

Syndrome hépato-pulmonaire et hypertension porto-pulmonaire

Drs CRISTINA MARCU^a, EDUARDO SCHIFFER^b, JOHN-DAVID AUBERT^{c,d}, JULIEN VIONNET^{a,d}, PATRICK YERLY^e, PIERRE DELTENRE^a et ASTRID MAROT^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 1464-9

Le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) et l'hypertension porto-pulmonaire (HPP) sont deux complications pulmonaires fréquentes de la maladie hépatique. La présence d'une hypertension portale est un élément crucial dans la pathogenèse de ces deux maladies, toutefois distinctes en termes de physiopathologie, de diagnostic et de traitement. Le SHP se manifeste par une oxygénation artérielle anormale, liée à la présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires. En revanche, l'HPP est une hypertension artérielle pulmonaire, développée dans le contexte d'une hypertension portale et d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires. Il est important d'identifier et d'évaluer la sévérité de ces deux maladies, en particulier chez les candidats à une transplantation hépatique, en raison de leur association à une morbi-mortalité plus importante.

Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension

Hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (POPH) are two frequent pulmonary complications of liver disease. Portal hypertension is a key element in the pathogenesis of both disorders, which are however distinct in terms of pathogenesis, diagnosis and treatment. HPS corresponds to an abnormal arterial oxygenation in relation with the development of intrapulmonary vascular dilatations. POPH is a pulmonary arterial hypertension in the setting of portal hypertension and elevated pulmonary vascular resistance. As both diseases are associated with an increased risk of morbidity and mortality, it is important to screen and evaluate the severity of these two disorders particularly in liver transplant candidates.

INTRODUCTION

Le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) et l'hypertension porto-pulmonaire (HPP) sont deux complications pulmonaires fréquentes de la maladie hépatique. Il est important de connaître et d'identifier ces deux maladies, en particulier chez les candidats à une transplantation hépatique (TH), en raison de leur association à une morbidité et une mortalité plus importantes.¹⁻³ Il s'agit de deux affections présentant des caractéristiques cliniques communes mais distinctes en termes de physiopathologie, de diagnostic et de traitement (tableau 1).

TABLEAU 1	Comparaison entre le syndrome hépato-pulmonaire et l'hypertension porto-pulmonaire
-----------	--

* Le gradient alvéolo-artériel ($D(A-a)O_2$) à l'air ambiant peut être calculé selon la formule suivante: $P_{AO_2} - PaO_2 = (FIO_2 [P_{atm} - PH_2O] - [P_aCO_2/0,8]) - PaO_2$ (calculateur disponible en ligne: www.mdcalc.com/a-a-o2-gradient).

P_{AO_2} : pression partielle alvéolaire en oxygène (mmHg); PaO_2 : pression partielle artérielle en oxygène (mmHg); P_{atm} : pression atmosphérique (760 mmHg au niveau de la mer); PH_2O : pression partielle en vapeur d'eau (47 mmHg); FIO_2 : fraction d'oxygène inspirée (21% à l'air ambiant); P_aCO_2 : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (mmHg); R est le quotient respiratoire arbitrairement fixé à 0,8; ETT: échographie transthoracique; sPAP: pression artérielle pulmonaire systolique.

	Syndrome hépato-pulmonaire (SHP)	Hypertension porto-pulmonaire (HPP)
Prévalence	4-32% des patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique	4,5 à 8,5% des patients cirrhotiques candidats à une transplantation hépatique
Clinique	- Initialement: aucun symptôme - Par la suite, le plus souvent: dyspnée à l'effort puis au repos - Parfois: platypnée, hippocratisme digital, cyanose, angiomes stellaires	- Initialement: aucun symptôme - Par la suite, le plus souvent: dyspnée à l'effort puis au repos - Parfois: douleurs thoraciques, hémoptysies, lipothymies, syncope à l'effort
Gaz du sang (à l'air ambiant)	$D(A-a)O_2 \geq 15$ mmHg (ou ≥ 20 mmHg si > 65 ans)* - Orthodéoxie - Hypoxémie	- Habituellement normaux - Hypoxémie
Diagnostic	- ETT de contraste: microbulles dans les cavités gauches après 3 à 6 cycles cardiaques - Scintigraphie pulmonaire au ^{99m}Tc-MAA: > 6% de captation extrapulmonaire	- Cathétérisme cardiaque droit (cf. critères hémodynamiques tableau 2) - ETT: signes indirects d'hypertension pulmonaire, sPAP 30-50 mmHg
Traitement	- Transplantation hépatique - Oxygénothérapie en cas d'hypoxémie	- Transplantation hépatique (sauf pour les formes sévères ou en cas de non-réponse au traitement médical) - Traitement médical

SYNDROME HÉPATO-PULMONAIRE

Définition, prévalence et pronostic

Le SHP est défini par la triade suivante: a) présence d'une maladie hépatique avec ou sans hypertension portale; b) défaut d'oxygénation artérielle avec augmentation de la différence alvéolo-artérielle d'oxygène avec ou sans hypoxémie et c) présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires (DVIP), sans maladie cardiovasculaire ou pulmonaire associée (tableau 2).⁴ La cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, est généralement à l'origine du développement d'un SHP. Plus rarement, un SHP peut se développer en présence d'une hypertension portale sans cirrhose et éventuellement en l'absence d'hypertension portale, comme dans le syndrome

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Service d'anesthésie, Département APSI, HUG, 1211 Genève 14, ^c Service de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Centre de transplantation d'organes, CHUV, 1011 Lausanne, ^e Service de cardiologie, CHUV, 1011 Lausanne
astrid.marot@chuv.ch

TABEAU 2

**Critères diagnostiques
et stades de sévérité**

* Stades de sévérité déterminés par l'European Respiratory Task Force.¹⁶
D(A-a)O₂: gradient alvéolo-artériel en oxygène; mPAP, pression artérielle pulmonaire moyenne; PaO₂: pression partielle artérielle en oxygène (mmHg); PAPO: pression artérielle pulmonaire d'occlusion (mmHg); RVP: résistance vasculaire pulmonaire (dys.s.cm⁻⁵).

		Syndrome hépato-pulmonaire (SHP)	Hypertension porto-pulmonaire (HPP)
Critères diagnostiques		1. Présence d'une hépatopathie: hypertension portale (le plus souvent) avec ou sans cirrhose 2. Défaut d'oxygénation artérielle: D(A-a)O ₂ ≥ 15 mmHg (ou ≥ 20 mmHg si ≥ 65 ans) 3. Présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires	1. Présence d'une hypertension portale 2. Critères hémodynamiques mesurés lors du cathétérisme cardiaque droit: • mPAP > 25 mmHg • RVP > 240 dyn.s.cm ⁻⁵ • PAPO < 15 mmHg
Stades de sévérité *	Léger	PaO ₂ ≥ 80 mmHg	25 < mPAP < 35 mmHg
	Modéré	PaO ₂ < 60-79 mmHg	35 ≤ mPAP < 45 mmHg
	Sévère	PaO ₂ < 50-59 mmHg	mPAP ≥ 45 mmHg
	Très sévère	PaO ₂ < 50 mmHg	

de Budd-Chiari, l'hépatite fulminante ou l'hépatite hypoxique.^{3,5,6} Le degré d'hypoxémie permet de classer la sévérité du SHP (tableau 2), qui n'est par contre pas corrélée à la sévérité de la maladie hépatique.⁷ On a par ailleurs montré que le SHP était deux fois plus fréquent en cas de cirrhose Child-Pugh C qu'en cas de cirrhose compensée.

La prévalence du SHP est difficile à estimer en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées. Ainsi, dans l'ensemble des hépatopathies chroniques, elle peut varier entre 4 et 47%, alors que chez les candidats à une TH, elle varie entre 4 et 32%.^{3,6}

La présence d'un SHP est associée à une augmentation de la mortalité et à une diminution de la qualité de vie des malades cirrhotiques. Dans une large cohorte de malades en attente de TH, on a mis en évidence une mortalité deux fois plus importante chez ceux atteints de SHP par rapport à ceux sans SHP, indépendamment de l'âge, du score de MELD (*model for end-stage liver disease*), de l'hypoxémie et des comorbidités.⁸

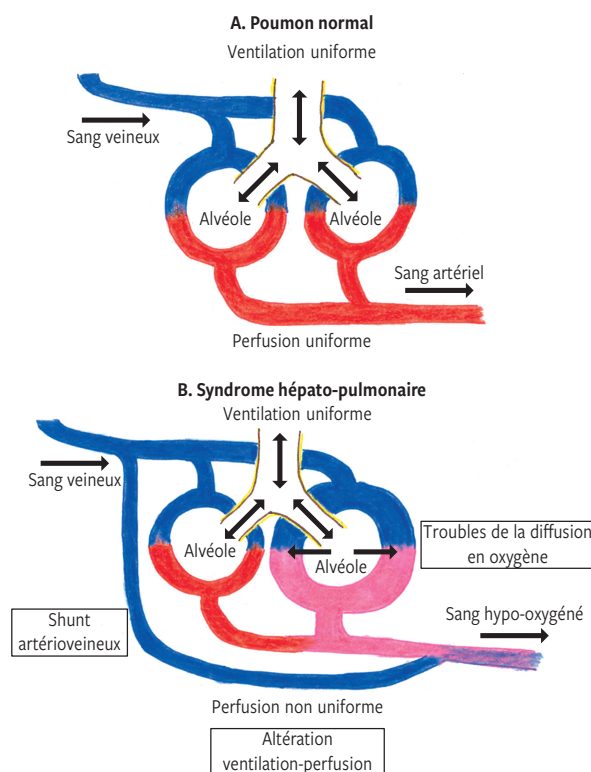
Physiopathologie

Le SHP se caractérise par la présence de DVIP (de 15 à 100 µm), responsables de trois mécanismes physiopathologiques contribuant à l'altération des échanges gazeux et au défaut d'oxygénation artérielle: l'altération ventilation-perfusion, les troubles de la diffusion de l'oxygène et la présence de shunts artérioveineux (figure 1).^{3,4,6} Le phénomène de vasodilatation pulmonaire est principalement expliqué par un déséquilibre de facteurs vasoactifs au profit d'une vasodilatation prédominante. Les principaux médiateurs impliqués sont le monoxyde d'azote (NO), le monoxyde de carbone (CO), l'endothéline-1 (ET-1) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα).³ L'hyperproduction de NO au niveau pulmo-

FIG 1

**Défaut d'oxygénation artérielle
dans le syndrome hépato-pulmonaire**

A. Situation normale avec ventilation alvéolaire et perfusion uniformes.
B. Le syndrome hépato-pulmonaire se caractérise par la présence de dilatations vasculaires intrapulmonaires, responsables de trois mécanismes physiopathologiques contribuant à l'altération des échanges gazeux et au défaut d'oxygénation artérielle: l'altération ventilation-perfusion, les troubles de la diffusion en oxygène et la présence de shunts artérioveineux.^{3,4,6} L'altération ventilation-perfusion se produit lorsqu'il existe une augmentation de la perfusion des capillaires pulmonaires dans les zones moins bien ventilées, surtout localisées au niveau des bases pulmonaires. Puisque les capillaires sont dilatés, la distance que doit parcourir la molécule d'oxygène entre l'alvéole et le centre du capillaire est plus grande, expliquant les anomalies de la diffusion en oxygène, pouvant être exacerbées par la présence d'une circulation hyperdynamique caractéristique des malades cirrhotiques avec une hypertension portale.^{4,6}



(Adaptée de réf.⁴).

naire par la NO-synthase endothéliale (eNOS) et par induction d'une NO-synthase macrophagique (iNOS) semble jouer un rôle majeur chez les malades atteints d'un SHP, lorsqu'on sait, notamment, que l'augmentation du NO expiré chez les malades atteints de SHP se corrige après la TH, et que l'on a mis en évidence une normalisation de la production de NO après l'administration de L-NAME (inhibiteur de la NOS) dans les modèles expérimentaux.^{3,6,9} Des travaux ont également montré que l'augmentation de la production intrahépatique d'ET-1 et du TNFα participait à l'activation de la NOS et que l'endotoxémie, par l'augmentation du TNFα et par la stimulation de la iNOS au niveau pulmonaire chez le rat cirrhotique, jouait un rôle majeur dans la physiopathologie du SHP.^{3,9} Plus récemment, l'angiogenèse pulmonaire a été reconnue comme étant un facteur important dans la formation de shunts vasculaires. Le facteur angiogénique le plus étudié est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A), produit par le recrutement intrapulmonaire de monocytes et de macrophages activés.⁶

Présentation clinique

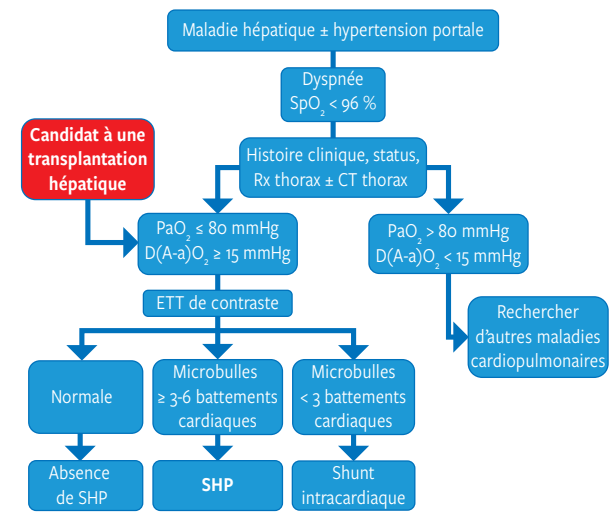
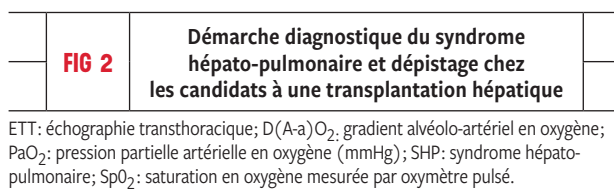
Après une longue période asymptomatique, l'apparition d'une dyspnée progressive, à l'effort, puis au repos, correspond à la présentation clinique habituelle du SHP. La dyspnée peut s'aggraver en position debout (platypnée), expliquée par la redistribution du flux sanguin aux bases pulmonaires où prédominent les DVIP, entraînant une diminution concomitante de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2). Ainsi, l'orthodéoxie, définie par une diminution de la $\text{PaO}_2 > 4$ mmHg ou d'une $\text{SpO}_2 > 5\%$ lors du passage de la position couchée à la position debout, est très suggestive d'un SHP mais n'est présente que dans 25% des cas.^{3,4} D'autres signes cliniques peuvent également être retrouvés, comme l'hippocratisme digital, les angiomes stellaires ou la présence d'une cyanose.

Diagnostic et dépistage

La démarche diagnostique du SHP consiste à confirmer un défaut d'oxygénation artérielle, de mettre en évidence la présence de DVIP et d'exclure une autre maladie cardiopulmonaire associée (tableau 2, figure 2).

Echocardiographie transthoracique (ETT) avec contraste (test aux microbulles)

C'est l'examen de choix pour dépister les DVIP. La technique consiste à administrer, par voie intraveineuse, une solution saline préalablement agitée. L'agitation de la solution génère des microbulles de taille supérieure à 10 μm . Chez les sujets normaux, les microbulles restent bloquées dans les capillaires pulmonaires de taille inférieure à 15 μm . Le test est positif lorsqu'on observe l'apparition de microbulles dans les cavités cardiaques gauches, 3 à 6 cycles cardiaques après le passage dans les cavités droites, impliquant l'existence de DVIP avec passage de microbulles par les vaisseaux pulmonaires dilatés.



(Adaptée de réf.^{3,5,6}).

Si les microbulles sont détectées plus précocement (< 3 cycles cardiaques), un shunt intracardiaque doit être suspecté.

Scintigraphie pulmonaire aux macroagréats d'albumine marqués au technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$)

C'est un examen alternatif pour détecter les DVIP. Chez les sujets normaux, les macroagréats d'albumine (particules > 20 μm) administrés par voie intraveineuse restent bloqués dans le réseau vasculaire pulmonaire. En présence de DVIP, il existe une captation mesurable au niveau du cerveau, de la rate et des reins. La fraction de shunt mesurée est corrélée au degré de l'hypoxémie et celle-ci est considérée comme positive si la captation extrapulmonaire est > 6%.^{3,4} Cet examen ne permet pas par contre de différencier un shunt intracardiaque d'un shunt intrapulmonaire.

Oxymétrie pulsée

Cet examen a été proposé comme test de dépistage rapide et peu coûteux du SHP, en mesurant indirectement la saturation en oxygène (SpO_2) de manière non invasive. Une étude prospective menée chez des candidats à une TH a démontré qu'une $\text{SpO}_2 < 96\%$ en position debout était très sensible (100%) et relativement spécifique (88%) pour détecter tous les malades avec un SHP lorsque la PaO_2 était inférieure à 60 mmHg.¹⁰ Par contre, cette technique n'est pas considérée comme fiable pour le dépistage d'un SHP léger ou modéré.

Autres examens paracliniques

Ceux-ci servent essentiellement à exclure un diagnostic alternatif (radiographie du thorax, épreuves fonctionnelles respiratoires, angioscanner thoracique).

Traitement

Il n'existe actuellement pas de thérapie médicale efficace pour le SHP.⁴ Puisqu'on sait que l'hypoxémie contribue à une mortalité accrue, une oxygénothérapie doit être envisagée en cas d'hypoxémie sévère.^{7,11} Les données menées sur de petits effectifs de malades n'ont pas montré de réelle efficacité des bêtabloquants, de la somatostatine, de l'aspirine, des inhibiteurs du NO, de la pentoxifylline, des préparations à base d'ail, des inhibiteurs de la cyclooxygénase, des corticoïdes, du bleu de méthylène ni de la norfloxacine.⁴⁻⁶

La mise en place d'un shunt intrahépatique porto-systémique (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) a été suggérée, afin de réduire l'hypertension portale chez des malades avec un SHP. Cependant, au vu des données limitées et en raison du risque d'aggraver l'état circulatoire hyperdynamique en lien avec la cirrhose, son utilisation n'est en général pas recommandée.^{4,12}

La TH est le seul traitement efficace du SHP permettant de corriger l'hypoxémie, les échanges gazeux et de diminuer le shunt intrapulmonaire dans la plupart des cas. Malgré ce succès, le risque opératoire de la TH reste important et la mortalité post-TH est corrélée à la sévérité de l'hypoxémie avant la TH.^{5,13} Des données récentes ont effectivement montré que la présence d'une hypoxémie très sévère ($\text{PaO}_2 \leq 44$ mmHg) était associée à une mortalité post-TH plus importante par rapport à une PaO_2 entre 44,1 et 54 mmHg.¹⁴ Les résultats d'une étude plus ancienne avaient déjà montré qu'une

hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) était prédictive d'une mortalité postopératoire accrue, et ce d'autant plus si elle était combinée avec la présence d'un shunt isotopique $\geq 20\%$.¹⁵ C'est pour cette raison que les malades avec un SHP sévère font l'objet d'une priorité sur la liste d'attente afin de leur permettre d'accéder plus rapidement à une TH.^{7,13,14}

HYPERTENSION PORTO-PULMONAIRE

Prévalence, définition et pronostic

L'HPP, plus rare que le SHP, est rencontrée chez 4,5 à 8,5% des candidats à une TH.¹³ Il s'agit d'une hypertension artérielle pulmonaire précapillaire, associée à une hypertension portale, avec ou sans maladie hépatique.^{1,3,6,16} La découverte d'une hypertension artérielle pulmonaire dans le contexte d'une hypertension portale ne signifie pas toujours qu'il existe une HPP. Effectivement, chez environ 35% des malades cirrhotiques, une hypertension pulmonaire modérée (pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP) de 25-35 mmHg) peut être observée, en raison d'une augmentation du débit cardiaque (circulation hyperdynamique) et/ou d'une élévation de la volémie, sans remodelage vasculaire pulmonaire et donc sans augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP). Dans d'autres cas, il peut également exister une hypertension pulmonaire en lien avec une dysfonction du ventricule gauche (hypertension pulmonaire post-capillaire), sans aucun lien avec une HPP.^{3,17} Seul le cathétérisme cardiaque droit permet d'établir le diagnostic précis d'une HPP (tableau 2).^{2,16}

La sévérité de l'HPP est évaluée par la valeur de la mPAP et n'est pas corrélée à la gravité de la maladie hépatique ni à la sévérité de l'hypertension portale (tableau 2).^{2,16} Le pronostic de l'HPP est mauvais, avec une survie à un an sans traitement estimée entre 35 et 50%.¹³

Présentation clinique

Comme dans le SHP, les malades atteints d'une HPP sont longtemps asymptomatiques. La dyspnée est le symptôme le plus fréquent. Les autres symptômes parfois retrouvés sont les suivants : douleur thoracique, hémoptysie, lipothymie ou syncope à l'effort.

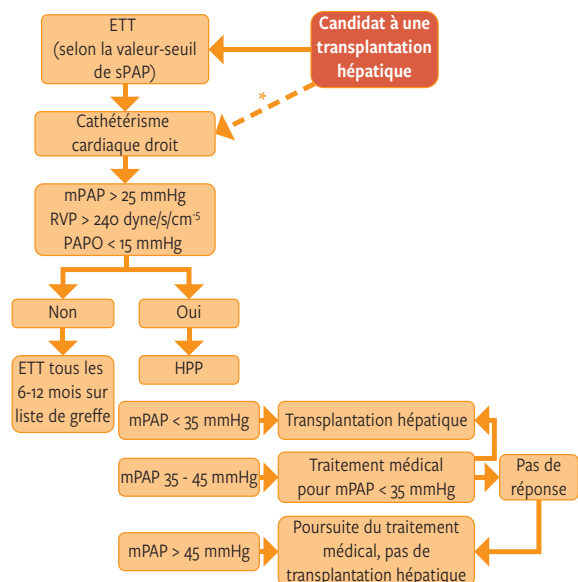
Diagnostic et dépistage

L'ETT joue un rôle important dans l'évaluation des malades cirrhotiques chez qui l'on suspecte une HPP. Il est d'ailleurs recommandé de réaliser une ETT chez tous les candidats à une TH.² Les données d'une étude prospective avaient montré qu'une valeur-seuil de pression artérielle pulmonaire systolique (sPAP) $< 30 \text{ mmHg}$ avait une valeur prédictive négative de 100% et une valeur prédictive positive de 59% pour le diagnostic d'HPP.¹⁸ L'équipe de la Mayo Clinic avait par contre montré qu'une valeur-seuil de 50 mmHg était plus fiable pour dépister les malades avec une HPP modérée à sévère.^{6,19} Il faut donc garder en tête que les valeurs-seuils de sPAP diffèrent d'un centre à l'autre et que bien que l'ETT reste un bon moyen de dépistage, seul le cathétérisme droit permet de poser formellement le diagnostic d'HPP.^{6,19} La réalisation systématique d'un cathétérisme cardiaque droit dans le bilan pré-TH est d'ailleurs pratiquée dans nos centres dans le cadre du Centre universitaire romand de transplantation (figure 3).

FIG 3

Algorithme pour le dépistage et le traitement de l'hypertension porto-pulmonaire

* Certains centres (en particulier le Centre universitaire romand de transplantation) pratiquent systématiquement un cathétérisme cardiaque droit chez tous les candidats à une transplantation hépatique, indépendamment du résultat de l'ETT. ETT : échographie transthoracique; HPP : hypertension porto-pulmonaire; sPAP : pression artérielle pulmonaire systolique; mPAP : pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion; RVP : résistance vasculaire pulmonaire.



(Adaptée de réf.6).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'HPP n'est pas complètement élucidée. Histologiquement, on retrouve un remodelage des petites artères pulmonaires, avec une prolifération des cellules musculaires lisses, une fibrose intimale concentrique et une hypertrophie de l'adventice, auxquels s'associent des thromboses in situ, amenant à une obstruction du débit sanguin pulmonaire et expliquant l'augmentation de la RVP. Ces phénomènes sont majoritairement causés par une dysfonction endothéliale où l'on retrouve un déséquilibre de production de médiateurs favorisant la vasoconstriction des artérioles pulmonaires, entraînant progressivement un remodelage vasculaire. L'hypertension portale est indispensable à la genèse de l'HPP et la circulation hyperdynamique contribue au développement de cette affection par les forces de cisaillement exercées sur l'endothélium.⁶ La présence de shunts portosystémiques permet aux substances vasoactives (ET-1, sérotonine, thromboxane A₂, interleukine 1, glucagon, etc.) de court-circuiter le foie pour se diriger vers la circulation pulmonaire.^{3,6,16} Un déficit en prostacycline synthétase, générant la prostacycline, un puissant vasodilatateur des vaisseaux pulmonaires, a également été décrit dans l'HPP sévère.²⁰

Des données récentes ont aussi montré que le sexe féminin, des polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme des estrogènes et la présence de taux circulants élevés d'estrogènes étaient associés au développement de l'HPP, supportant le rôle potentiel des hormones dans la physiopathologie de cette maladie.²¹

Traitement médical

Trois classes de molécules vasodilatatrices sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique et administrées, seules ou en combinaison: a) les analogues de la prostacycline; b) les antagonistes des récepteurs de l'ET-1 et c) les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5).^{3,6,22,23}

Analogues de la prostacycline

Plusieurs travaux ont montré que l'utilisation d'époprosténol par voie intraveineuse était efficace en termes de réponse hémodynamique chez les malades atteints d'une HPP modérée ou sévère mais le bénéfice sur la survie n'a pas été clairement démontré.^{1,3,24} Son utilisation est limitée par de nombreux effets secondaires, notamment des complications infectieuses et thrombotiques en lien avec l'administration intraveineuse du médicament. Deux analogues de la prostacycline plus récents seront probablement des alternatives potentielles intéressantes par leur facilité d'administration (tréprostinil, administré par voie sous-cutanée et iloprost, administré par voie inhalée).^{3,22} Le selexipag, la première forme orale d'un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, sera probablement aussi une bonne alternative mais il n'a pas encore été testé dans le groupe particulier de malades avec une HPP.

Antagonistes des récepteurs de l'ET-1

Plusieurs molécules administrées oralement sont disponibles dans cette catégorie. Le bosentan, un antagoniste bloquant à la fois les récepteurs ET-1A et ET-1B, améliore les symptômes, les paramètres hémodynamiques et a permis à un bon nombre de malades d'accéder à la TH.²⁵ Son utilisation n'est pas recommandée en cas de dysfonction hépatique modérée à sévère en raison d'une potentielle hépatotoxicité. L'expérience avec l'ambrisentan, un antagoniste sélectif du récepteur ET-1A, est faible mais peut être une alternative efficace sans toxicité hépatique démontrée.²⁶ Le macitentan, bloquant également à la fois les récepteurs ET-1A et ET-1B, est plus largement utilisé en raison d'une toxicité hépatique moindre et d'un effet bénéfique sur la survie.²⁷

Inhibiteurs de la PDE-5

Les inhibiteurs de la PDE-5 agissent en bloquant la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) intervenant dans le métabolisme du NO et induisant une relaxation des cellules musculaires lisses au niveau des artérioles pulmonaires. Il existe trois molécules disponibles: le sildénafil, le tadalafil et le vardenafil. De petites séries ont montré que le sildénafil per os diminuait la RVP et la mPAP chez les malades avec une HPP.^{22,28} Les deux autres molécules, plus récentes, ont des durées d'action plus longues et semblent être aussi efficaces.¹ Le sildénafil et le tadalafil sont les deux seules molécules commercialisées en Suisse.

Autres thérapies

Un régime pauvre en sel et les diurétiques sont administrés en cas de surcharge hydrique. Le TIPS doit être considéré avec prudence chez les malades avec une HPP et est contre-indiqué dans les formes sévères en raison du risque de défaillance cardiaque. Les bêtabloquants, souvent utilisés dans le traitement de l'hypertension portale, sont à éviter chez les malades avec une HPP en raison de leurs effets hémodynamiques potentiellement néfastes.²

Transplantation hépatique

La présence d'une HPP sévère ou d'une HPP modérée ne répondant pas au traitement médical est une contre-indication à la TH en raison d'une morbi-mortalité périopératoire trop importante, avec un risque de défaillance cardiaque droite et du greffon hépatique après la TH. Des données déjà anciennes avaient montré que la présence d'une mPAP > 35 mmHg mais < 50 mmHg avec une RVP > 240 dyn.s.cm⁻⁵ était associée à une mortalité post-TH d'environ 50%, alors qu'une mPAP > 50 mmHg était associée à 100% de mortalité.²⁹ Des données plus récentes ont montré des taux de survie favorables chez des malades présentant une HPP modérée répondant au traitement médical en visant une mPAP < 35 mmHg et une RVP < 400 dyn.s.cm⁻⁵ avant la chirurgie,^{3,30} avec parfois même une régression, voire une disparition de l'HPP après la TH. Tout comme pour le SHP, les malades avec une HPP modérée ont également accès à une priorité sur la liste d'attente en se basant sur le score de MELD, à condition que les paramètres hémodynamiques s'améliorent sous traitement médical.^{13,31}

CONCLUSION

Le SHP et l'HPP sont deux complications pulmonaires fréquentes de la maladie hépatique. La présence d'une hypertension portale est un élément crucial dans la pathogenèse de ces deux maladies, toutefois distinctes en termes de physiopathologie, de diagnostic et de traitement. En fonction de leur sévérité, ces deux pathologies peuvent affecter le pronostic global des malades ainsi que leurs chances d'accéder à une TH. Il est donc essentiel de dépister scrupuleusement ces deux affections chez les candidats à une TH. Une fois le diagnostic établi et le traitement adéquat initié, la TH ne devrait être réalisée que chez les malades qui en tireraient le plus grand bénéfice.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome hépato-pulmonaire se manifeste par une triade associant oxygénation artérielle anormale, dilatations vasculaires intrapulmonaires et maladie hépatique
- Les traitements médicamenteux du syndrome hépato-pulmonaire sont décevants et seule la transplantation hépatique est salvatrice, avec des taux de survie excellents si l'hypoxémie avant la greffe n'est pas trop sévère
- Seul le cathétérisme cardiaque droit permet d'établir le diagnostic précis d'une hypertension porto-pulmonaire
- Le traitement médicamenteux de l'hypertension porto-pulmonaire se base sur l'utilisation d'analogues de la prostacycline, sur les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 et sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5
- L'hypertension porto-pulmonaire modérée n'est pas une contre-indication à la transplantation hépatique en cas de bonne réponse au traitement médical

- 1 Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:133-43.
- 2 * Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-52.
- 3 ** Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-37.
- 4 ** Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
- 5 Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2006;45:617-25.
- 6 * Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int* 2015;35:1646-60.
- 7 Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
- 8 Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-75.
- 9 Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-85.
- 10 Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749-54.
- 11 Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.
- 12 Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858-62.
- 13 * Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013;59:367-74.
- 14 Goldberg DS, Krok K, Batra S, et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014;146:1256-65 e1.
- 15 Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
- 16 Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
- 17 Nicod L. Hypertension portopulmonaire. Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire 2008;SSHP Newsletter:1-4.
- 18 Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
- 19 Porres-Aguilar M, Duarte-Rojo A, Krowka MJ. Transthoracic echocardiography screening for the detection of portopulmonary hypertension: a work in progress. *Liver Transpl* 2013;19:573-4.
- 20 Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
- 21 Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:835-42.
- 22 Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012;18:686-95.
- 23 Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8072-81.
- 24 Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875-85.
- 25 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- 26 Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, et al. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109-14.
- 27 Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
- 28 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
- 29 Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.
- 30 Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445-53.
- 31 Goldberg DS, Batra S, Sahay S, et al. MELD exceptions for portopulmonary hypertension: current policy and future implementation. *Am J Transplant* 2014;14:2081-7.

* A lire

** A lire absolument