

Hypertension artérielle pulmonaire et grossesse

Xavier JAIS

*Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère
Hôpital Bicêtre – INSERM U999 – Université Paris-Sud 11
Le Kremlin-Bicêtre*



Université
Paris Sud

Instituts
thématiques

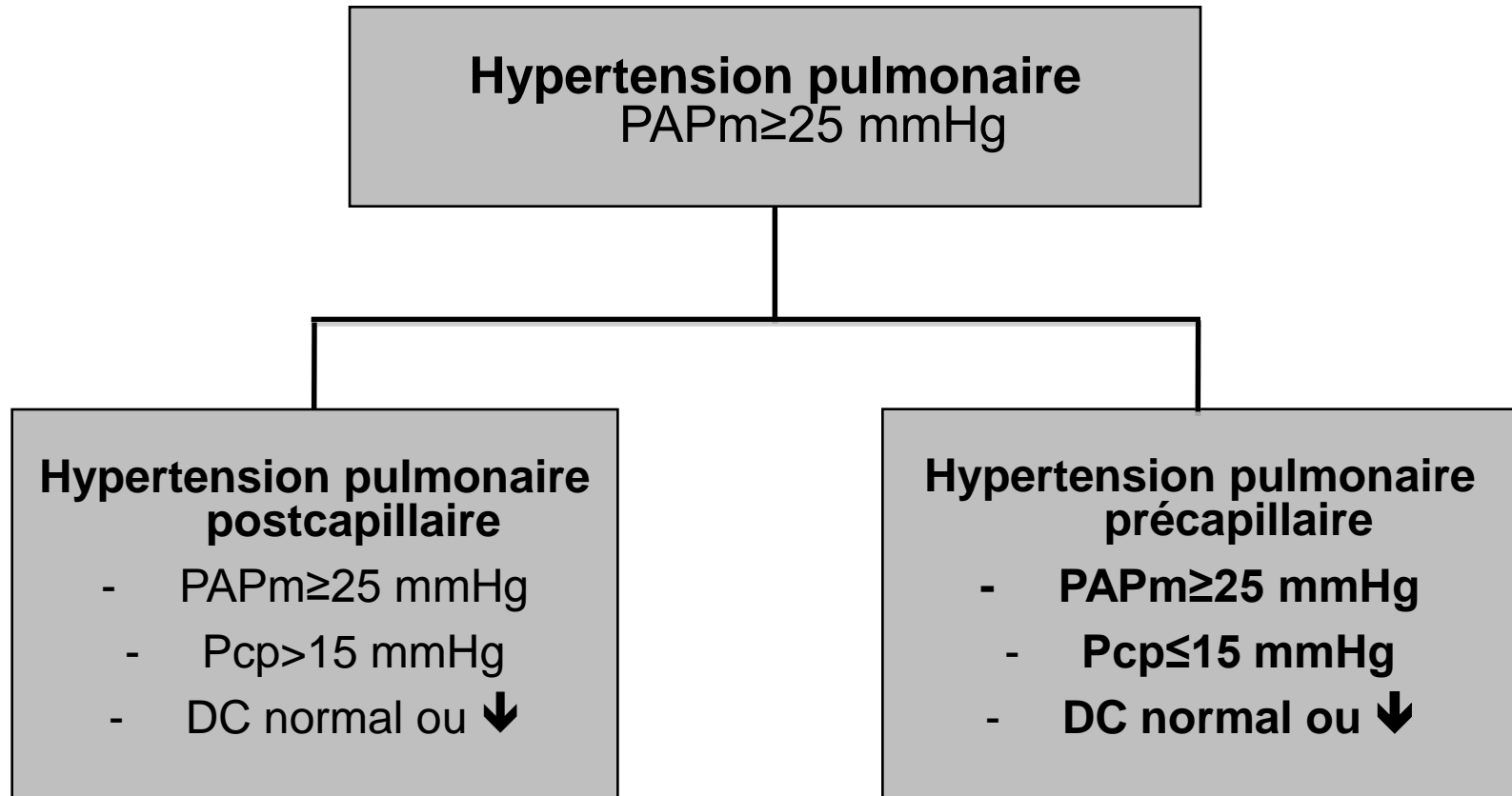


Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antoine-Bicêtre Bicêtre Paul-Brousse

Définition de l'hypertension pulmonaire (HTP)



- Conséquences
 - Hypertrophie ventriculaire droite
 - Insuffisance cardiaque droite
 - Décès

Classification des hypertensions pulmonaires

1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1. HTAP idiopathique
- 1.2. Héritable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endogline
 - 1.2.3. Inconnu
- 1.3. Drogues et toxiques
- 1.4. associée à:
 - 1.4.1. connectivite
 - 1.4.2. infection VIH
 - 1.4.3. hypertension portale
 - 1.4.4. cardiopathie congénitale
 - 1.4.5. schistosomiase
 - 1.4.6. anémie hémolytique chronique
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

1'. MVO et HCP

2. HTP associée à une cardiopathie gauche

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. pathologies valvulaires

3. HTP secondaire à une maladie respiratoire

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pathologie interstitielle
- 3.3. autres pathologies obstructives ou restrictives
- 3.4. SAS
- 3.5. Hypoventilation alvéolaire
- 3.6. HTP d'altitude
- 3.7. anomalies du développement

4. HTP postembolique

5. Autres

- 5.1. maladies hématologiques: syndrome myeloprolifératif, splenectomie.
- 5.2. Sarcoidose, HX, LAM, neurofibromatose
- 5.3. maladies métaboliques: maladie de Gaucher, dysthyroïdie
- 5.4. obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, dialyse

Classification des hypertensions pulmonaires

1. Hypertension artérielle pulmonaire

**Traitement de l'HTAP
(vasodilatateurs / antiproliférants)**

**Transplantation pulmonaire
ou cardio-pulmonaire**

2. HTP associée à une cardiopathie gauche

Traitement IC gauche
Transplantation cardiaque

3. HTP secondaire à une maladie respiratoire

Oxygénothérapie

4. HTP postembolique

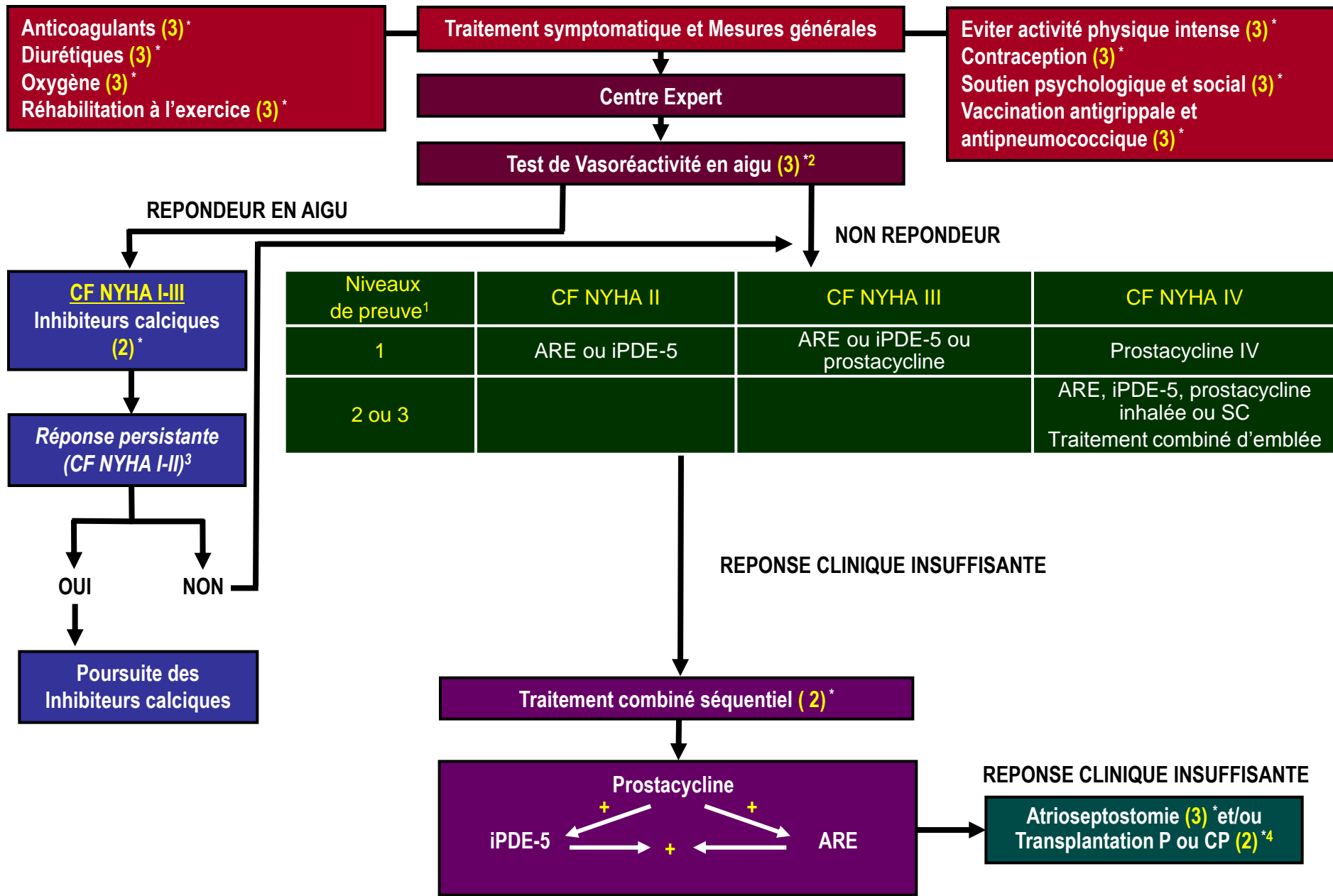
Endartériectomie pulmonaire

5. Autres

???

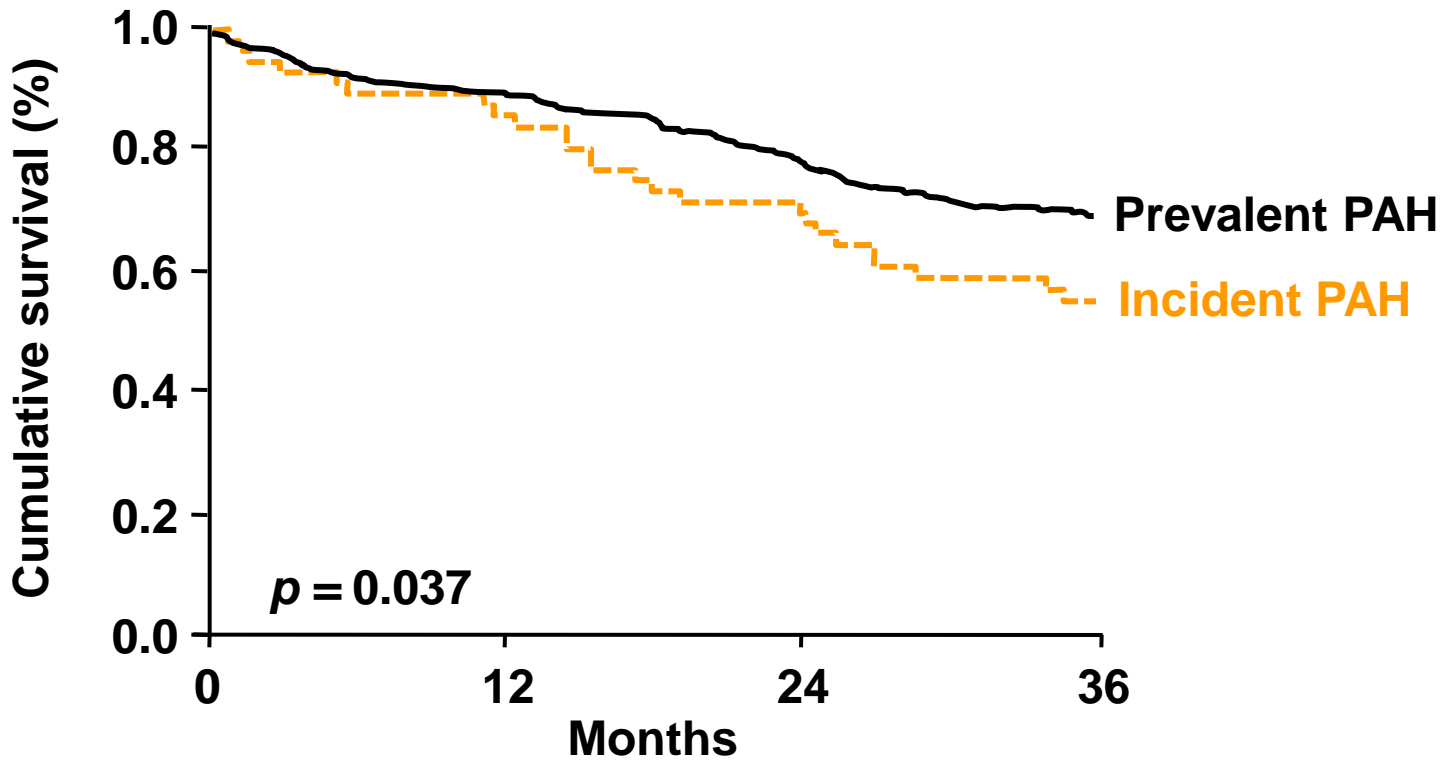
- L'HTAP est une maladie rare
 - Prévalence en France : 15-20 cas/million d'habitants
 - Incidence en France : 2 cas/million d'habitants
- Prédominance féminine
 - 1,7 femme pour 1 homme
 - Age moyen: 50 ± 15 ans

Algorithme de traitement de l'HTAP



ARE: antagonistes des récepteurs de l'endothéline
iPDE-5: inhibiteurs de la PDE-5

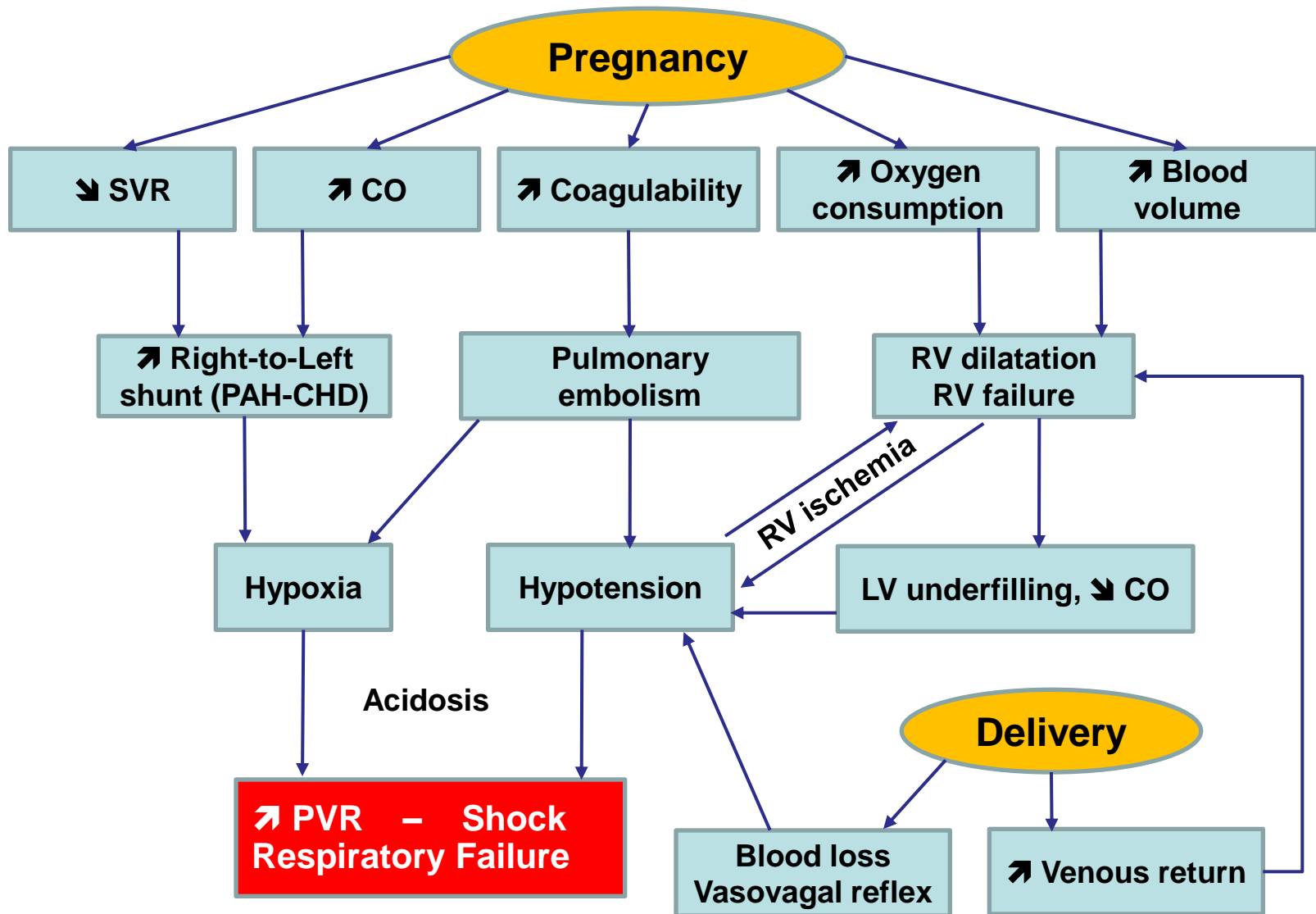
3-year survival in incident and prevalent IPAH cases included in the French registry



Patients at risk, n

Incident	56	48	39	29
Prevalent	298	263	222	192

Conséquences de la grossesse dans l'HTAP



HTAP et grossesse: *Epidémiologie et caractéristiques*

- Registre américain (2002-2004): 182 patientes avec HTAP / 11,2 millions accouchements¹
- Caractéristiques²

Systematic review of all cases published between 1997 and 2007

	IPAH (n=29)	CHD-PAH (N=29)	Other PH (n=15)
Age, years	29 (21 – 39)	27 (21 – 38)	30 (23 – 41)
Diagnosis of PH made			
Before pregnancy	45%	76%	80%
During pregnancy	55%	24%	20%
NYHA FC during pregnancy	4 (1 – 4)	3 (1 – 4)	2 (2 – 4)
Mean PAP, mmHg	51 (30 – 120)	50 (28 – 78)	46 (24 – 75)

Aggravation survient le plus souvent à 20-24 SA

1. Chakravarty EF, et al. *Obstet Gynecol* 2008

2. Bédard E, et al. *Eur Heart J* 2009

Systematic analysis of reports published between 1978 - 1996

Period 1978 - 1996	IPAH		Eisenmenger	
	Maternal survival	Maternal mortality	Maternal survival	Maternal mortality
N (%)	19 (70%)	8 (30%)	47 (64%)	26 (36%)
Age, years	26 ± 5	24 ± 5	26 ± 5	25 ± 4
Hospital admission (weeks of pregnancy)	27 ± 5	29 ± 6	27 ± 6	31 ± 6
Delivery (weeks of pregnancy)	35 ± 4	33 ± 5	35 ± 3	34 ± 4
Vaginal delivery	63%	37%	57%	48%
Operative delivery	37%	63%	43%	52%
Neonatal survival	96%	77%	95%	75%
Maternal death, days postpartum	--	5 (0-30)	--	6 (2-35)

Risk factors associated with a poor maternal outcome

- Univariate: Late diagnosis, late hospital admission, operative delivery
- Multivariate: Late diagnosis, late hospital admission

Period 1997 - 2007	IPAH (n=29)	CHD-PAH (N=29)	Other PH (n=15)
Follow-up, days postpartum	310 ± 229	243 ± 147	255 ± 196
Maternal deaths, n (%)	5 (17%)	8 (28%)	5(33%)
During pregnancy, n	2	0	1
Weeks of pregnancy	12 and 28	--	23
Postpartum (≤ 90 days), n	3	8	4
Days postpartum	14 (7 – 90)	6 (0 – 24)	1.5 (1 – 21)
Other complications reported			
Pulmonary hypertensive crisis	3 (10%)	2 (7%)	0
Pulmonary thrombo-embolism	0	4 (14%)	3 (20%)
RV failure	9 (31%)	9 (31%)	4 (27%)
Bleeding	3 (10%)	11 (38%)	4 (27%)
Neonatal or foetal death	3 (10%)	2 (7%)	2 (13%)
Intrauterine growth retardation	1 (3%)	7 (24%)	5 (33%)

Risk factors of maternal mortality

- General anaesthesia OR 4.4 [95%CI: 1.3-16.5] P=0.02
- Primigravidae OR 3.7 [95%CI: 1.2-12.5] P=0.03

- Multinational prospective survey of pregnancies in women with PAH
- Describe pregnancies outcomes in the modern management era
- 3-year period (2007-2010); 13 centres; 26 pregnancies

Age, years*	31 ± 5
NYHA FC, n (%)*	
I/II : III : IV	62% : 31% : 7%
Type of PAH, n (%)	
Idiopathic	17 (64%)
Connective tissue disease	4 (16%)
Congenital heart disease	1 (4%)
HIV infection	3 (12%)
Portopulmonary HT	1 (4%)

- Deaths n= 3 (11.5%)
- RHF requiring HLT n = 1
- Abortions n = 8 (2 spontaneous; 6 induced)
- Successful pregnancies n = 16 (50% on CCBs)

HTAP et grossesse: *Pronostic actuel*

	Women who delivered a healthy baby and survived without LT (N = 16)	Women with induced abortions (N = 6)	Women who died or required transplantation (N = 4)
Age (years)*	30 ± 5	31 ± 5	33 ± 4
NYHA FC*, % I/II : III : IV	75 : 25 : 0	67 : 33 : 0	25 : 25 : 50
Type of PAH, % Idiopathic : associated PAH	63 : 37	50 : 50	100 : 0
Hemodynamics**			
RAP, mmHg	4 ± 3	6 ± 2	11 ± 3
mPAP, mmHg	36 ± 15	48 ± 18	71 ± 5
CI, l/min/m ²	3.2 ± 0.9	3.4 ± 1.0	2.0 ± 0.3
PVR, dynes/sec/cm ⁵	500 ± 352	765 ± 598	1,667 ± 209
PAH medication*			
Oral anticoagulants	8	4	1
CCBs (responders)	8	0	0
I.V. epoprostenol	3	2	0
SC treprostinil	0	0	1
Inhaled iloprost	2	0	0
ERA : PDE5	2 : 4	4 : 3	1 : 0

* at the time when pregnancy was discovered

** most recent variables at the time when pregnancy was discovered

1. Prise en charge de l'HTAP durant la grossesse
2. Mode d'accouchement et prise en charge anesthésique
3. Prise en charge au cours du post-partum

- En fonction du terme et de la sévérité de l'HTAP, une interruption de grossesse doit être proposée
- En cas de poursuite de la grossesse, une prise en charge multidisciplinaire et une surveillance étroite dans un centre de référence sont recommandées
- Echographies obstétricales répétées pour détecter un retard de croissance intra-utérin (33 % des cas)
- "Travail " spontané prématuré fréquent (50%)
- Accouchement habituellement programmé entre les 32-34 SA

Monnery L, *et al. Br J Anaesth* 2001; 87: 295–8.
Budev MM, *et al. Crit Care Med* 2005; 33: S313–8.
Weiss BM, *et al. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650–7.
Bédard E, *et al. Eur Heart J* 2009; 30: 256–65.

- Limitation des activités physiques
- Diurétiques peuvent améliorer les symptômes par la réduction de l'hypervolémie
- Anticoagulation par HBPM controversée (haut risque de maladie thromboembolique mais pas d'amélioration de la survie maternelle et risque accru de saignement)
- Oxygénothérapie si nécessaire

- Inhibiteurs calciques¹
 - Succès d'utilisation de la nifédipine durant la grossesse chez des "répondeuses"
 - Pas d'utilisation en l'absence de réponse démontrée lors du test de vasoréactivité en aigu

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
 - Contre-indiqués (tératogénicité chez l'animal)

- Inhibiteurs de la PDE5^{2,3}
 - Absence de tératogénicité
 - Succès d'utilisation au cours de grossesses avec HTAP

1. Easterling TR, *et al. Obstet Gynecol* 1999;93:4.94-8.

2. Lacassie HJ, *et al. Obstet Gynecol* 2004;103:1118-20.

3. Molelekwa V, *et al. Ir Med J* 2005;98:87-8.

Traitements spécifiques: époprosténol IV

Case	Diagnosis	Treatment	Delivery	Outcome	Ref
1	Eisenmenger	IV epo, 24 h before delivery	Cesarean, Wk 34	Mother & child alive and well	1
2	IPAH	IV epo, 4 weeks before delivery	Cesarean, Wk 32	<u>Mother died</u> of RHF 2 wks postpartum; child A & W	2
3	IPAH	Long-term époprostenol	Cesarean, Wk 36	Mother & child alive and well	3
4	IPAH	Iloprost, preoperative period	Cesarean, Wk 28	Mother & child alive and well	4
5	IPAH	Long-term époprostenol	Not reported	Mother & twins alive and well	5
6	IPAH	Long-term époprostenol	Vaginal, Wk 39	Mother & child alive and well	6
7	IPAH	Perioperative époprostenol	Vaginal, Wk 28	<u>Mother died</u> ; child A & W	6
8	IPAH	Perioperative époprostenol	Vaginal, Wk 36	Mother & child alive and well	6
9	IPAH	IV epo, preoperative period	Cesarean, Wk 35	Mother & child alive and well	7
10	IPAH	Long-term époprostenol	Cesarean, Wk 32	Mother & child alive and well	8
11	Eisenmenger	IV epo from gestational period	Cesarean, Wk 28	Mother & child alive and well	8
12	SLE	Long-term époprostenol	Cesarean, Wk 32	Mother & child alive and well	8

1. Geohas C and McLaughlin VV. Chest 2003.

2. Monnery L, et al. Br J Anaesth 2001.

3. Stewart R, et al. Chest 2001.

4. Wong PS, et al. J R Soc Med 2001.

4. Badalian SS, et al. J Reprod Med 2000.

5. Easterling TR, et al. Obstet Gynecol 1999.

6. Hare RO, et al. Br J Anaesth 1998.

7. Bendayan D, et al. Obstet Gynecol 2005.

HTAP et grossesse: *Mode d'accouchement*

- Objectifs
 - Éviter l'augmentation brutale des résistances pulmonaires
 - Maintenir la précharge du VD

Systematic review of all cases published between 1997 and 2007

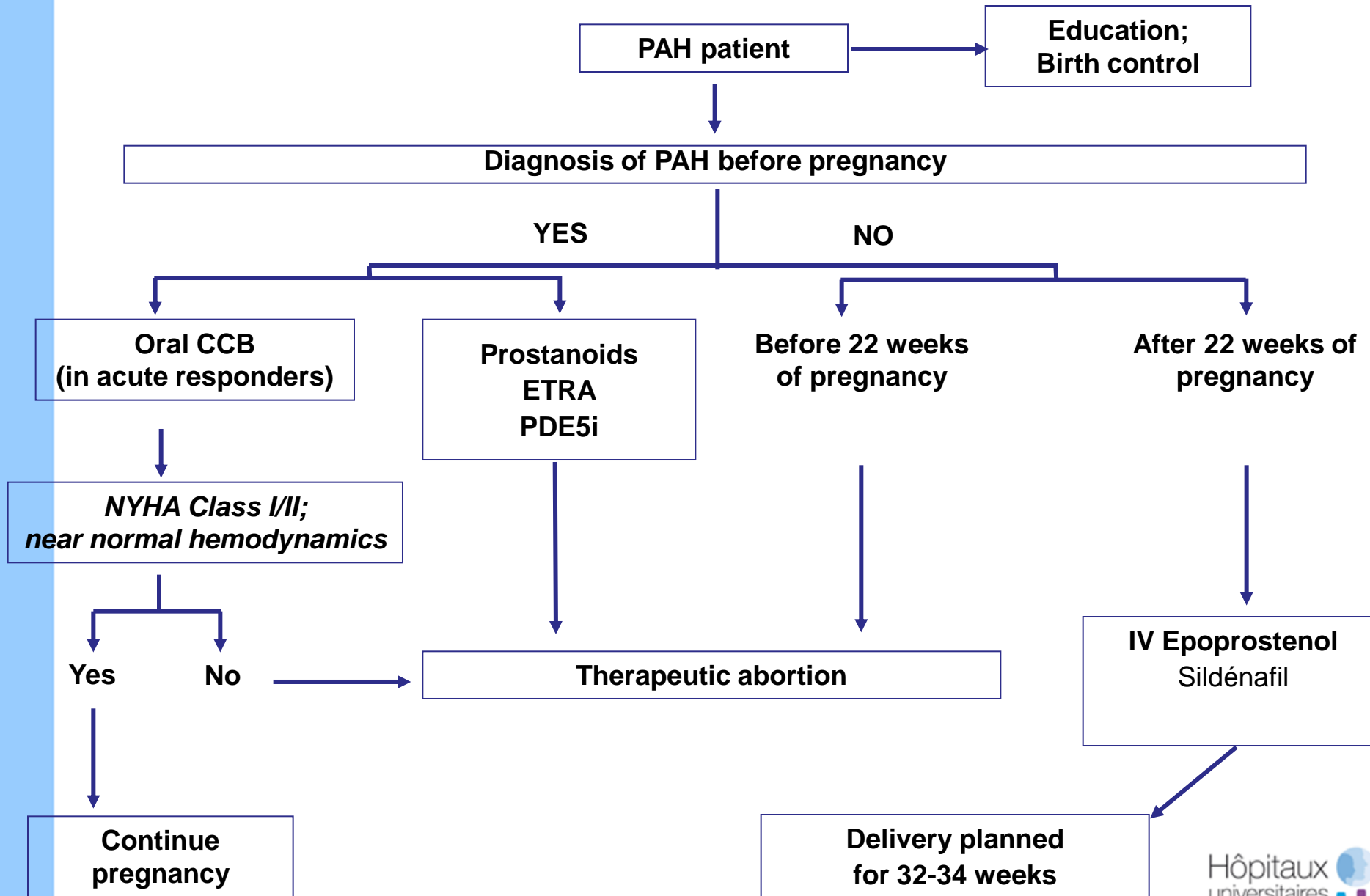
	IPAH (n=29)	CHD-PAH (N=29)	Other PH (n=15)
Delivery, <i>weeks of pregnancy</i>	34 (25 – 39)	34 (26 – 40)	32 (26 – 36)
Mode of delivery			
Vaginal	30%	28%	7%
Caesarean section	70%	72%	93%
Intrauterine growth retardation	3%	24%	33%
Anesthesia			
Regional	67%	59%	28%
General anesthesia	29%	31%	43%

- **Données actuelles en faveur de la césarienne programmée sous anesthésie loco-régionale**

- Analgésie parfaite pour éviter toutes hypoxémie et acidose maternelles qui pourraient entraîner une \uparrow des RVP
- Si la voie basse est choisie, analgésie par péridurale proposée
- Dans le cas d'une césarienne programmée, une péridurale combinée à une rachianesthésie est préférable (meilleur "bloc " sensitif)
- Monitoring
 - oxymètre de pouls, pression artérielle sanglante
 - Pas d'intérêt démontré du monitoring de la pression artérielle pulmonaire par cathéter artériel pulmonaire (Swann-Ganz)
- Administration de NOi en cas de poussée d'HTAP

- Eviter l'augmentation des résistances pulmonaires, maintenir la précharge du VD, la postcharge du VG et la contractilité du VD
- Surveillance en unité de soins intensifs
- Après l'extraction foetale: perfusion lente et à petites doses d'ocytocine (risque de tachycardie avec \uparrow du travail myocardique)
- Anticoagulation : TCA entre 1.5-2 dans les 12-24 h
- Traitement symptomatique incluant diurétiques, NOi, dobutamine
- Traitement spécifique de l'HTAP (époprosténol IV) si nécessaire

HTAP et grossesse: algorithme de prise en charge



- En dépit des avancées thérapeutiques, la mortalité maternelle au cours d'une grossesse avec HTAP reste élevée
- Par conséquent, la grossesse doit être fortement déconseillée et une interruption de grossesse proposée particulièrement si une aggravation clinique apparaît précocement
- Dans le cas contraire ou en cas de découverte tardive de l'HTAP au cours de la grossesse, un traitement par prostacycline doit être proposé rapidement

- L'accouchement doit être programmé dans tous les cas entre la 32^{ème} et la 34^{ème} SA
- L'attitude actuelle est de privilégier plutôt une césarienne programmée sous anesthésie loco-régionale
- Une surveillance d'au moins 7 jours en unité de soins intensifs est nécessaire durant le post-partum