite à la crise sanitaire COVID).

The Journal of Heart and Lung Transplantation,39,4,S168,2020,Elsevier

### Données principales

	Overall population n = 16	DLTx + ASD closure n = 6	HLTx n = 10	P <sup>a</sup>
Female sex, n(%)	13 (81)	6 (100)	7 (70)	0.25
Age (yrs)	33 [25–39]	29 [21–38]	33 [27–39]	0.31
Blood group O/A/B, n(%)	25 / 62 / 13	33 / 50 / 17	20 / 70 / 10	0.79
Atrial septal defect				
Size (mm), med [IQR]	21 [16–32]	25 [17–36]	16 [7–25]	0.53
Ostium secundum, n (%)	13 (81)	6 (100)	7 (70)	0.76
World Health Organization functional class III/IV, n (%)	6 (37) / 10 (62)	4 (66) / 2 (34)	5 (50) / 5 (50)	0.88
6-minute walk test (m), med [IQR]	362 [335–450]	404 [346–485]	356 [313–443]	0.48
Right heart catheterization, med [IQR]				
Right atrial pressure (mm Hg)	6 [3–8]	5 [3–8]	7 [3–8]	0.75
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	65 [57–84]	78 [65–84]	64 [57–70]	0.44
Pulmonary capillary wedge pressure (mm Hg)	8 [3–11]	4 [3–11]	8 [7–11]	0.63
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	3.1 [2.1–3.8]	3.2 [2.2–4.6]	3.0 [2.1–3.8]	0.85
Pulmonary vascular resistance (WU)	17 [13–23]	16 [14–17]	20 [11–38]	0.29
Intravenous prostacyclin, n (%)	12 (75)	4 (66)	8 (80)	0.87
High emergency allocation program, n(%)	8 (50)	3 (50)	5 (50)	0.99
Transplantation delay (months), med [IQR]	9.4 [0–30.5]	12.6 [0.2–30.5]	9.4 [0–29.6]	0.78
Preoperative extracorporeal membrane oxygenation, n(%)	2 (12)	1 (17)	1 (10)	1.00
Primary graft dysfunction score Grade 3 at 72 hours, n (%)	5 (31)	3 (50)	2 (20)	0.30
Hemothorax, n (%)	4 (25)	0	4 (40)	0.23
Ventilation time during intensive care unit stay (days), med [IQR]	3 [0–181]	2 [0–167]	5 [0–340]	0.28
Post operative extracorporeal membrane oxygenation, n(%)	6 (37)	5 (83)	1 (10)	0.01
Dialysis during intensive care unit stay n (%),	4 (25)	0 (0)	4 (40)	0.23
In-hospital mortality, n(%)	2 (12)	0 (0)	2 (20)	0.50
Chronic lung allograft dysfunction at last follow-up, n (%),	2 (12)	0 (0)	2 (20)	0.50
Follow-up (months), med [IQR]	36 [13–107]	36 [23–61]	62 [9–130]	0.87

PC 8

## Combined lung transplantation and percutaneous septal defect closure for end-stage atrial septal defect associated pulmonary arterial hypertension



Pierre Gazengel<sup>1,\*</sup>, Jérôme Le Pavec<sup>1</sup>, Olaf Mercier<sup>1</sup>, Dominique Fabre<sup>1</sup>, Sacha Mussot<sup>1</sup>, Marc Humbert<sup>2</sup>, Séverine Feuillet<sup>1</sup>, Elie Fadel<sup>1</sup>, Sébastien Hascoet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Marie-Lannelongue, centre de référence HTAP, centre de référence M3C cardiopathies congénitales complexes, 92350 Le Plessis-Robinson

<sup>2</sup> CHU Bicêtre, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris, service de pneumologie, centre de référence HTAP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

\* Corresponding author.

E-mail address: [p.gazengel@hml.fr](mailto:p.gazengel@hml.fr) (P. Gazengel)

### Abstract

**Introduction** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare but severe complication of unrepaired atrial septal defect (ASD). In patients with ASD, PAH and right ventricle failure, heart-lung transplantation (HLT) is currently viewed as the best ultimate procedure but is limited by the low number of grafts. We aim to report our preliminary experience of double lung transplantation (DLT) followed by percutaneous ostium secundum ASD closure in patients with end-stage ASD associated PAH.

**Methods** We report 6 patients with end-stage ASD associated PAH treated with DLT followed by percutaneous ASD closure.

**Results** Median ages at ASD diagnosis and PAH diagnosis were respectively 22 (min:0, max: 37) and 16 (min: 2 max: 40) year-old. Median mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance before DLT were 78 mmHg (min: 49, max: 108) and 14.0 WU.m<sup>2</sup> (min: 12.5, max: 17.4) respectively.

Median age at DLT was 29 (min 20, max 44) year-old. Severe primary graft dysfunction occurred in 3 (50%) patients and was successfully managed medically. Post operative extracorporeal membrane oxygenation was required in 5 (83%) patients. Median ventilation time was 12 days (min: 2, max 20). Transient tracheotomy was required in 2 patients. Median time of stay in intensive care unit was 15 days (min:7, max: 26).

Median delay between DLT and percutaneous ASD closure occlusion delay was 4.4 months (min: 3.9 max: 18.7). Percutaneous closure was achieved using Amplatzer septal occluder in all patients (size running from n° 16 to 40). Mean pulmonary arterial pressure was within normal range in all patient before ASD closure. All patient

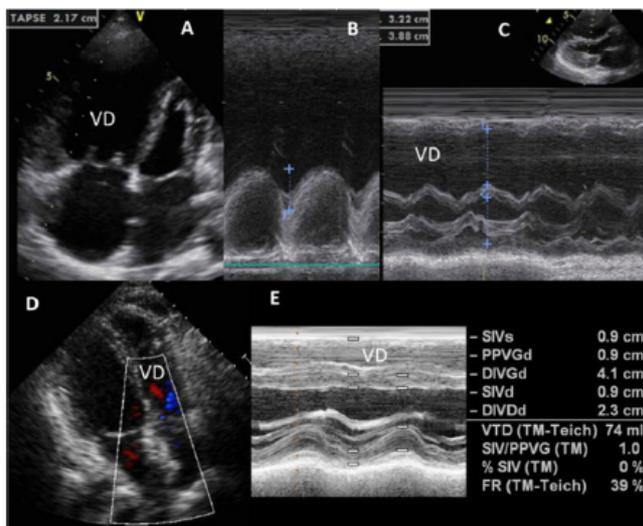


Fig. 1 Echocardiography before (A,B,C) and after (D,E) DLT and ASD closure.

## Right ventricular remodelling in CHD-PAH patients using 3D speckle tracking

Moceri P, Duchateau N, Dursent N, Iriart X, Hascoet S, Baudouy D, Ferrari E, Sermesant M

Abstract présenté en poster et commenté au congrès Euroecho, Décembre 2019

P1518, European Heart Journal Cardiovascular Imaging, 20, 2019

Abstract présenté aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, janvier 2020

Archives of Cardiovascular Disease Supplements (2020) 12, 163—178

393

### Right ventricular remodelling in CHD-PAH patients using 3D speckle tracking



P. Moceri<sup>1,\*</sup>, N. Duchateau<sup>2</sup>, N. Dursent<sup>3</sup>, X. Iriart<sup>3</sup>, S. Hascoët<sup>4</sup>,  
D. Baudouy<sup>1</sup>, E. Ferrari<sup>1</sup>, M. Sermesant<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Cardiologie, CHU de Nice, Nice*

<sup>2</sup> *CREATIS, Lyon*

<sup>3</sup> *Cardiologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux*

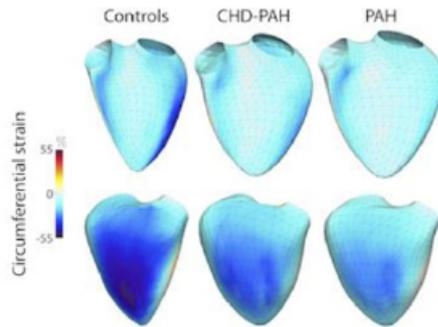
<sup>4</sup> *Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson*

<sup>5</sup> *Equipe Epione, INRIA, Sophia-Antipolis, France*

\* *Corresponding author.*

*E-mail address:* [moceri.pamela@gmail.com](mailto:moceri.pamela@gmail.com) (P. Moceri)

*Introduction* Survival in pulmonary arterial hypertension (PAH) relates to right ventricular (RV) function. Whereas prognosis differs widely between PAH associated with congenital heart disease (CHD)



**Fig. 1** RV circumferential strain represented over the mean RV shape in each group.

and other causes of PAH, only little is known about differences in RV function.

**Purpose** We aimed at comparing RV function assessed by 3D-speckle-tracking in patients with CHD-PAH, other PAH aetiologies and healthy controls; and assess the relationship between ventricular function and prognostic parameters.

**Methods** We performed a prospective multi-centric study between June 2015 and June 2017 recruiting 27 patients with CHD-PAH (3 had closed shunts, 24 had Eisenmenger syndrome; among these, 11 had a pre-tricuspid shunt, 13 had a post-tricuspid shunt), to compare with 27 group 1 non-CHD related-PAH patients (nPAH) and 27 controls matched on age and sex with the CHD-PAH group. Patients with complex CHD were excluded. All patients underwent 2D and 3D transthoracic echocardiography at baseline. 3D RV echocardiographic sequences were analysed by a commercial RV-specific software and output meshes were post-processed to extract deformation data.

**Results** There was no significant age difference between the subgroups. In CHD-PAH patients, RV global area and longitudinal strain did not significantly differ as compared to nPAH but RV global circumferential strain was significantly better ( $P=0.006$ ). All strain components were impaired as compared to controls ( $P<0.0001$ ). In the whole patient population, over a mean follow-up of  $27.6 \pm 13.3$  months, 10 patients (17.5%) died from PAH or were transplanted (including 2 patients with CHD-PAH). Global RV circumferential strain was significantly associated to death or transplant ( $P=0.004$ , AUC 0.823; HR 1.41[1.09–1.81]) (Fig. 1).

**Conclusion** RV remodelling differs between adults with CHD-PAH and PAH from other aetiologies: 3D RV global circumferential strain is better in CHD-PAH patients and associated with survival free from transplant.

**Disclosure of interest** The authors declare that they have no competing interest.

<https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.09.337>

## **4D cardiac magnetic resonance flow in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease**

Tortigue M, Moussa N, Sitbon O, Montani D, Jaïs X, Savale L, Parent F, Lecerf F, Fournier E, Cohen S, **Hascoet S**

Master 2 – Marine Tortigue – 2017-2018

Abstract présenté en communication orale au congrès de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie – Tours – Septembre 2019  
Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,11,4,e392-e393,2019,Elsevier Masson

Abstract présenté en poster et commenté aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie – Paris – Janvier 2020  
Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,12,1,62-63,2020

CO 12

### **4D cardiac magnetic resonance flow in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease**



Marine Tortigue<sup>1,2</sup>, Nidhal Ben Moussa<sup>1,2,\*</sup>, Olivier Sitbon<sup>4,2</sup>, David Montani<sup>4,2</sup>, Xavier Jaïs<sup>4,2</sup>, Laurent Savale<sup>4,2</sup>, Florence Parent<sup>4,2</sup>, Florence Lecerf<sup>5,2</sup>, Emmanuelle Fournier<sup>1,2</sup>, Sarah Cohen<sup>1,2</sup>, Louis Moisson<sup>3,2</sup>, Marc Humbert<sup>4,2</sup>, Marc-Antoine Isorni<sup>3,2</sup>, Sébastien Hascoet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Hôpital Marie Lannelongue - Pôle de cardiopathies congénitales de l'enfant et de l'adulte - Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes M3C 92350, Le Plessis-Robinson*

<sup>2</sup> *Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, France*

<sup>3</sup> *Hôpital Marie Lannelongue - Pôle de radiologie, 92350, Le Plessis-Robinson*

<sup>4</sup> *Hôpital Kremlin Bicêtre - Service de Pneumologie—Centre de référence national Hypertension Artérielle Pulmonaire, 94270, Le Kremlin Bicêtre*

<sup>5</sup> *Hôpital Marie Lannelongue—Unité de recherche Inserm UMR-S999, 92350, Le Plessis-Robinson*

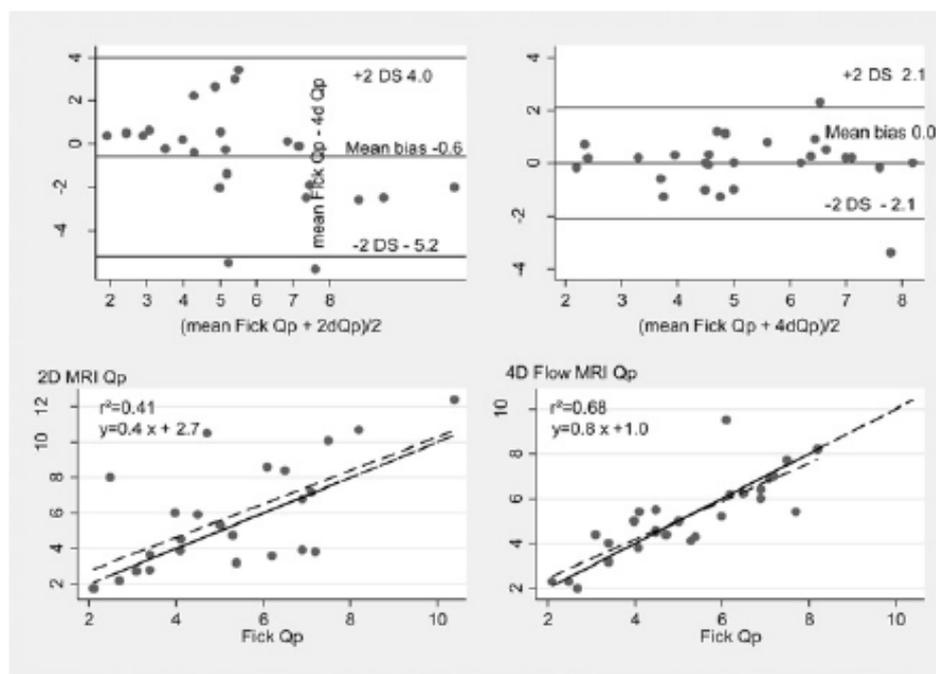
\* *Corresponding author.*

*E-mail address: [n.benmoussa@hml.fr](mailto:n.benmoussa@hml.fr) (N. Ben Moussa)*

**Introduction** Right heart catheterization is an invasive exam that is currently the gold standard to assess pulmonary hemodynamics for diagnosis and follow-up of pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart diseases (CHD). Cardiac magnetic resonance 4D flow (4D CMR flow) emerges as a promising non-invasive imaging. We assess the accuracy of 4D CMR flow to measure pulmonary cardiac output (Qp).

**Methods** We prospectively included 28 patients with PAH associated with CHD. Qp was measured invasively using Fick principle (direct oxygen consumption measure) during aright heart catheterization (QpF) and compared to Qp measured by 2D (Qp2D) and 4D flow CMR (Qp4D) on the same day.

**Results** Twenty eight patients was included (median age was 42 years old [35–52]) with PAH and CHD (pre-tricuspid shunt  $n=23$ , 82.1%, median mean pulmonary artery pressure 46 mmHg [40-58]; median pulmonary vascular resistance 15.0 WU.m<sup>2</sup> [7.5–25.6]) 4D CMR flow analysis were feasible in all patients. Qp4D and QpF were strongly correlated ( $\rho=0.87$ ,  $P<0.0001$ ;  $r^2=0.68$ ,  $P<0.0001$ ). Using Bland Altman analysis, mean difference was  $0.0 \pm 1.0$  L/min. Mean difference within two observers (interobserver variability) was  $0.3 \pm 0.4$  L/min. Mean difference within one observer (intra-



**Fig. 1** Comparison of (QpF) to Qp measured by 2D (Qp2D) and 4D flow CMR (Qp4D).

observer variability) was  $0.1 \pm 0.3$  L/min. Qp2D and QpF were moderately correlated ( $\rho = 0.54$ ,  $P = 0.008$ ;  $r^2 = 0.41$ ,  $P = 0.0007$ ). Using Bland Altman analysis, mean difference was  $0.6 \pm 2.3$  L/min (Fig. 1).

**Conclusion** Qp measured by 4D CMR flow is well correlated to QpF. Further studies are needed to explore other potential interests of using 4D CMR flow to assess PAH, including the derivation of additional hemodynamic parameters such as pulmonary artery

compliance, wall shear stress and pulse wave velocities, which could provide further insights into pulmonary artery remodeling and interactions between pulmonary arterial stiffening and right ventricular dysfunction.

**Keywords** Pulmonary arterial hypertension; Congenital heart disease; Pulmonary cardiac output; 4D cardiac magnetic resonance  
**Disclosure of interest** The authors declare that they have no competing interest.

<https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.06.024>

## Right ventricle end-systolic remodeling index in patients with atrial septal defect and severe pulmonary arterial hypertension

Selegny M, Fournier E, Amsallem M, Tortigue M, Kara M, Moussa N, Cohen S, Lecerf F, Isorni MA, Humbert M, Hascoet S

Abstract présenté en communication orale au congrès de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie – Tours – Septembre 2019  
Archives of Cardiovascular Diseases Supplements,11,4,e399,2019,Elsevier Masson

Abstract présenté en poster et commenté au congrès Euroecho, Décembre 2019  
European Heart Journal-Cardiovascular Imaging,21, Supplement\_1,jez319. 219, 2020, Oxford University Press

Abstracts

i233

Poster Session

### P371

## Right ventricle end-systolic remodeling index in patients with atrial septal defect and severe pulmonary arterial hypertension

Selegny M.<sup>1</sup>; Fournier E.<sup>1</sup>; Amsallem M.<sup>2</sup>; Tortigue M.<sup>1</sup>; Kara M.<sup>1</sup>; Benmoussa N.<sup>1</sup>; Cohen S.<sup>1</sup>; Isorni MA.<sup>1</sup>; Jais X.<sup>3</sup>; Humbert M.<sup>3</sup>; Hascoet S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Surgical Centre Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France

<sup>2</sup>Stanford University Medical Center, Division of cardiovascular Medicine, Stanford, United States of America

<sup>3</sup>Bicetre University Hospital, Pneumology, Le Kremlin-Bicetre, France

**Background** Outcome of patients with atrial septal defect (ASD) and severe pulmonary arterial hypertension (PAH) relates to right ventricular (RV) function.

Magnetic resonance imaging (MRI) remains the gold standard for evaluating the RV function but it is not used routinely. We investigated the relationship between MRI and multiple echocardiography parameters, including the Right Ventricle End-Systolic Remodeling Index (RVESRI), a new prognostic marker in patients with PAH.

**Methods** 23 patients with ASD and severe PAH (median age 49y.o.[39-59], SpO<sub>2</sub> 92% [90-95], WHO functional class II or III, mean pulmonary artery pressure 51mmHg [40-59]) were included between 2014 and 2018. All patients underwent MRI and echocardiography assessment. Echocardiographic measurements of RV remodeling and function included TAPSE, RV fractional area change (RVFAC), peak systolic velocity of the tricuspid valve (S'TV), right atrial (RA) area, RV strain, Systolic to diastolic ratio, eccentricity index and RVESRI, defined by septum length divided by lateral wall length (Figure 1). Pericardial effusion was noted.

**Results** Median RV ejection fraction (EF) evaluated with MRI was 46 % [34-59]. RV dysfunction (RVEF < 45%) was observed in 43% of patients. Median RVFAC and

RVESRI were 29.6%[23-34] and 1.6[1.4-1.7] respectively. By spearman correlation, RVFAC and RVESRI were significantly correlated to RVEF (Rho 0.62, p < 0.007 and

Rho -0.51, p < 0.02 respectively). By linear regression, RVFAC and RVESRI were also correlated to RVEF (R<sup>2</sup> =0.36, p < 0.003 and R<sup>2</sup> =0.34, p < 0.08). Pericardial effusion was associated with RV dysfunction (p < 0.008) and a lower RVFAC (p < 0.01). TAPSE, S'TV and RV strain were not correlated with RVEF.

**Conclusion** RVFAC, RVESRI and pericardial effusion were markers of RV dysfunction in patients with ASD and severe PAH. RVESRI appears as a simple and reliable parameter for follow-up. Its prognostic value in patients with CHD remains to be demonstrated.

**Primary Repair of Common Arterial Trunk: Is It Safe After Four Months of Age?**

**Hascoet S, Vergnat M, Ly M, Lebret E, Boet A, Roussin R, Horer J**

Abstract présenté en communication orale au congrès de la société européenne de cardiologie pédiatrie, Lyon, Avril 2017.<sup>25</sup>

Cardiology in the Young Supplement S2, 27, doi:10.1017/S1047951117000373



Volume 27 • Supplement S2 • Pages S1–S148

doi:10.1017/S1047951117000373

*Cardiology  
in the  
Young*

© 2017 Cambridge University Press

*51st Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital  
Cardiology (AEPC)*

---

**MP3-11****Primary Repair of Common Arterial Trunk: Is It Safe After Four Months of Age?**

*Hascoet S., Vergnat M., Ly M., Le Bret E., Boet A., Roussin R., Horer J.*  
*pôle des cardiopathies congénitales*  
*Hôpital Marie Lannelongue*  
*Le Plessis-Robinson, France*

**Introduction**

Repair of common arterial trunk (CAT) is usually performed before 4 months of age. Late repair has been associated with unfavorable outcome. However, limited contemporary data support this finding. We assessed short-term outcome after CAT repair beyond 4 months of age, and investigated risk factors for poor outcome.

**Methods**

All patients undergoing CAT repair beyond ("late") 4 months of age (oversea referrals) from 1995 to 2015 were included.

Early Outcomes and potential risk factors for prolonged intensive care unit (ICU) stay (>7 days) and treated post-operative pulmonary hypertension (PAH) (NO and/or other PAH-specific therapies) were assessed by means of logistic regression.

As a reference-value for CAT normal early outcome, results of concomitant regular age repair (before ("early") 4 months of age) were used.

**Results**

Patients "late" (n=34) presenting had at median age of 10 months (range 4m.-11y.). Preoperatively, median arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) was 90% (range 75-96%) and pulmonary vascular resistances (PVR) (n=10, 29%) 8.9 WU (range 3.8 - 19.2 WU). A valved conduit for right ventricular outflow tract reconstruction and complete closure of all septal defects were performed in all patients n=34 (100%).

When juxtaposed to "early" repair (n=132) results, "late" repair patients did not demonstrate any difference in mortality and postoperative PAH rates, while ICU and ventilation time were significantly shorter in this group.

In multivariate analysis, age at surgery, preoperative PVR and catheterization were not predictor for mortality, postoperative PAH, or prolonged ICU stay. SaO<sub>2</sub> was a significant predictor for postoperative PAH and prolonged ICU stay, respectively (OR=0.85, 95%CI 0.72-0.99, p=0.04) (OR=0.84, 95%CI 0.73-0.97, p=0.02).

Survival after hospital discharge was 100% (median follow up time 2.2 years, 62% complete).

**Conclusion**

Early timing for CAT repair should not be revised given the naturally-selected character of the studied cohort.

For these patients, late repair is feasible without increased/prohibitive morbidity and mortality rates.

Preoperative SaO<sub>2</sub>, as main predictor for adverse outcome, is pivotal-decisive for operability assessment.

PVR can be reliably estimated by SaO<sub>2</sub>.

**REFERENCES**

1. Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens. . *Zeitschr Klin Med.* 1897;32:1-28.
2. Kempny A, Dimopoulos K and Gatzoulis MA. Declining incidence and prevalence of Eisenmenger syndrome in the developed world: a triumph of modern medicine. *Heart.* 2017;103:1313-1314.
3. Hjortshoj CS, Jensen AS, Sorensen K, Nagy E, Johansson B, Kronvall T, Dellborg M, Estensen ME, Holmstrom H, Turanlahti M, Thilen U and Sondergaard L. Epidemiological changes in Eisenmenger syndrome in the Nordic region in 1977-2012. *Heart.* 2017;103:1353-1358.
4. Hascoet S, Fournier E, Jais X, Le Gloan L, Dauphin C, Houeijeh A, Godart F, Iriart X, Richard A, Radojevic J, Amedro P, Bosser G, Souletie N, Bernard Y, Mocerri P, Bouvaist H, Mauran P, Barre E, Basquin A, Karsenty C, Bonnet D, Iserin L, Sitbon O, Petit J, Fadel E, Humbert M and Ladouceur M. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017.
5. Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, Alonso Gonzales R, Germanakis I, Diller GP, Swan L, Marino PS, Wort SJ, Babu-Narayan SV, Ferrari E, Gatzoulis MA, Li W and Dimopoulos K. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015;179:455-60.
6. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Jensen AS, Sondergaard L, Estensen ME, Thilen U, Budts W, Mulder BJ, Blok I, Tomkiewicz-Pajak L, Szostek K, D'Alto M, Scognamiglio G, Prokselj K, Diller GP, Dimopoulos K, Wort SJ and Gatzoulis MA. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation.* 2017;135:1432-1440.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P,

- Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M and Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal*. 2015;46:903-75.
8. Hascoet S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, Laux D, Sitbon O, Lambert V and Capderou A. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017;36:386-398.
9. Hascoet S, Boet A, Roussin R, Guihaire J, Savale L, Mercier O and Fadel E. Pumpless Lung Assist as a Bridge to Medical Therapy in a Teenager with Pulmonary Arterial Hypertension and Partial Anomalous Pulmonary Venous Return. *The Canadian journal of cardiology*. 2020.
10. Vachier JL. Treatment of pulmonary arterial hypertension in Eisenmenger syndrome: Practice makes (almost) perfect. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017;36:376-377.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG and Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53.
12. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K and Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2020.
13. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ and Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241-7.

14. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP and Webb GD. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e143-e263.
15. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N and Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014;130:749-56.
16. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E and Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163-72.
17. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA and Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93:682-7.
18. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, van der Velde ET, Bresser P and Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120:198-204.
19. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilen U, Kaemmerer H, Moons P, Meijboom F, Popelova J, Laforest V, Hirsch R, Daliento L, Thaulow E and Mulder B. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005;26:2325-33.
20. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A,

- Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of C, Association for European Paediatric C and Guidelines ESCCFP. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
21. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G and Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:538-46.
22. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruiz JM, Gonzalez IO, Cubero JS, del Cerro MJ, Salvador ML, Dos Subira L, Gallego P, Escribano-Subias P and investigators R. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:717-23.
23. Diller GP and Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039-50.
24. Gouton M, Lucet V, Bical O and Leca F. Late management of truncus arteriosus: 20 years of humanitarian experience. *Cardiol Young*. 2018;28:302-308.
25. Hascoet S, Vergnat M, Ly M, Lebret E, Boet A, Roussin R and Horer J. Primary Repair of Common Arterial Trunk: Is It Safe After Four Months of Age? *Cardiology In the Young*. 2017;27.
26. Rondelet B, Dewachter C, Kerbaul F, Kang X, Fesler P, Brimioulle S, Naeije R and Dewachter L. Prolonged overcirculation-induced pulmonary arterial hypertension as a cause of right ventricular failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1017-26.
27. Rabinovitch M. EVE and beyond, retro and prospective insights. *Am J Physiol*. 1999;277:L5-12.
28. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS and Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006;27:1737-42.

29. Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Apitz C, Baumgartner H, Berger F, Bruch L, Brunnemer E, Budts W, Claussen M, Coghlan G, Dahnert I, D'Alto M, Delcroix M, Distler O, Dittrich S, Dumitrescu D, Ewert R, Faehling M, Germund I, Ghofrani HA, Grohe C, Grossekreymborg K, Halank M, Hansmann G, Harzheim D, Nemes A, Havasi K, Held M, Hoepfer MM, Hofbeck M, Hohenfrost-Schmidt W, Jureviciene E, Gumbiene L, Kabitz HJ, Klose H, Kohler T, Konstantinides S, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Kropf-Sanchen C, Lammers A, Lange T, Meyn P, Miera O, Milger-Kneidinger K, Neidenbach R, Neurohr C, Opitz C, Perings C, Remppis BA, Riemekasten G, Scelsi L, Scholtz W, Simkova I, Skowasch D, Skride A, Stahler G, Stiller B, Tsangaris I, Vizza CD, Vonk Noordegraaf A, Wilkens H, Wirtz H, Diller GP, Grunig E and Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry. *J Clin Med*. 2020;9.
30. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ and Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:545-54.
31. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW and Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1996;15:100-5.
32. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A and Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-24.
33. Corone S, Davido A, Lang T and Corone P. [Outcome of patients with Eisenmenger syndrome. Apropos of 62 cases followed-up for an average of 16 years]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1992;85:521-6.
34. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, Gatzoulis MA and Dimopoulos K. Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014;100:1366-72.

35. Hjortshoj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sorensen K, Nagy E, Dellborg M, Johansson B, Rudiene V, Hong G, Opatowsky AR, Budts W, Mulder BJ, Tomkiewicz-Pajak L, D'Alto M, Prokselj K, Diller GP, Dimopoulos K, Estensen ME, Holmstrom H, Turanlahti M, Thilen U, Gatzoulis MA and Sondergaard L. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:2060-2067.
36. Dimopoulos K, Wort SJ and Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J*. 2014;35:691-700.
37. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP and Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-35.
38. Moons P, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Lu CW, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, Johansson B, Mackie AS, Menahem S, Caruana M, Veldtman G, Soufi A, Fernandes SM, White K, Callus E, Kutty S, Ombelet F, Apers S, Kovacs AH, Consortium A-I and the International Society for Adult Congenital Heart D. Physical Functioning, Mental Health, and Quality of Life in Different Congenital Heart Defects: Comparative Analysis in 3538 Patients From 15 Countries. *The Canadian journal of cardiology*. 2020.
39. Amedro P, Basquin A, Gressin V, Clerson P, Jais X, Thambo JB, Guerin P, Cohen S and Bonnet D. Health-related quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension associated with CHD: the multicentre cross-sectional ACHILLE study. *Cardiol Young*. 2016;26:1250-9.
40. Schuurin MJ, Bouma BJ, Cordina R, Gatzoulis MA, Budts W, Mullen MP, Vis JC, Celermajer D and Mulder BJ. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;164:106-10.
41. Batteux C, Meliani A, Brenot P and Hascoet S. Multimodality fusion imaging to guide percutaneous sinus venosus atrial septal defect closure. *Eur Heart J*. 2020.
42. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, Sabroe I, Kiely DG and Condliffe R. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease:

Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35:610-8.

43. Kempny A, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Alvarez-Barredo M, Tutarel O, Uebing A, Piatek P, Marino P, Swan L, Diller GP, Wort SJ and Gatzoulis MA. Six-minute walk test distance and resting oxygen saturations but not functional class predict outcome in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;168:4784-9.

44. Chiriac A, Riley DC, Russell M, Moore JP, Padmanabhan D, Hodge DO, Spiegel MR, Vargas ER, Phillips SD, Ammash NM, Madhavan M, Asirvatham SJ and McLeod CJ. Determinants of Sudden Cardiac Death in Adult Patients With Eisenmenger Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e014554.

45. Mocerri P, Dimopoulos K, Lioudakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller GP, Swan L, Wort SJ, Marino PS, Gatzoulis MA and Li W. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation*. 2012;126:1461-8.

46. Mocerri P, Iriart X, Bouvier P, Baudouy D, Gibelin P, Saady R, Laik J, Cerboni P, Thambo JB and Ferrari E. Speckle-tracking imaging in patients with Eisenmenger syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:104-12.

47. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Corraera A, Santoro G, Gaio G, Sarubbi B, Calabro R and Russo MG. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure. *Int J Cardiol*. 2013;168:3797-801.

48. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Baumgartner H and German Competence Network for Congenital Heart Defects I. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2020;308:28-32.

49. Moller JH, Patton C, Varco RL and Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol*. 1991;68:1491-7.

50. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG and McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987;76:1037-42.
51. Akagi S, Kasahara S, Sarashina T, Nakamura K and Ito H. Treat-and-repair strategy is a feasible therapeutic choice in adult patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with a ventricular septal defect: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;2:ty033.
52. Yong G, Khairy P, De Guise P, Dore A, Marcotte F, Mercier LA, Noble S and Ibrahim R. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:455-62.
53. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klaar U, Binder T, Probst P, Heinze G, Maurer G and Baumgartner H. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J*. 2011;32:553-60.
54. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Tzifa A, Goletto S, Broberg C, Dimopoulos K and Gatzoulis MA. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2011;151:307-12.
55. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J and Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:356-65.
56. Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, Basquin A, Dauphin C, Hascoet S, Mocerri P, Bredy C, Iserin L, Gouton M and Nizard J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2016.
57. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M and Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32:75-81.

58. Thorne S, MacGregor A and Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92:1520-5.
59. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M and Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy I. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
60. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E and Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127:27-32.
61. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG and Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1124-31.
62. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD and Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1381-5.
63. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G and Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369:809-18.
64. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, He J, Papadakis K, Pulido T, Galie N and Investigators MS. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019;139:51-63.
65. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, Shrimal D and Tyagi S. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome--a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:424-31.

66. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S and Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:851 e1-5.
67. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, Weimann G, Saleh S and Apitz C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101:1792-9.
68. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K and Landzberg MJ. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003;91:632-5.
69. Rosenzweig EB, Kerstein D and Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
70. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ and Treprostinil Study G. 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.
71. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A and Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006;129:683-8.
72. Nashat H, Kempny A, Harries C, Dormand N, Alonso-Gonzalez R, Price LC, Gatzoulis MA, Dimopoulos K and Wort SJ. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *Int J Cardiol*. 2020;299:131-135.
73. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ and Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20-5.

74. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, Berger F, Baumgartner H and German Competence Network for Congenital Heart Defects I. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2016;37:1449-55.
75. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI, International Society of H and Lung T. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31:1073-86.
76. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*. 1958;2:755-62.
77. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, Alvarez-Barredo M, Koo C, Kempny A, Harries C, Parfitt L, Uebing AS, Swan L, Marino PS, Wort SJ and Gatzoulis MA. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol*. 2013;167:840-7.
78. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV and Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*. 2007;93:350-4.
79. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM and Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41.
80. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N and Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.

81. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R and Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:252-7.
82. Capderou A, Douguet D, Losay J and Zelter M. Comparison of indirect calorimetry and thermodilution cardiac output measurement in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1930-4.
83. Boyd E. The Growth of the Surface Area of the Human Body. University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press. 1935.
84. Naeije R. Pulmonary vascular function. In: A. J. Peacock, ed. *Pulmonary Circulation : A Handbook For Clinicians* London: Chapman & Hall Medical; 1996: 13-27.
85. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G and Dartevelle P. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2010;38:277-84.
86. Therneau TM and Grambsch PM. Modeling survival data: extending the cox model. *New York: Springer Science & Business Media;* . 2000.
87. Selzer A and Sudrann RB. Reliability of the determination of cardiac output in man by means of the Fick principle. *Circ Res.* 1958;6:485-90.
88. Schmitz A, Kretschmar O, Knirsch W, Woitzek K, Balmer C, Tomaske M, Bauersfeld U and Weiss M. Comparison of calculated with measured oxygen consumption in children undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:1054-8.
89. LaFarge CG and Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res.* 1970;4:23-30.
90. Bergstra A, van Dijk RB, Hillege HL, Lie KI and Mook GA. Assumed oxygen consumption based on calculation from dye dilution cardiac output: an improved formula. *Eur Heart J.* 1995;16:698-703.

91. Summerhill EM and Baram M. Principles of pulmonary artery catheterization in the critically ill. *Lung*. 2005;183:209-19.
92. Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W and Hess J. Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:272-6.
93. Garg N, Tripathy N and Sinha N. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a cardiac catheterisation follow-up study. *Cardiol Young*. 2011;21:631-8.
94. Berger RM, Beghetti M, Galie N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, Chiossi E and Landzberg M. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol*. 2010;144:373-8.
95. 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 and Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
96. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V and Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006;114:1807-10.
97. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, Albin A, Gotti E, Monti E, Bacchi Reggiani ML and Galie N. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *The European respiratory journal*. 2015;46:414-21.
98. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G and Hoeper MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2015;46:405-13.

99. Vachieri JL and Rubin LJ. Navigating the uncharted waters of combination therapy in pulmonary arterial hypertension: COMPASS or dead-reckoning. *The European respiratory journal*. 2015;46:297-8.
100. Haffner ME. Adopting orphan drugs--two dozen years of treating rare diseases. *The New England journal of medicine*. 2006;354:445-7.
101. Lagakos SW. Clinical trials and rare diseases. *The New England journal of medicine*. 2003;348:2455-6.
102. Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR, Miravittles M, Strange C, Trapnell BC, van Bronswijk H and Vogelmeier C. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med*. 2012;106:759-68.
103. Humbert M, Sitbon O and Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1425-36.
104. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O and Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130:2189-208.
105. 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, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R and Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.
106. Hascoet S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, Laux D, Sitbon O, Lambert V and Capderou A. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016.
107. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Sarubbi B, Correria A, Scognamiglio G, Papa S, Bossone E, Calabro R, Vizza CD and Russo MG. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;164:323-6.

108. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW and Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:1264-77.
109. Lopes AA and O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:431-5.
110. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, Kaine SF, Ivy DD, Webber SA, Rothman A, Ross RD, Aggarwal S, Takahashi M and Waldman JD. Inhaled Nitric Oxide as a Preoperative Test (INOP Test I): the INOP Test Study Group. *Circulation*. 2002;106:176-81.
111. Tortigue M, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, Jais X, Savale L, Lamy J, Boet A, Brenot P, Petit J and Hascoet S. Long-term outcome after percutaneous shunt closure of selected patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2019;11:130.
112. Fischer S, Simon AR, Welte T, Hoeper MM, Meyer A, Tessmann R, Gohrbandt B, Gottlieb J, Haverich A and Strueber M. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:719-23.
113. Arnott C, Strange G, Bullock A, Kirby AC, O'Donnell C, Radford DJ, Grigg LE and Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapy is associated with greater survival in Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2017.
114. Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K and Budts W. Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27:1472-7.
115. Ross HJ, Law Y, Book WM, Broberg CS, Burchill L, Cecchin F, Chen JM, Delgado D, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, Kuvin JT, Martin CM, Murphy AM, Singh G, Spray TL, Stout KK, American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Committee of the

Council on Clinical C, Council on Cardiovascular Disease in the Young tCoCR, Intervention, the Council on Functional G and Translational B. Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:802-20.

116. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, Eicken A, Gorenflo M, Hager A, de Haan F, Huntgeburth M, Kozlik-Feldmann RG, Miera O and Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79-88.

117. Lewis M and Rosenbaum M. When Should Adult Congenital Heart Disease Patients be Considered for Transplant and Deciding Which Organs to Transplant. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61:377-381.

118. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, Sharples LD, Satchithananda DK, Tsui SS, Large SR and Wallwork J. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72:1887-91.

119. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR and Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002;21:731-7.

120. Hjortshoj CS, Gilljam T, Dellgren G, Pentikainen MO, Moller T, Jensen AS, Turanlahti M, Thilen U, Gustafsson F and Sondergaard L. Outcome after heart-lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2020;106:127-132.

121. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jais X, Fabre D, O'Connell C, Montani D, Stephan F, Sitbon O, Simonneau G, Dartevelle P, Humbert M and Fadel E. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;104:404-411.

122. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR and Glanville AR. A consensus document

- for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:1-15.
123. Fine JP and Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94:496-509.
124. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for H and Lung T. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2019;38:1042-1055.
125. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, Banner NR, Wort SJ, Swan L, Constantine AH, Gatzoulis MA, Diller GP and Kempny A. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart*. 2019;105:596-602.
126. Callegari G, D'Armini AM, Baiardi P, Vigano M and Fracchia C. Predictors of mortality in patients with Eisenmenger syndrome and admission to the lung transplantation waiting list. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2004;61:199-202.
127. De Meester J, Smits JM, Persijn GG and Haverich A. Lung transplant waiting list: differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1999;18:563-71.
128. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK and Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:910-8.

129. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J and Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30:1104-22.
130. Olland A, Falcoz PE, Canuet M and Massard G. Should we perform bilateral-lung or heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17:166-70.
131. Toyama H, Saitoh K, Takei Y, Ejima Y, Kurosawa S and Yamauchi M. Two cases of bilateral lung transplantation combined with intracardiac repair and pulmonary artery replacement: perioperative managements based on the left ventricular function. *Journal of anesthesia*. 2015;29:957-61.
132. Sertic F, Han J, Diagne D, Richards T, Chavez L, Berg A, Wald J, Rame JE, Crespo MM and Bermudez CA. Not All Septal Defects Are Equal: Outcomes of Bilateral Lung Transplant With Cardiac Defect Repair vs Combined Heart-Lung Transplant in Patients With Eisenmenger Syndrome in the United States. *Chest*. 2020.
133. Wong K, Tecson K and Cedars A. Outcomes of Multi-Organ Transplant in Adult Patients With Congenital Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e014088.
134. Cohen S, Houyel L, Guillemain R, Varnous S, Jannot AS, Ladouceur M, Boudjemline Y, Bonnet D and Iserin L. Temporal trends and changing profile of adults with congenital heart disease undergoing heart transplantation. *Eur Heart J*. 2016;37:783-9.
135. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI, International Society of H and Lung T. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31:1052-64.

136. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, Picot MC, Matecki S, Malekzadeh-Milani S, Levy M, Ladouceur M, Ovaert C, Aldebert P, Thambo JB, Fraisse A, Humbert M, Cohen S, Baruteau AE, Karsenty C, Bonnet D, Hascoet S and investigators S-Is. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Heart Fail.* 2020;7:747-756.
137. Le Pavec J, Hascoet S and Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations. *J Thorac Dis.* 2018;10:5946-5952.

**Titre: Thérapies avancées de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales**

**Mots clés:** hypertension artérielle pulmonaire, hémodynamique, cardiopathie congénitale, médicament, transplantation

**Résumé :** Les cardiopathies congénitales sont les anomalies congénitales les plus fréquentes. Grâce aux progrès dans la prise en charge chirurgicale, environ 90% des enfants ayant une cardiopathie congénitale vivent désormais jusqu'à l'âge adulte. Néanmoins, l'évolution clinique de ces patients peut être marquée par des complications, dont l'hypertension artérielle pulmonaire. Celle-ci peut se développer secondairement à l'absence ou au retard de prise en charge dans l'enfance ou à des lésions résiduelles. L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à un pronostic altéré, essentiellement par défaillance ventriculaire. L'hypertension artérielle pulmonaire chez ces patients se caractérise par la variabilité des aspects hémodynamiques selon les lésions anatomiques sous-jacentes. Sa prise en charge demeure variable, complexe et controversée. La correction de la cardiopathie congénitale prédisposante sous-jacente est recommandée ou contre-indiquée selon la sévérité de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les traitements spécifiques médicamenteux vasodilatateurs pulmonaires pourraient être bénéfiques dans les atteintes les plus évoluées.

Les patients avec atteinte terminale pourraient bénéficier de la transplantation cardio-pulmonaire. L'objectif principal de cette thèse a été d'étudier l'impact hémodynamique et sur le pronostic des différentes approches thérapeutiques avancées actuellement disponibles pour la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales. Ont été étudiés en particulier les traitements médicamenteux spécifiques, la correction du shunt par voie percutanée, l'assistance circulatoire et la transplantation cardio-pulmonaire. Cette thèse a permis de montrer qu'une prise en charge pro-active de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients avec cardiopathies congénitales est associée à une amélioration des paramètres hémodynamiques, des paramètres cliniques et par une amélioration du pronostic. Les résultats de cette thèse invitent à poursuivre le recours aux thérapies avancées et leur évaluation afin d'affiner les algorithmes de prise en charge clinique.

**Title: Advanced therapy for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases**

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, hemodynamics, congenital heart disease, drug, transplant

**Abstract:** Congenital heart disease is the most common birth defect. Thanks to advances in surgical management, about 90% of children with congenital heart disease now live to adulthood. Nevertheless, the clinical course of these patients may be marked by complications, including pulmonary arterial hypertension. It may develop secondary to the absence or delay of treatment in childhood or to residual lesions. It is associated with an altered prognosis, primarily due to ventricular failure. Pulmonary arterial hypertension in these patients is characterized by variability in hemodynamic aspects depending on the underlying anatomical lesions. Its management remains variable, complex and controversial. Correction of underlying predisposing congenital heart disease is recommended or contraindicated depending on the degree of severity of pulmonary arterial hypertension. Specific pulmonary vasodilator drug therapies may be beneficial in more advanced disease.

Patients with end stage disease may benefit from cardiopulmonary transplantation. The main objective of this thesis was to study the hemodynamic and prognostic impact of the different advanced therapeutic approaches currently available for the management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Specific drug therapies, percutaneous shunt correction, circulatory support and cardiopulmonary transplant were studied. This thesis has shown that proactive management of pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease is associated with improved hemodynamic parameters, clinical parameters and improved prognosis. The results of this thesis call for further use and evaluation of advanced therapies to refine clinical management algorithms.