UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

N°. 27

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Jérôme SCHWARTZ**

le 29 Avril 2009

# INTÉRÊT PRONOSTIQUE DE L'ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Etienne ALIOT — Président

M. le Professeur François CHABOT
M. le Professeur Yves JUILLIERE
M. le Docteur Jean-François BRUNTZ
Mme le Docteur Christine SELTON-SUTY
— Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Jérôme SCHWARTZ**

le 29 Avril 2009

# INTÉRÊT PRONOSTIQUE DE L'ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Etienne ALIOT — Président

M. le Professeur François CHABOT
M. le Professeur Yves JUILLIERE
M. le Docteur Jean-François BRUNTZ
Mme le Docteur Christine SELTON-SUTY
— Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

---

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**
**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT**
**Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD**
**Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Assesseurs :**

| | |
|---|---|
| du 1er Cycle : | **M. le Professeur François ALLA** |
| du 2ème Cycle : | **M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI** |
| du 3ème Cycle : | **M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT** |
| Filières professionnalisées : | **M. le Professeur Christophe CHOSEROT** |
| Prospective : | **M. le Professeur Laurent BRESLER** |
| FMC/EPP : | **M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN** |

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

## PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Paul SADOUL – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT – Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH –Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI – Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
## PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

**1ère sous-section : *(Anatomie)***
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Bruno CHENUEL

**3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

---

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2ème sous-section :** ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2ème sous-section :** ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3ème sous-section :** ***(Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)***

Professeur Ali DALLOUL

**4ème sous-section :** ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3ème sous-section :** ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section :** ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2ème sous-section :** ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3ème sous-section :** ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section :** ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

---

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3ème sous-section :** ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section :** ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

---

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section :** ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

**2ème sous-section :** ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section :** ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

---

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1ère sous-section :** ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

**2ème sous-section :** ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

**3ème sous-section :** ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4ème sous-section :** ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5ème sous-section :** ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

---

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section :** ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3ème sous-section :** ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4ème sous-section :** ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

---

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1ère sous-section :** ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2ème sous-section :** ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

**3ème sous-section :** ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4ème sous-section :** ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL

---

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1ère sous-section :** ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie digestive)***

**3ème sous-section :** ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4ème sous-section :** ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

---

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1ère sous-section :** ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

---

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1ère sous-section :** ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

**3ème sous-section :** ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

**4ème sous-section :** ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

---

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1ère sous-section :** ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2ème sous-section :** ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3ème sous-section :** ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

# MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
# PRATICIENS HOSPITALIERS

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section :** ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2ème sous-section :** ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3ème sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE - Docteur Laurent ANTUNES

---

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

---

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

**2ème sous-section :** ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

**4ème sous-section :** ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2ème sous-section :** ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section :** ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**4ère sous-section :** ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Pierre GILLOIS

---

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE

**3ème sous-section :** ***(Immunologie)***

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4ème sous-section :** ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

---

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section :** ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

---

**50ème Section : RHUMATOLOGIE**

**1ère sous-section** : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

---

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5ème sous-section :** ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

---

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

---

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

---

**61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

---

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

---

**66ème section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

---

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

---

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**
Madame Tao XU-JIANG

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

**Médecine Générale**
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

==========

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT - Mme le Professeur Colette VIDAILHET -
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET -
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET -
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-Pierre CRANCE

==========

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*
Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Harry J. BUNCKE (1989)
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur James STEICHEN (1997)
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

**A notre Maître et Président de Jury**

**M. le Pr E. Aliot**

**Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury.

Nous avons eu l'occasion au cours de nos études d'apprécier l'étendue de vos connaissances médicales, la rigueur de votre enseignement et vos grandes qualités humaines.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre haute considération.

**A notre Maître et Juge**
**M. le Professeur F. Chabot**
**Professeur de Pneumologie**

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, nous vous en remercions.

Vos compétences scientifiques notamment dans le domaine de l'hypertension pulmonaire, votre sens clinique et vos qualités pédagogiques forcent notre admiration et nous ont beaucoup aidé dans le début de notre excercice.

Soyez assuré de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**M. le Professeur Y. Juillière**

**Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires**

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Les séances d'APP à vos cotés nous ont convaicu très tôt de nous orienter vers la cardiologie.

Nous avons ensuite apprécié vos grandes connaissances dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et votre dynamisme tout au long de notre formation.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande estime.

**A notre Juge**

**M. le Docteur J-F Bruntz**

**Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous apprécions la finesse de votre sens clinique, vos connaissances dans le domaine de l'échographie cardiaque et votre gentillesse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre grande considération.

**A notre Juge**

**Mme le Docteur C. Selton-Suty**

**Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires**

Nous te remercions de la confiance dont tu nous as témoignée en nous proposant ce travail et en acceptant la direction de cette thèse.

Tes compétences dans le domaine de l'échographie du coeur droit, ta disponibilité et ton soutien pendant la préparation de ce travail ont beaucoup aidé à son aboutissement.

Puisse ce travail exprimer notre gratitude et notre profond respect.

**A nos Maîtres d'internat :**

Monsieur le Pr T. May
Monsieur le Dr K. Khalifé
Monsieur le Pr P-E. Bollaert
Monsieur le Dr F. Marçon

**A nos ainés qui ont participé à notre formation :**

- Madame le Dr N. Beraud
- Messieurs les Dr A. Cornette, E. Gomez, A. Kheir ; L. Boyer

- Monsieur le Pr C. Rabaud
- Mesdames les Dr S. Bevilacqua, L. Boyer, C. Burty, T. Lecompte L. Letranchant,
- Monsieur le Dr M. Petitfrère

- Madame le Dr M. Damiani
- Messieurs les Dr V. Giblin, G. Hacquard, J-P Houppe, M. Perrot, R. Piquemal, J-Y. Thisse

- Monsieur le Pr S. Gibot
- Mesdames les Dr M. Conrad, A. Cravoisy-Popovic
- Messieurs les Dr D. Barraud, L. Nace ; F. Hein, A. Tatopoulos

- Messieurs les Pr. C.de Chillou, N.Sadoul, F.Zannad
- Mesdames les Dr. B. Brembilla-Perrot, I. Magnin-Poull ; A. Chodek-Hingray
- Messieurs les Dr. M. Andronache, M. Angioi, H. Blangy, G. Bosser, K. Djaballah, F. Moulin, B. Popovic ; J. Bertrand, F. Chometon, F. Duhoux, L. Freysz, L. Groben, J. Lemoine, O. Marçon

**A mes parents,**
Votre aide et votre soutien tout au long de mes études ont grandement participé à ma réussite. Vous avez toujours su m'entourer de toute votre affection et m'avez encouragé à donner le meilleur de moi-même.
Recevez ici toute ma reconnaissance et mon amour.

**A ma sœur,**
Avec tout mon affection.

**A mes grands-parents, à ma famille,**
Avec toute ma tendresse.

**A mes amis,**
A Nicolas, Jean-Manu, Julien et Anne, Juliette et Marc, Marie-Vio et Guillaume, Asael, Cécile et Nicolas, Marie D, Marie M, Dodo et Emilie. Merci à la médecine de nous avoir réuni. Merci pour votre fidèle soutien, votre amitié sincère et les nombreuses vacances passées ensemble. Que l'avenir soit source de nouveaux souvenirs en votre compagnie.

Aux anciens messins, aujourd'hui parisiens
Grégory, Delphine et Aurélien, Julien et Isa, Arthur et Marie, Stéphane et Cécile, Antoine et Alexandra, Pauline.

A tous les autres

**A mes co-internes et amis de Cardiologie**
Et plus particulièrement Mathieu, Jean-Marc, Jérémie, Céline, Yoann, Irina, Simon, Charles et Pierre-Yves ; c'est un plaisir de travailler avec vous dans la bonne humeur.

**A tout le personnel paramédical et aux secrétaires des services de** *Maladies Respiratoires et Réanimation*, *Maladies Infectieuses*, *Réanimation Médicale, Cardiologie à Thionville et à Brabois.* Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre compétence.

**Au Pr. F. Alla,**
Pour son aide dans l'analyse statistique.

# *SERMENT*

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.*

*Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*

# TABLES DES MATIERES

**ABREVIATIONS** ..... 18

**INTRODUCTION** ..... 20

**1. PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'HTAP** ..... 21

1.1 DEFINITION HTP et HTAP ..... 22

1.2 EPIDEMIOLOGIE ..... 23

1.3 CLASSIFICATION ..... 24

1.4 PHYSIOPATHOLOGIE ..... 30
1.4.1 Anatomie et histologie de la circulation pulmonaire ..... 30
1.4.2 Physiopathologie de la circulation pulmonaire ..... 31
*1.4.2.1 Protéines de la morphogénèse osseuse et superfamille du TGF beta et BMR2* ..... 31
*1.4.2.2 Voie de la sérotonine* ..... 31
*1.4.2.3 Voie du monoxyde d'azote* ..... 32
*1.4.2.4 Voie de l'endothéline 1* ..... 32
*1.4.2.5 Voie de la prostacycline* ..... 32
*1.4.2.6 GMPc, canaux potassiques* ..... 33
*1.4.2.7 Application thérapeutique* ..... 33
1.4.3. Le cœur dans l'HTAP ..... 34
*1.4.3.1 Physiologie du VD* ..... 34
*1.4.3.2 Physiopathologie de la défaillance cardiaque droit* ..... 35

1.5 DIAGNOSTIC ..... 37
1.5.1 Clinique ..... 37
1.5.2 Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang artériels ..... 37
1.5.3 Radiographie pulmonaire et/ou scanner pulmonaire ..... 37
1.5.4 Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion ..... 38
1.5.5 ECG ..... 38
1.5.6 Echographie cardiaque ..... 39
1.5.7 Cathétérisme cardiaque droit ..... 39

1.6 TRAITEMENT ..... 41
1.6.1 Mesures générales ..... 41
1.6.2 Médicamenteux ..... 41
*1.6.2.1 Anti Vitamine K* ..... 41
*1.6.2.2 Diurétiques* ..... 42
*1.6.2.3 Oxygénothérapie* ..... 42
*1.6.2.4 Inhibiteurs calciques* ..... 42
*1.6.3.5 Dérives de la prostacycline* ..... 42
*1.6.2.6. Antagonistes des récepteurs de l'endotheline* ..... 43
*1.6.2.7 inhibiteurs des phosphodiestérases* ..... 44
*1.6.2.8 Traitements combinés* ..... 44
1.6.3 Atrioseptostomie ..... 44
1.6.4 Transplantation ..... 45
1.6.5 Arbre décisionnel ..... 46

1.7 FACTEURS PRONOSTIQUES CONNUS DE L'HTAP ..... 47
1.7.1 Etiologiques ..... 47
1.7.2 Cliniques ..... 47
1.7.3 Biologiques ..... 48
1.7.4 Echographiques ..... 48

1.7.5 Hémodynamiques ..... 49

**2. DEUXIEME PARTIE : ECHOCARDIOGRAPHIE DANS L'HTAP** ..... 50

2.1 BILAN DIAGNOSTIQUE ET ETIOLOQUE ..... 51

2.2 ANALYSE MORPHOLOGIQUE ..... 51

2.3 ANALYSE HEMODYNAMIQUE ET FONCTIONNELLE ..... 52
2.3.1 Estimation de la pression artérielle pulmonaire ..... 52
2.3.2 $P_{OD}$ ..... 54
2.3.3 Le débit cardiaque ..... 54
2.3.4 TAPSE ..... 54
2.3.5 Estimation des résistances vasculaires pulmonaires ..... 55
2.3.6 Index de performance myocardique du ventricule droit ..... 55
2.3.7 dP/dT ..... 56

2.4 APPORT DES PARAMETRES DERIVES DE L'ETUDE DES MOUVEMENTS PARIETAUX ..... 56
2.4.1 Le Doppler tissulaire ..... 56
2.4.2 *Strain* et *strain rate* ..... 59

2.5 ECHOGRAPHIE 3D ..... 60

**3 TROISIEME PARTIE : L'expérience nancéienne** ..... 61

3.1 BUT DE L'ETUDE ..... 62

3.2 MATERIEL ET METHODES ..... 62
3.2.1 Population de l'étude ..... 62
3.2.2 Examen clinique ..... 63
3.2.3 Paramètres biologiques ..... 63
3.2.4 Épreuves fonctionnelles respiratoires ..... 63
3.2.5 Étude échographique ..... 63
3.2.6 Cathétérisme cardiaque droit ..... 65
3.2.7 Statistiques ..... 68

3.3 RESULTATS ..... 70
3.3.1 Données descriptives au moment du diagnostic ..... 70
*3.3.1.1 Données générales* ..... 70
*3.3.1.2 Caractéristiques cliniques* ..... 72
*3.3.1.3 Caractéristiques biologiques* ..... 72
*3.3.1.4 Caractéristiques hémodynamiques* ..... 73
*3.3.1.5 Caractéristiques fonctionnelles respiratoires* ..... 73
*3.3.1.6 Caractéristiques échographiques* ..... 74
3.3.2 Corrélation échographie / cathétérisme ..... 77
3.3.3 Étude pronostique ..... 79
*3.3.3.1 Comparaison des groupes en analyse univariée* ..... 79
3.3.3.1.1 Paramètres cliniques ..... 79
3.3.3.1.2 Paramètres hémodynamiques ..... 80
3.3.3.1.3 Paramètres échographiques ..... 81
*3.3.3.2 Comparaison des groupes en analyse multivariée* ..... 84

3.4 DISCUSSION-LIMITES ..... 86
3.4.1 Etude descriptive ..... 86
3.4.2 Etude pronostique ..... 90
3.4.3 Limites ..... 96

**CONCLUSION** ..... 97

**BIBLIOGRAPHIE** ..... 99

# ABREVIATIONS

- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- BMP : Bone Morphogenic Protein
- BMR2 : Récepteurs des BMP
- BNP : Brain Natriuretic Peptid
- CIA : Communication inter-auriculaire
- CIV : Communication inter-ventriculaire
- CO : Monoxyde de carbone
- DTI : Doppler Tissulaire (*Doppler Tissular Imaging*)
- ECG : Electrocardiogramme
- ECM : Evènement clinique majeur
- EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- ET : Endothéline
- FC : Fréquence Cardiaque
- FEVD: Fraction d'Ejection du Ventricule Droit
- FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- FRVD: Fraction de Raccourcissement du Ventricule Droit
- HPoP : Hypertension porto-pulmonaire
- HTAP: HyperTension Artérielle Pulmonaire
- HTP : HyperTension Pulmonaire
- IP : Insuffisance Pulmonaire
- IPM : Index de performance myocardique
- IT : Insuffisance tricuspidienne
- ITV : Intégrale Temps Vitesse
- NO : Monoxyde d'Azote
- NYHA : New York Heart Association
- OD : Oreillette Droite
- OG : Oreillette Gauche
- $PaO_2$ : Pression artérielle en oxygène
- $PaCO_2$ : Pression artérielle en dioxyde carbone

- PAP : Pression Artérielle Pulmonaire
- PAPd : Pression Artérielle Pulmonaire diastolique
- PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne
- PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
- PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique
- PA : Pression Artérielle
- PDE5 : Phosphodiestéase 5
- $P_{OD}$ : Pression de l'Oreillette Droite
- $P_{OG}$ : Pression de l'Oreillette Gauche
- Qc : Débit cardiaque
- R : Résistance
- RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires
- SIV : Septum Inter Ventriculaire
- STDVD : Surface télédiastolique du ventricule droit
- STSVD : Surface télésystolique du ventricule droit
- $SvO_2$ : Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
- $SaO_2$ : Saturation en oxygène du sang artériel
- TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide)
- TCI : Temps de contraction isovolumique
- TE : Temps d'Ejection
- Tei m: Index de Tei modifié
- TGFβ : Transforming growth factor
- TLCO: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- TM : Mode Temps Mouvement
- TRI : Temps de relaxation isovolumique
- UW : Unité Wood
- VCI : Veine Cave Inférieure
- VD : Ventricule Droit
- VES : Volume d'Ejection Systolique
- VG: Ventricule Gauche
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- 2DSE : Mode 2D Speeckle Imaging

# INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et mal connue. Néanmoins, les progrès récents dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques ont permis des avancées thérapeutiques conduisant à l'amélioration du pronostic, autrefois sombre.

En raison de la faible spécificité des signes cliniques, le diagnostic est souvent tardif. Le cardiologue se trouve alors en première ligne dans la prise en charge diagnostique de cette maladie car l'échographie cardiaque est un examen non invasif, de réalisation simple, permettant le dépistage de l'HTAP et son diagnostic différentiel.

Les progrès récents de l'échographie cardiaque, et notamment l'étude du déplacement et de la déformation myocardique par les techniques de Doppler tissulaire et du 2D Speeckle Imaging, ont apporté des informations supplémentaires sur l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

Les études sur l'apport de l'échocardiographie dans l'évaluation pronostique des patients atteints d'HTAP datent de plusieurs années et ne prennent pas en compte ces informations supplémentaires issues du Doppler tissulaire.

A travers ce travail, nous avons utilisé l'échographie pour explorer les fonctions ventriculaires et auriculaires droites et gauches dans l'HTAP, et montrer les corrélations entre les données hémodynamiques et échographiques. Nous nous sommes attachés à trouver des facteurs pronostiques échographiques susceptibles d'améliorer le suivi des patients porteurs de cette maladie et de guider leur prise en charge thérapeutique.

# 1. PREMIERE PARTIE :

# RAPPELS SUR L'HTAP

## 1.1 DEFINITIONS : HTP et HTAP

**L'hypertension pulmonaire (HTP)** correspond à une élévation permanente des pressions dans le lit vasculaire pulmonaire. Elle se définit par une élévation anormale de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, et/ou supérieure ou égale à 30 mmHg à l'effort, mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit.

L'hypertension pulmonaire est considérée comme pré-capillaire quand la pression capillaire d'occlusion (ou pression capillaire moyenne) est inférieure à 15 mmHg.

**L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** correspond au groupe 1 de la classification de Venise [1] sur les hypertensions pulmonaires et regroupe un ensemble de maladies touchant la microcirculation pulmonaire.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIE

L'HTAP est une maladie rare, considérée une maladie orpheline, dont la prévalence et l'incidence sont difficiles à évaluer compte-tenu d'un nombre important de cas non diagnostiqués du fait du peu de spécificité de la symptomatologie.

Un registre réalisé dans 17 centres universitaires français entre 2002 et 2003 [2] estimait la prévalence en France à 15 cas/million d'habitants adultes, avec une disparité régionale allant de 5 à 25 cas/million d'habitants adultes. L'incidence était à 2,4 cas/million d'habitants adultes/an (figure 1). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 50 ans ± 15 ans avec une prédominance féminine (65% de femmes). La survie à 1 an était à 88,4%.

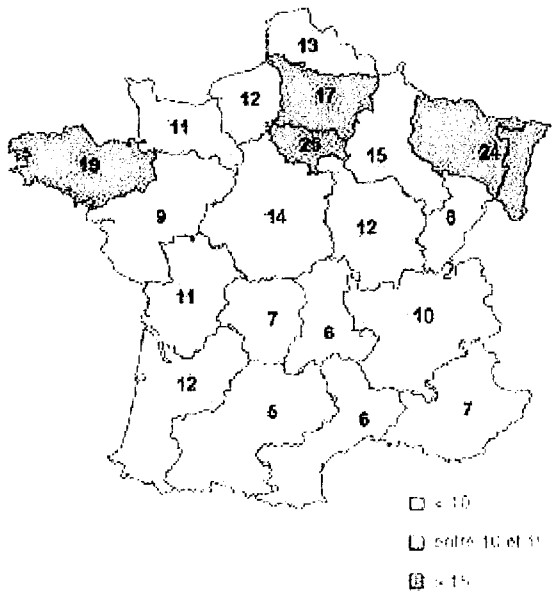



**Figure 1: Prévalence régionale de l'HTAP, exprimée en nombre de cas par million d'habitants en France**

Un registre écossais de 2007 [3] retrouvait des chiffres plus élevés avec une prévalence de 26 cas/million d'habitants et une incidence de 7,1 cas/million d'habitants.

## 1.3 CLASSIFICATION

La première classification des hypertensions pulmonaires a été proposée par l'OMS en 1998 lors du *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* à Evian, puis revue et modifiée lors du *World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension* en 2003 à Venise. (tableau 1) [1]. Une nouvelle version, proposée en 2008 à Dana Point, sera publiée courant 2009, et ne modifie que légèrement la classification de 2003, en créant notamment un groupe 1' pour la maladie veino-occlusive.

Dans la classification de 2003, les hypertensions pulmonaires sont catégorisées en cinq classes distinctes. En plus des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) proprement dites (groupe 1), on retrouve les hypertensions pulmonaires associées aux cardiopathies gauches (groupe 2), aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie chronique (groupe 3), aux maladies thrombotiques/ emboliques chroniques (groupe 4) et enfin à de rares conditions spécifiques touchant directement la circulation pulmonaire (groupe 5)
Cette classification a permis d'individualiser des sous groupes ayant pour similitude la physiopathologie, la présentation clinique et la prise en charge.

**Classification de Venise, 2003** (d'après Simonneau G et al. ) [1]

**Groupe 1** : **hypertension artérielle pulmonaire**

-Idiopathique

-Familiale

-Associée à une condition sous-jacente :

- Connectivite
- Cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit
- Hypertension portale
- Infection VIH
- Médicaments anorexigènes et toxiques
- Autres (dysthyroïdie, maladie de Gaucher, hémoglobinopathies, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie, télangiectasie hémorragique héréditaire)

-Associée à une atteinte veineuse et/ou capillaire :

- Maladie veino-occlusive
- Hémangiomatose capillaire

-Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

**Groupe 2** : **hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche**

-Atteinte auriculaire ou ventriculaire gauche

-Valvulopathies gauches

**Groupe 3** : **hypertension pulmonaire associée aux maladies respiratoires et/ou à une hypoxie alvéolaire**

-BPCO

-Maladie interstitielle

-Troubles respiratoires du sommeil

-Hypoventilation alvéolaire

-Exposition chronique à l'altitude

-Anomalies du développement

**Groupe 4** : **hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique**

-Obstruction thromboembolique des artères pulmonaires proximales

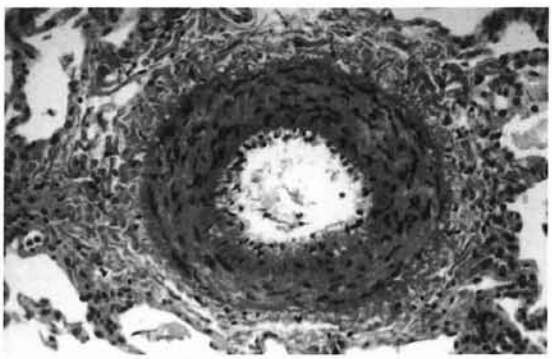
-Obstruction thromboembolique des artères pulmonaires distales

-Embolies pulmonaires non thrombotiques (tumorales, parasitaires, matériel étranger)

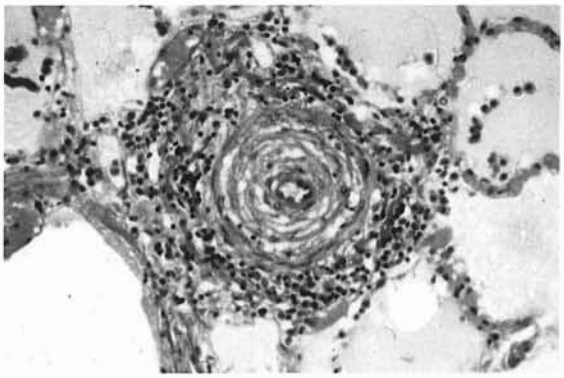
**Groupe 5** : **autres**

-Sarcoïdose, histiocytose X, lymphangiomyomatose, compression vasculaire pulmonaire (adénopathies, tumeurs, fibrose médiastinale)

Sous le terme d'**HTAP**, correspondant au groupe 1 de la classification de Venise, sont rassemblées différentes formes de la maladie ayant en commun une atteinte des vaisseaux de petit calibre, avec remodelage vasculaire intense et hypertrophie concentrique de l'intima en « bulbe d'oignon », hypertrophie de la media et micro thromboses.



***Hypertrophie de la média***



***Prolifération et épaississement de l'intima***

On distingue plusieurs sous-groupes se répartissant selon le schéma ci-dessous:

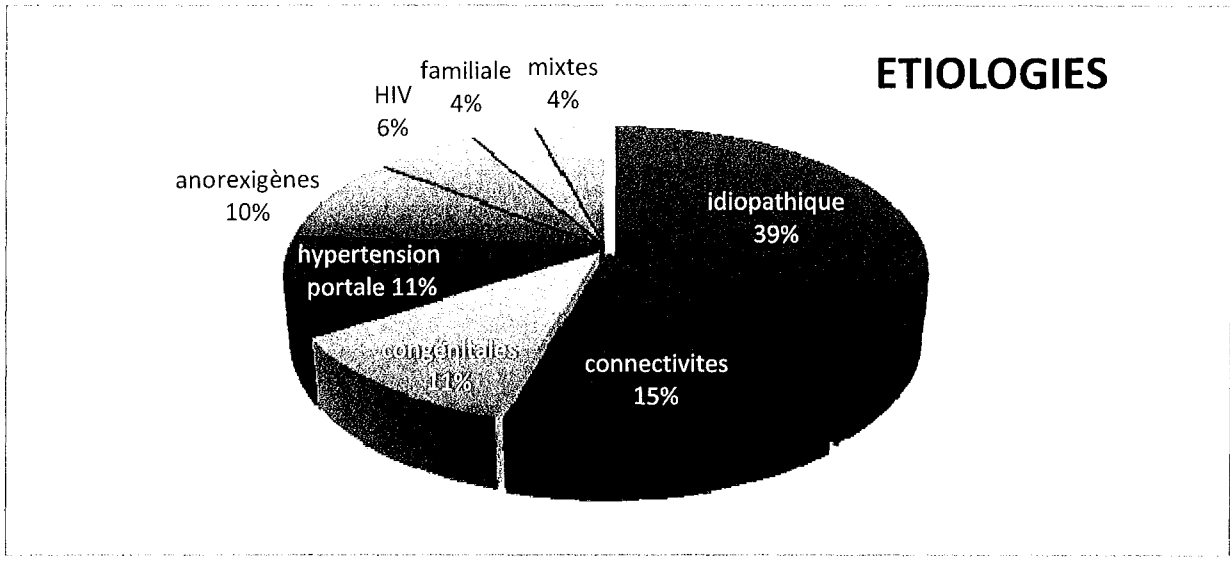



**Figure 2: Etiologies des HTAP dans le registre français de 2003** [4]

- Les **HTAP idiopathiques** (anciennement appelées primitives), pour lesquelles aucune affection associée n'est retrouvée.

- Les **HTAP familiales** pour lesquelles des mutations germinales de gènes codant pour des membres de la famille des récepteurs du TGFβ ont été mises en évidence, avec une transmission sur le mode autosomique dominant. Cependant la pénétrance est faible, estimée entre 10 et 20%, expliquant que la majorité des patients porteurs ne développera pas la maladie.

- Les **HTAP associées** :

L'association d'une HTAP avec la prise d'anorexigènes (fumarate d'aminorex) a été mise en évidence en Suisse dans les années 1960 [5] puis confirmée sur d'autres études épidémiologiques [6]. D'autres toxiques comme les amphétamines ou la cocaïne ont été incriminés. (Tableau 1)

**Tableau 1: Facteurs de risques et conditions associés au développement d'une HTAP** [7]

| | |
|---|---|
| **Iatrogènes et toxiques** | **Certain ou probable :** aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine, amphétamines, L-tryptophan |
| | **Possible :** méta-amphétamines, cocaïne, agents de chimiothérapie |
| | **Peu probable :** antidépresseurs, oestrogénothérapie, tabagisme |
| **Démographie** | **Certain ou probable :** sexe |
| | **Possible :** grossesse |
| | **Peu probable :** obésité |
| **Conditions médicales** | **Certain ou probable :** infection VIH, hypertension portale, connectivites, cardiopathie congénitales |
| | **Possible :** hypertension systémique, dysthroïdie, splénectomie chirurgicale, anémie falciforme, thalassémie, syndromes myéloprolifératifs, glycogénose de type 1a, maladie de Gaucher, télangiectasie hémorragique héréditaire |

L'HTAP associée aux connectivites est fréquente et survient essentiellement au cours de la sclérodermie systémique [8], mais aussi du lupus [9], de la connectivite mixte et plus rarement de la polyarthrite rhumatoïde, de la dermatomyosite et du syndrome de Gougerot-Sjögren[10]. Les HTAP idiopathiques et les HTAP associées aux connectivites ont en commun des similitudes histopathologiques mais la mortalité est supérieure en cas d'association à une connectivite [11].

L'HTAP associée aux cardiopathies congénitales est liée à la présence d'un shunt gauche-droit, faisant communiquer les circulations pulmonaires et systémiques. Ce type d'HTAP définit le syndrome d'Eisenmenger. Les caractéristiques de la cardiopathie congénitale sont importantes à connaitre car elles déterminent le risque de développer une HTAP. Ainsi, le risque est plus important en cas de CIV (10%) que de CIA (5%), et en cas de CIV importantes (50% si taille supérieure à 1,5cm contre 3% si moins de 1 cm)

**Classification des cardiopathies congénitales avec shunt :**

1. **Type**
   - 1.1 Simple
     - communication interauriculaire (CIA)
     - communication interventriculaire (CIV)
     - canal artériel persistant
     - anomalies du retour veineux (totale/partielle)
   - 1.2 Combinée
   - 1.3 Complexe
     - ventricule unique
     - transposition des gros vaisseaux
     - canal atrioventriculaire
2. **Dimensions**
   - 2.1 Petite (CIA < 2,0 cm et CIV < 1,0 cm)
   - 2.2 Large (CIA > 2,0 cm et CIV > 1,0 cm)
3. **Anomalies extracardiaques associées**
4. **Correction**
   - 4.1 Non corrigée
   - 4.2 Partiellement corrigée (âge)
   - 4.3 Corrigée : spontanée ou chirurgicale (âge)

Adapté de Simonneau G et al.[1] Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(suppl12):5S-12S.

L'HTAP associée à l'hypertension portale : l'hypertension porto-pulmonaire (HPoP) se définit par l'association d'une HTAP à une hypertension portale, avec ou sans maladie hépatique. Le diagnostic est fait à partir des critères hémodynamiques habituels, avec PAPm > 25 mmHg au repos et PAPO <15mmHg, associés à des RVP >240 dynes.s.cm$^{-5}$. L'HPoP est présente chez environ 20% des patients cirrhotiques et pour 0,6 à 2% de ces patients l'HTAP est significative (>35 mmHg) [12]. Il n'y a pas de lien entre la sévérité de l'atteinte hépatique ou le niveau d'hypertension portale et le risque de développer une HTAP [13 14].

L'HTAP associée à l'infection par le VIH : l'incidence est estimée à 1 cas pour 1000 patients infectés par le VIH, en constante augmentation du fait des progrès thérapeutiques permettant un allongement de l'espérance de vie. L'apparition de l'HTAP n'est pas reliée au degré d'immunosuppression ou à la présence d'une co-infection par le virus des hépatites B ou C [15].

## 1.4 PHYSIOPATHOLOGIE

### 1.4.1 Anatomie et histologie de la circulation pulmonaire

Contrairement à la circulation systémique, la circulation pulmonaire est un système à basse pressions et à haut débit. En cas d'augmentation du flux sanguin, ce système peut recruter un grand nombre de vaisseaux normalement non perfusés.

Naissant du ventricule droit, le tronc de l'artère pulmonaire est une artère élastique constituée de lamelles élastiques et fragmentées, à la différence de l'aorte où ces fibres sont parallèles et intactes. A partir des artères intra-pulmonaires jusqu'aux branches d'environ un millimètre de diamètre, les artères restent de type élastique puis, quand leur calibre diminue, elles deviennent de type musculaire et en dessous de 70µm de diamètre elles sont amusculaires. Ces artérioles de résistances ont une épaisseur de media très réduite (environ 5% du diamètre externe du vaisseau), octroyant à ces vaisseaux une lumière intra-vasculaire large et expliquant le débit important et les faibles résistances de la circulation pulmonaire.
La division des artères se fait selon un mode dichotomique et suit les ramifications bronchiques.

L'intima des artères pulmonaires est fine et comporte essentiellement une fine couche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale.
La media des artères pulmonaires musculaires est plus fine que celle des artères systémiques et comporte 2 limitantes élastiques (interne et externe), contrairement aux artères systémiques qui ne comportent qu'une limitante interne. Les fibres musculaires lisses sont disposées en couches circulaires, au sein d'un réseau de fibres de collagène et de réticuline.

Les capillaires alvéolaires font suite aux artérioles amusculaires et se poursuivent par les veinules, réalisant un réseau de mailles hexagonales. Ces capillaires participent à la barrière air-sang très fine.

### 1.4.2 Physiopathologie de la circulation pulmonaire

L'HTAP se caractérise par une élévation permanente de la pression artérielle pulmonaire. Les mécanismes physiopathologiques aboutissant à ces désordres hémodynamiques pulmonaires restent encore imparfaitement connus

Les désordres rencontrés sont des anomalies de la prolifération cellulaire et des déséquilibres affectant le tonus et la réactivité des vaisseaux pulmonaires.

#### 1.4.2.1 Protéines de la morphogénèse osseuse et superfamille du TGF beta et BMR2

Le TGF (*transforming growth factor*) est un facteur de croissance et de différenciation cellulaire impliqué dans le remodelage vasculaire [16]. Les BMP (Bone morphogenic protein), appartenant à la superfamille du TGFβ, peuvent être l'objet de mutations affectant le gène pour leur récepteur (BMR2) dont les conséquences sont une prolifération cellulaire anormale des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Des mutations de BMPR2 sont retrouvées dans près de la moitié des HTAP familiales. L'expression du gène de ces récepteurs est variable, et maximale en cas de syndrome d'Eisenmenger [17]. Une étude récente [18] a montré que la seule délétion de BMPR2 suffisait à entrainer une HTAP

#### 1.4.2.2 Voie de la sérotonine

La sérotonine (ou 5-HT ou 5- hydroxy-tryptamine) est un neuromédiateur de la famille des indolamines ayant pour précurseur commun le tryptphane. Ses taux circulants sont augmentés en cas d'HTAP alors que le taux plaquettaire est diminué. Ces concentrations élevées ne se normalisent pas après transplantation pulmonaire. La sérotonine, en se fixant à son récepteur situé sur la cellule musculaire lisse pulmonaire, peut activer une voie de signalisation menant vers la vasoconstriction ou la prolifération cellulaire. Le transporteur de la 5-HT (5-HTT) est codé par un gène unique pour lequel un polymorphisme a été décrit, expliquant une sensibilité à développer une hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints de

BPCO. Lorsque ces transporteurs sont surexprimés, il coexiste une hyperplasie des cellules vasculaires pulmonaires entrainant une HTAP [19]. La prise d'anorexigène entraine une augmentation des taux de sérotonine en provoquant la libération de 5-HT plaquettaire et en diminuant sa recapture.

#### 1.4.2.3 Voie du monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé à partir de la L-arginine par la NO synthétase constitutive dans les cellules endothéliales. Il exerce son action vasodilatatrice et antiproliférative par l'action du GMPc. C'est une molécule très instable, expliquant sa courte durée de vie de l'ordre de quelques secondes et son action locale. En cas d'HTAP, l'expression de la NO-synthase est diminuée et il existe alors un défaut de vasodilatation par dysfonction endothéliale [20].

#### 1.4.2.4 Voie de l'endothéline 1

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide dont l'action se fait par liaison sur 2 types de récepteurs : les récepteurs $ET_A$ et $ET_B$

En se fixant sur le récepteur $ET_A$ sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, elle provoque une vasoconstriction par augmentation du calcium intra-cellulaire et une activation de la protéine kinase C. Il existe par ailleurs une action proliférative sur les cellules musculaires lisses par fixation sur les récepteurs $ET_A$ et $ET_B$.

L'affinité de l'endothéline-1 est 100 fois supérieure à celle de l'endothéline-3 pour le récepteur $ET_A$ alors que les trois isoformes ont la même affinité pour le récepteur $ET_B$.

#### 1.4.2.5 Voie de la prostacycline

La prostacycline est un dérivé de l'acide arachidonique synthétisé par les cellules endothéliales. Ses effets sont une vasodilatation endogène puissante au niveau des

cellules musculaires lisses vasculaires permettant la relaxation des ces cellules en augmentant l'AMP cyclique. Elle a également des propriétés antiagrégantes.

#### 1.4.2.6 GMPc, canaux potassiques

Chez les patients atteints d'HTAP idiopathique, il a été mis en évidence une dysfonction des canaux potassiques situés au niveau des cellules musculaires lisses. L'augmentation du taux intra-cellulaire de GMP cyclique est provoquée la stimulation la guanylate cyclase soluble par le NO. L'élévation du GMPc va activer des protéines kinases qui vont entrainer l'ouverture de canaux potassiques, l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire, la diminution de la concentration intracellulaire de calcium et finalement le relâchement cellulaire.

#### 1.4.2.7 Application thérapeutique

La meilleure connaissance de la physiopathologie de l'HTAP a permis le développement de nouvelles molécules spécifiques de la pathologie.

Les cibles de ces nouvelles thérapeutiques sont décrites sur la figure 3 (d'après Montani [21]).

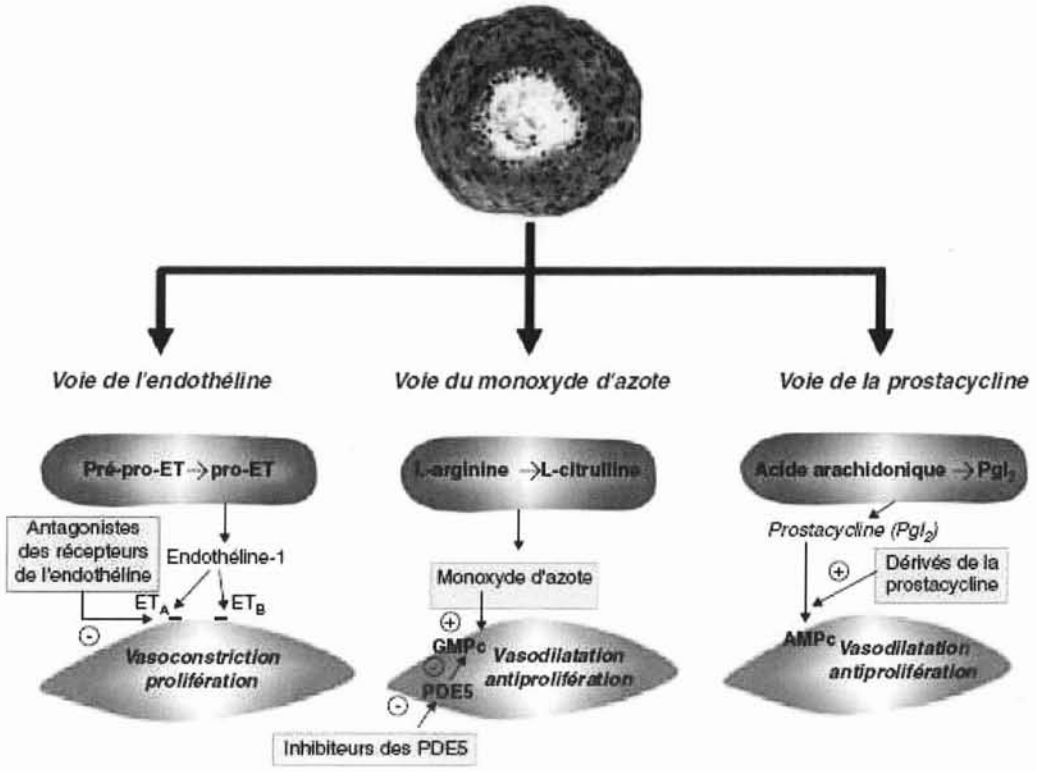



**Figure 3: Cibles thérapeutiques**

### 1.4.3 Le cœur dans l'HTAP

#### 1.4.3.1 Physiologie du VD [22, 23]

Le ventricule droit a une anatomie complexe en forme en V ouvert en haut et en arrière, s'enroulant autour du ventricule gauche, juste derrière le sternum. Il est limité d'une part par l'anneau de la valve tricuspide et d'autre part par la valve pulmonaire. Il se subdivise en 2 chambres, la chambre d'admission et la chambre de chasse. La chambre d'admission, inféropostérieure, possède un grand nombre de fibres contractiles, permettant de générer 85% du débit [24].Les pressions engendrées par la chambre d'admission sont absorbées au niveau de la chambre de chasse qui est située de façon antérieure et supérieure et constitue un conduit résistif et pulsatile.
On distingue dans la couche superficielle des fibres disposées de manières circonférentielles, parallèlement au sillon atrio-ventriculaire. Ces fibres tournent autour de l'apex cardiaque et se continuent dans les fibres superficielles du

ventricule gauche. Les fibres de la couche profonde sont alignées longitudinalement de la base vers l'apex. La continuité entre les fibres musculaires du ventricule droit et du ventricule gauche représente la base anatomique qui lie les 2 ventricules et explique la contraction de la paroi libre du ventricule droit lors de la contraction du ventricule gauche.

Le ventricule droit se contracte de la chambre d'admission vers la chambre de chasse selon un mouvement de torsion péristaltique s'effectuant autour du ventricule gauche. Ce mouvement se déroule en 3 phases successives. Tout d'abord on note un mouvement vers l'intérieur de la paroi libre du VD. La deuxième consiste en un mouvement de contraction longitudinale du faisceau spiralé du ventricule droit, entrainant un abaissement de l'anneau tricuspide et un raccourcissement de l'axe longitudinal du ventricule. La troisième phase correspond à un déplacement du VD vers le septum secondaire à la traction provoquée par la contraction du ventricule gauche avec épaississement du septum interventriculaire, s'opposant au mouvement de la paroi libre du VD et favorisant la progression du flux sanguin vers l'infundibulum pulmonaire.

Le ventricule droit est très compliant et la finesse de sa paroi libre permet au VD de s'adapter à de grands volumes et débits en gardant des pressions physiologiques, comme lors d'un exercice par exemple.

Le ventricule droit est plus sensible que le VG aux variations de la postcharge. En cas d'HTAP le ventricule droit est incapable de faire face à une augmentation rapide et importante de la postcharge. L'occlusion du lit vasculaire pulmonaire entraine une augmentation de la pression systolique dans le VD, pouvant aller jusqu'à 60mmHg sans décompensation circulatoire : c'est la plus haute postcharge tolérable.

#### 1.4.3.2 Physiopathologie de la défaillance cardiaque droite

Suite à l'élévation des pressions dans l'arbre vasculaire pulmonaire, le VD va s'adapter en augmentant sa précharge et en maintenant ainsi sa fraction d'éjection[24]. L'augmentation de la post-charge va avoir pour effet une hypertrophie du VD (loi de Laplace) puis finalement une dilatation de toutes les cavités droites. Cette dilatation va s'accompagner d'une dilatation de l'anneau tricuspide et d'une élévation des pressions télédiastoliques, entrainant une insuffisance tricuspide fonctionnelle. A

partir d'un certain stade, le VD va perdre de sa distensibilité et les pressions télédiastoliques vont augmenter. Les mécanismes compensatoires vont être dépassés et la FEVD et le VES vont baisser avec augmentation reflexe de la FC. C'est à ce stade qu'apparaissent les signes d'insuffisance cardiaque droite, expliquant le diagnostic tardif de l'HTAP.

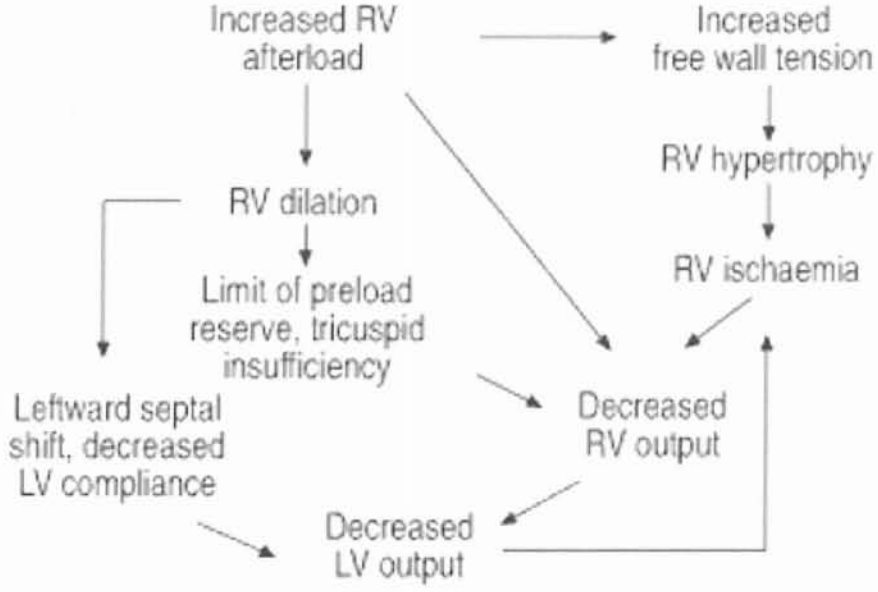



**Figure 4: Physiopathologie des défaillances ventriculaires droite et gauche en cas d'HTAP** [24]

Il existe une interdépendance des ventricules droit et gauche, essentiellement par l'intermédiaire du péricarde et du septum interventriculaire, expliquant la fréquence des défaillances bi ventriculaires. Le remplissage du ventricule gauche dépendant du volume éjecté par le ventricule droit, toute hausse du volume télédiastolique du VD va limiter le remplissage du VG. La déviation du SIV vers le VG va conduire à une baisse du remplissage et une chute du débit cardiaque.

## 1.5 DIAGNOSTIC

### 1.5.1 Clinique

La symptomatologie de l'HTAP est pauvre et la plupart des signes fonctionnels et physiques sont peu spécifiques, expliquant un diagnostic souvent tardif. Le signe le plus fréquemment retrouvé est une dyspnée d'effort (retrouvée chez 98% des patients au moment du diagnostic) [1]. Les autres symptômes rapportés sont la fatigue, des douleurs thoraciques, des lipothymies ou syncopes, des œdèmes des membres inférieurs ou des palpitations.

L'examen physique montre une augmentation de la composante pulmonaire du 2ème bruit, un souffle d'insuffisance tricuspidienne ou pulmonaire, une tachycardie, une turgescence jugulaire, des œdèmes périphériques.

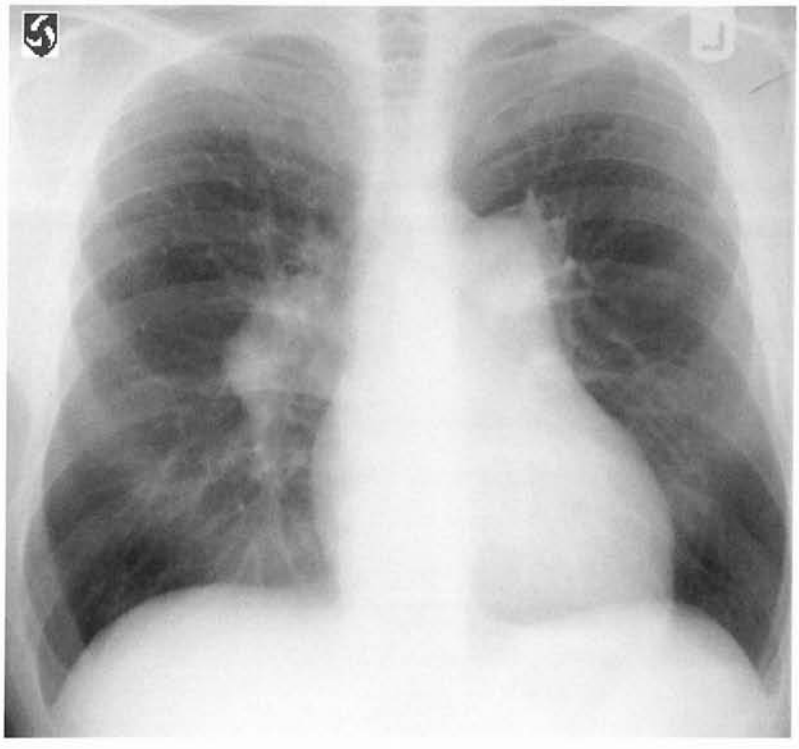
Il faut également rechercher les facteurs de risque (tableau 1) et les signes orientant vers une pathologie associée : hippocratisme digital dans les cardiopathies congénitales, les pathologies respiratoires ou la maladie veino-occlusive ; syndrome de Raynaud dans la sclérodermie ; râles crépitants dans la maladie veino-occlusive ; angiomes stellaires dans la cirrhose…

### 1.5.2 Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang artériels

Ils montrent habituellement un trouble ventilatoire restrictif discret, une hypoxémie et une hypocapnie de gravité variable avec alcalose respiratoire. La capacité de diffusion du CO (TLCO) est habituellement abaissée de plus de 20% par rapport à la valeur théorique chez environ 75% des patients, cette anomalie prédominant en cas d'HTAP associée aux connectivites.

### 1.5.3 Radiographie pulmonaire et/ou scanner pulmonaire

On peut retrouver une hypertrophie du tronc et des branches proximales des artères pulmonaires, une cardiomégalie aux dépens des cavités droites, un syndrome interstitiel, une hypertrophie de la circulation bronchique occasionnelle.

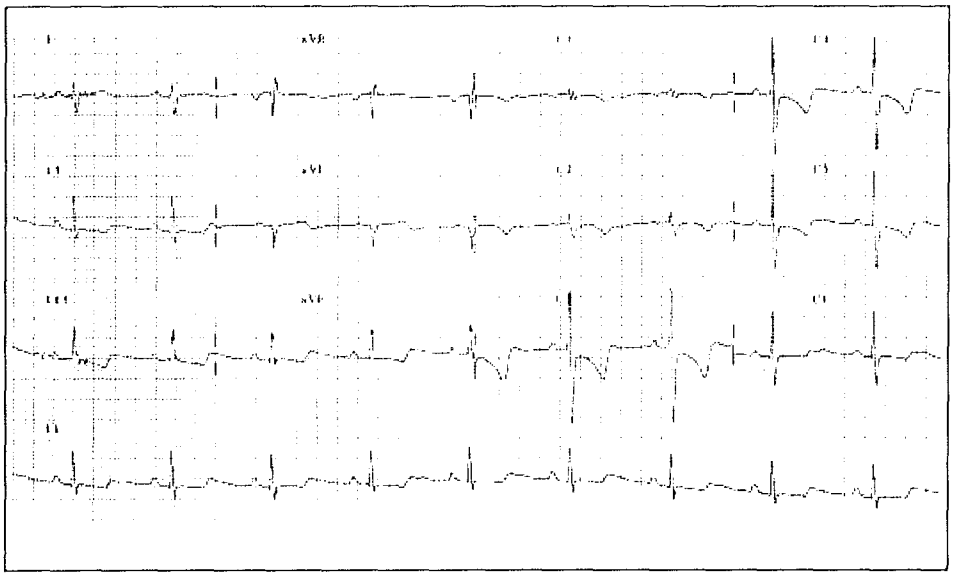


### 1.5.4 Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

Réalisée systématiquement à la recherche d'une étiologie thrombo-embolique, elle peut être normale ou montrer des défects perfusionnels hétérogènes diffus. Elle peut également révéler un shunt vrai en cas de passage extra-pulmonaire du traceur.

### 1.5.5 ECG

Les signes retrouvés sont une dextro-rotation avec aspect S1Q3, une hypertrophie auriculaire droite (onde P ample en DII–DIII et bifide en V1), et une hypertrophie ventriculaire droite (grande onde R en V1, onde R<S en V6, troubles de la repolarisation).



### 1.5.6 Echographie cardiaque (voir la deuxième partie)

C'est l'examen de première intention, qui permet une évaluation diagnostique, fonctionnelle et hémodynamique.

L'échographie par voie trans-œsophagienne peut être nécessaire pour le diagnostic des anomalies du septum auriculaire.

### 1.5.7 Cathétérisme cardiaque droit

Il permet d'établir formellement le diagnostic en mesurant la PAPs, la PAPm, la PAPd, la pression pulmonaire d'occlusion (PAPO), mais aussi les pressions auriculaires et ventriculaires droites, le débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques. Il permet également d'effectuer des prélèvements étagés.

Les mesures issues de ces cathéters se font à débits constants.

Les résistances vasculaires pulmonaires peuvent êtres calculées, par transposition de la loi de Poiseuille à la circulation pulmonaire, selon la formule :

$$RVP = (PAPm - PAPO) / Qc$$

Les RVP sont exprimées en Unités Wood ($1\ UW = 1\ mmHg \cdot min \cdot L^{-1} = 80\ dynes \cdot s \cdot cm^{-5}$).

Elles sont inversement corrélées au rayon interne artériel à la puissance 4.

La pression d'amont correspond à la PAPm, la pression d'aval correspond à la pression dans l'oreillette gauche, celle-ci étant assimilée à la PAPO à condition que

l'extrémité du cathéter se trouve dans la zone 3 de West [24]. La PAPO est obtenue après gonflement d'un ballonnet de 1 ml situé à l'extrémité du cathéter.

Ces cathétérismes doivent être réalisés dans des conditions standardisées avec des équipes entrainées afin d'assurer la bonne reproductibilité des mesures, en prévenant les réactions vasovagales et les douleurs, et afin d'éviter les complications iatrogènes (troubles du rythme, pneumothorax, lésion artérielle pulmonaire, infections).

Quand l'HTAP est confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasodilatation par inhalation de monoxyde d'azote ou injection de prostacycline. Ce test est considéré comme positif en cas de diminution de la PAPm de plus de 10mmHg avec PAPm inférieure à 40mmHg avec un débit cardiaque normal ou élevé. L'administration de vasodilatateurs chez un patient présentant une maladie veino-occlusive peut entrainer un œdème aigu du poumon, complication pathognomonique de cette affection [25].

## 1.6 TRAITEMENT

Le traitement tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque droite.

### 1.6.1 Mesures générales

Il convient de prévenir toutes causes entrainant une augmentation du débit cardiaque. Ainsi l'exercice physique doit être évité car pouvant se compliquer d'une syncope ou d'une mort subite. On recommande toutefois une activité minimale, en limitant les efforts à l'apparition d'une dyspnée.

La grossesse est formellement contre indiquée en raison des modifications hémodynamiques qu'elle entraine, avec des risques très importants pour la mère et l'enfant. Une contraception par dispositif intra-utérin est privilégiée compte tenu de la contre indication des formes oestroprogestatives en raison des risques thrombotiques.

L'hypoxémie entrainant une vasoconstriction pulmonaire et majorant ainsi l'HTAP, les séjours en altitudes doivent être évités.

Les anesthésies générales ne doivent être réalisées qu'en cas de nécessité absolue, et avec une équipe spécialisée.

Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont fortement conseillées.

Certains médicaments, comme les béta-bloquants et les décongestionnants nasaux vasoconstricteurs sympathomimétiques, sont contre indiqués.

### 1.6.2 Médicamenteux

#### 1.6.2.1 Anti Vitamine K

Compte-tenu de l'importance des lésions thrombotiques in situ observées chez les patients atteints d'HTAP, un traitement anticoagulant oral est conseillé et bénéfique au niveau de la mortalité [26]. L'objectif d'INR se situe entre 1,5 et 2,5.

#### 1.6.2.2 Diurétiques

Ils permettent de limiter les signes liés à l'insuffisance cardiaque droite, en diminuant la volémie et la congestion hépatique. La posologie doit être adaptée à la clinique (poids, œdèmes des membres inférieurs), aux données échographiques (taille de la veine cave inferieure…) et aux données hémodynamiques.

#### 1.6.2.3 Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est prescrite en cas d'hypoxémie (PaO2 inférieure à 60mmHg) et est essentiellement bénéfique à l'effort. En cas de shunt droit-gauche son intérêt est plus discutable car il s'agit alors d'une hypoxémie réfractaire qui ne sera pas corrigée par l'administration d'oxygène.

#### 1.6.2.4 Inhibiteurs calciques

Ils sont utilisés en cas de réversibilité de l'HTAP lors du test par l'inhalation de NO effectué pendant le cathétérisme droit. Les patients sont considérés comme étant répondeurs en cas de baisse de la PAPm de plus de 10mmHg pour atteindre une valeur inférieure à 40 mmHg avec débit cardiaque normal ou élevé [27].

Le principal inhibiteur calcique utilisé est le diltiazem. Les effets à long terme de l'amlodipine n'ont jamais été évalués et le vérapamil n'est pas recommandé compte tenu des ses effets inotropes négatifs. Les effets secondaires des inhibiteurs calciques sont des céphalées et des œdèmes des membres inférieurs dont la survenue peut nécessiter des faibles doses de diurétiques et le port d'une contention élastique.

#### 1.6.3.5 Dérives de la prostacycline

1) L'epoprostenol (Flolan®) est une molécule de synthèse de la prostacycline administrée par voie intraveineuse en continu en raison de sa courte durée d'action. Elle est administrée à l'aide d'une pompe reliée à un cathéter tunnélisé sous-clavier. Ses actions sont une vasodilatation, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une

action sur le remodelage vasculaire ; elle améliore également la tolérance à l'effort en diminuant la courbe pression-débit dans la circulation pulmonaire.

Son efficacité a été montré en terme d'amélioration de la survie, du test de marche, de l'index cardiaque (+ 0,3 l/min/m2) et de la PAPm (- 5 mmHg) [28].

Il reste le traitement de référence des HTAP sévères [29].

Les effets secondaires et complications sont représentés par des flushs au niveau facial, une douleur des mâchoires, des céphalées, des nausées et vomissements, des infections et thromboses de cathéter, des dysfonctions de pompes. Ces manifestations cliniques sont doses dépendantes et le plus souvent modérées.

2) les analogues de la prostacycline

Le trepostinil (Remodulin®) est un analogue stable, dont la durée de vie est de 3 heures permettant une injection par voie sous cutanée à l'aide d'une mini-pompe semblable à celle utilisée par les diabétiques. Il améliore la tolérance à l'effort, la dyspnée et les paramètres hémodynamiques [30]. Son principal effet secondaire est la douleur au niveau du point de ponction.

L'iloprost (Ventavis®) est administré par voie inhalée, à raison de 6 à 12 aérosols par jour pendant 15 minutes. Il améliore la dyspnée et la distance parcourue au test de marche de 6 minutes [31]. Les effets secondaires les plus souvent observés sont la toux et les syncopes.

Le béraprost sodique (Beradrak®) est le premier analogue disponible par voie orale et a montré des bénéfices en terme de périmètre de marche dans l'HTAP idiopathique mais pas dans les HTAP associées [32].

### 1.6.2.6 Antagonistes des récepteurs de l'endotheline

1) Le bosentan (Tracleer®) est un antagoniste mixte des récepteurs $ET_A$ et $ET_B$, s'administrant par voie orale. Les bénéfices ont été démontré chez les patients en classe III ou IV de la NYHA [33,34], avec une amélioration de la distance parcourue lors du test de marche, de l'index cardiaque et des RVP, et un allongement de la durée avant dégradation clinique. L'étude EARLY [35] a récemment testé le bosentan chez des patients en classe II et a montré des bénéfices en termes d'amélioration du périmètre de marche sur le test de marche de 6 minutes. Le traitement est contre

indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou de cytolyse supérieure à 3 fois la normale.

2) Le sitaxsentan et l'ambrisantan sont des antagonistes sélectifs des récepteurs $ET_A$ en cours de développement. Le sitaxsentan a montré son efficacité en terme de mortalité [36]. L'ambrisantan (Volibris®), disponible depuis début 2009, s'est révélé efficace sur l'allongement du périmètre de marche par rapport au placebo [37], avec une bonne tolérance hépatique.

#### 1.6.2.7 inhibiteurs des phosphodiestérases

Le sildénafil (Revatio®) est un inhibiteur des phosphodiestérases de type 5 qui a un effet vasodilatateur. Pris par voie orale, il améliore la tolérance à l'exercice, l'index cardiaque et la qualité de vie [38]. Son administration par voie orale et sa bonne tolérance clinique permettent son utilisation dans les stades II à III de la NYHA.

#### 1.6.2.8 Traitements combinés

L'association de plusieurs molécules est de plus en plus fréquemment employée, mais son efficacité est en encore en cours d'évaluation, avec des premiers résultats encourageants [39].

### 1.6.3 Atrioseptostomie

Elle a pour but de créer un shunt droit-gauche et ainsi permettre la baisse de la pression ventriculaire droite tout en augmentant le débit cardiaque et l'augmentation du transport en oxygène malgré une désaturation en oxygène du sang artériel.

Cette technique n'a jamais fait la preuve de son efficacité lors d'essais cliniques contrôlés et son indication est réservée aux patients en échappement thérapeutique, en attente d'une transplantation. La mortalité immédiate est importante (jusqu'à 14%) mais des effets spectaculaires sur les symptômes ont été rapportés [40, 41].

### 1.6.4 Transplantation

C'est le seul traitement curatif et elle peut être bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire. Elle est réservée aux patients de moins de 55 ans, avec dyspnée de stade III ou IV non améliorée par un traitement médical maximal, avec critères hémodynamiques de gravité (index cardiaque < 2l/min/$m^2$, $P_{OD}$>15mmHg, PAPm>55mmHg).

La survie à 1 an est de 75% et à 5 ans de 50% [42]; la durée moyenne d'attente est de 18 mois.

### 1.6.5 Arbre décisionnel

Les différents traitements ayant été essentiellement étudiés dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à la sclérodermie, l'algorithme ci-dessous (figure 5) ne doit être interprété que dans ces indications.

L'association de molécules d'actions différentes peut être utilisée mais doit être validée lors d'essais randomisé et contrôlés.

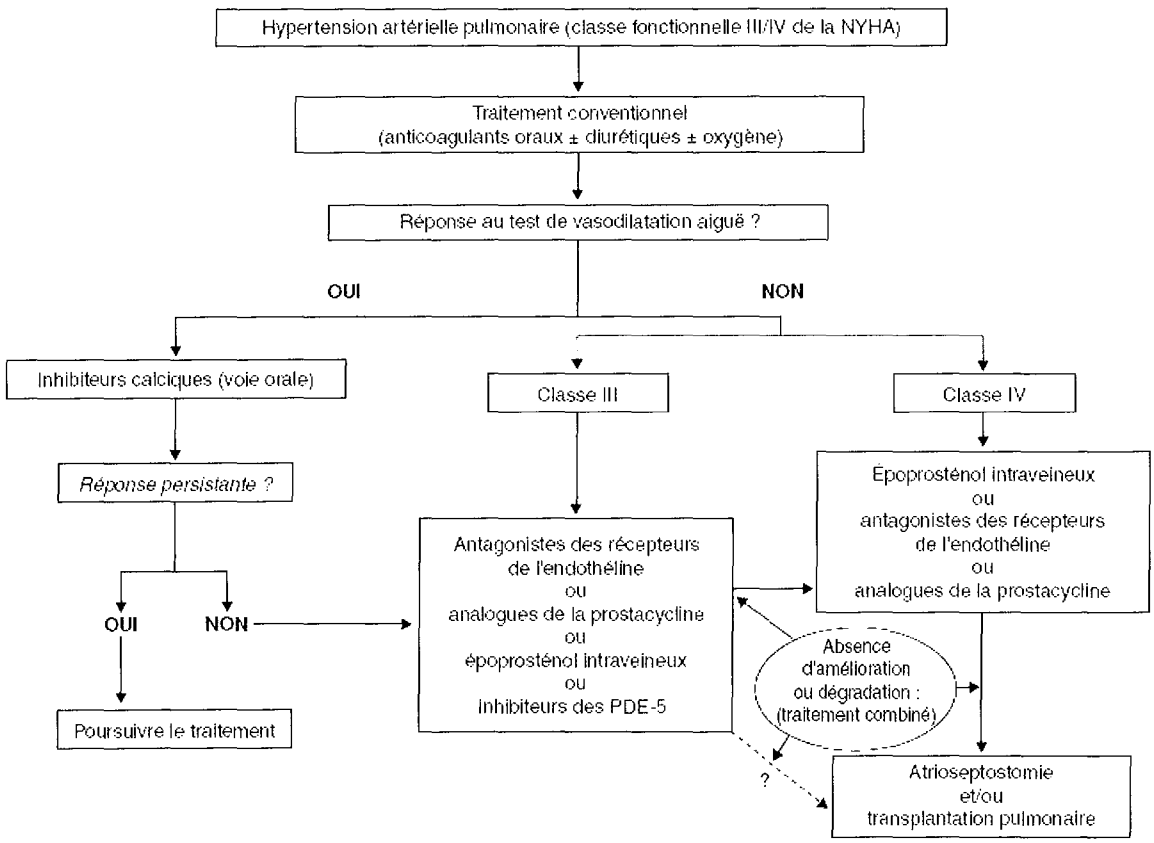



**Figure 5: Algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTAP** [43]

## 1.7 FACTEURS PRONOSTIQUES CONNUS DE L'HTAP

### 1.7.1 Etiologiques

L'HTAP associée aux connectivites est de plus mauvais pronostic comparativement aux formes idiopathiques car plus grave sur le plan clinique et hémodynamique [44].
En cas d'hypertension porto-pulmonaire la mortalité est plus importante bien que l'index cardiaque soit plus élevé et les résistances pulmonaires plus basses [45]
A l'inverse le pronostic des HTAP associées aux cardiopathies congénitales est plus favorable car la défaillance cardiaque survient à un stade plus tardif de la maladie.

### 1.7.2 Cliniques

La distance parcourue au test de marche de 6 minutes est bien corrélée avec la mortalité dans l'HTAP idiopathique. Ainsi Miyamoto [46] a montré que les patients effectuant moins de 332 mètres à ce test ont une survie moins importante que les autres.

Des corrélations similaires ont été retrouvées avec les antécédents de syncope ou de malaise, avec les épisodes d'insuffisance cardiaque droite et avec le stade de dyspnée. Les stades III et IV de la NYHA sont associés à une survie moindre [47]

Wensel [48] a montré que les patients dont la $VO_{2max}$ était inférieure à 10,4ml/kg/min avec une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120mmHg avaient une survie diminuée à un an par rapport à ceux ne présentant qu'un seul de ces critères. Toutefois, contrairement au test de marche de 6 minutes, l'épreuve d'effort avec mesure des volumes respiratoires et des échanges gazeux ne peut pas être réalisée chez les patients très dyspnéiques et peut même se compliquer d'accidents graves.

### 1.7.3 Biologiques

Le BNP et le NT pro BNP sont corrélés avec de nombreux facteurs pronostiques comme le test de marche de 6 minutes, la classe de dyspnée, l'index cardiaque, la taille des cavités droites ou la présence d'un épanchement péricardique. La valeur seuil est à 150 pg/ml pour le BNP, et à 1400 ng/ml pour le NT pro BNP; au-delà de ces valeurs il s'agit d'un facteur prédictif de mortalité. [49] [50]

L'élévation de la troponine est également un facteur indépendant de mortalité [51].

Sur les gaz du sang artériel, une valeur de $PCO_2$ inférieur à 4,25 kPa est un facteur indépendant de mortalité [52].

Aux EFR, la TLCO est le seul facteur prédictif, les patients ayant une TLCO abaissée étant ceux dont l'espérance de vie est la plus courte.

Un autre marqueur de gravité dans l'HTAP est l'endothéline-1, dont le dosage n'est pas réalisé en pratique courante, mais dont le taux est corrélé positivement avec la pression dans l'oreillette droite et les résistances vasculaires pulmonaires, et est corrélé négativement avec l'index cardiaque et la SvO2. L'endothéline-3 est corrélé positivement avec le test de marche de 6 minutes [53]. Le taux de L-arginine, acide aminé impliqué dans la synthèse du NO, est corrélé avec l'index cardiaque, la SvO2, les pressions pulmonaires, la dyspnée et le test de marche de 6 minutes [54].

### 1.7.4 Echographiques

Un index de Tei réalisé au niveau des cavités droites supérieur à 0,83 est un facteur prédictif de mortalité [55].
La dilatation de l'oreillette droite [56,57], la présence d'un épanchement péricardique [57], une augmentation de l'index d'excentricité [57] et la sévérité de la fuite de régurgitation tricuspidienne sont associés à une diminution de la survie[56].
Dans l'étude de Forfia [58], un TAPSE inférieur à 18 mm était associé à une survie moindre, avec pour chaque baisse de 1 mm, un risque de décès majoré de 17%.

### 1.7.5 Hémodynamiques

Plusieurs facteurs pronostiques issus du cathétérisme cardiaque ont été décrits dans l'HTAP : la mortalité est plus importante en cas d'index cardiaque inférieur à 2,3l/min/$m^2$ [59], en cas de $P_{OD}$ supérieure à 10mmHg, de PAPm élevée et de saturation veineuse en oxygène abaissée [47].

La capacitance artérielle pulmonaire, correspondant à la capacité de l'arbre vasculaire pulmonaire à se dilater sous l'effet de la contraction ventriculaire droite, est obtenue par le rapport entre le volume d'éjection et la pression pulsée pulmonaire. Sa baisse est corrélée à une survie moindre en cas d'HTAP idiopathique[60].

La FEVD n'a jamais été retrouvé comme facteur prédictif de mortalité.

# 2. DEUXIEME PARTIE :

# ECHOCARDIOGRAPHIE DANS L'HTAP

## 2.1 BILAN DIAGNOSTIQUE ET ETIOLOQUE

L'échographie cardiaque est une méthode simple, rapide et non invasive permettant de mesurer la pression artérielle pulmonaire par le flux d'insuffisance tricuspidienne.
Elle fait partie du bilan étiologique d'une dyspnée et est recommandée dans la surveillance de plusieurs maladies pouvant se compliquer d'HTAP, comme les connectivites [61] et le VIH [62]. Elle est également réalisée en dépistage chez les patients porteurs de la mutation BMPR2, chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint d'HTAP familiale et dans le cadres du bilan pré-greffe hépatique chez les patients atteints d'hypertension portale [52].

L'échocardiographie permet également d'effectuer un diagnostic différentiel en recherchant une autre cause d'élévation des pressions pulmonaires comme une valvulopathie gauche, des troubles de la cinétique ou une hypertrophie ventriculaire gauche.

## 2.2 ANALYSE MORPHOLOGIQUE

Les cavités cardiaques droites peuvent être explorés sur tout leur trajet, des veines caves inférieure et supérieure jusqu'à l'artère pulmonaire.
Morphologiquement on retrouve classiquement une dilatation du ventricule droit avec pour conséquence un aplatissement puis une inversion de la courbure septale avec mouvement septal paradoxal. Les surfaces et diamètres télédiastoliques (normales inférieures à 11 $cm^2/m^2$ et 15 mm) et télésystoliques (normales inférieures à 6 $cm^2/m^2$ et 24 mm) du VD peuvent être mesurées.
La fraction de raccourcissement de surface du VD (FRSVD) est normalement supérieure à 40%, mais le repérage de l'endocarde étant difficile, sa fiabilité est imparfaite. Le rapport entre le diamètre du VD et celui du VG mesuré en coupe apicale 4 cavités doit être inférieur à 0,6. La dysfonction ventriculaire droite et le flux d'insuffisance tricuspidienne induisent une dilatation de l'OD dont la surface est normalement inférieure à 14 $cm^2$.

L'index d'excentricité du VG en systole et diastole correspond au rapport entre le diamètre du ventricule gauche parallèlement au septum sur le diamètre en position bissectrice par rapport au septum et permet de quantifier l'inversion de courbure septale.

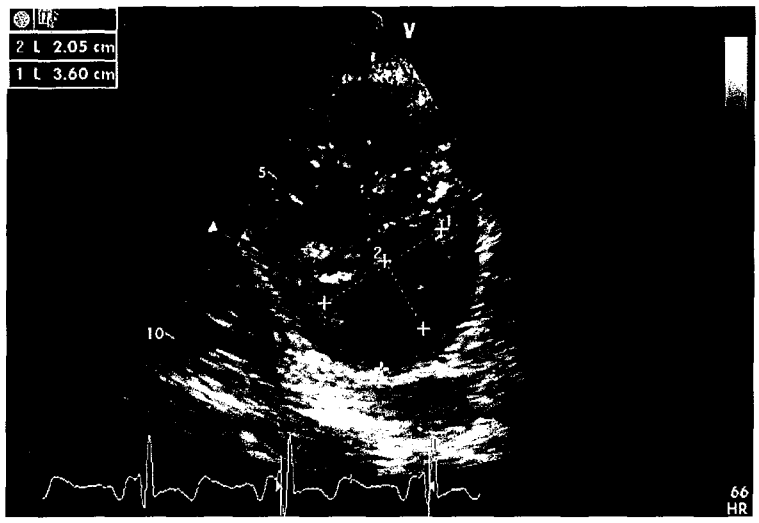



**Figure 6 : Mesure de l'index d'excentricité**

L'artère pulmonaire peut être le siège d'une dilatation (normale inférieure à 30mm), liée à l'élévation des pressions.

La présence d'un épanchement péricardique sera notée car elle est de mauvais pronostic [57].

## 2.3 ANALYSE HEMODYNAMIQUE ET FONCTIONNELLE

### 2.3.1 Estimation de la pression artérielle pulmonaire

La PAPs est accessible dans environ 70% des cas [63] et peut être estimée de plusieurs manières.

A partir du flux d'insuffisance tricuspidienne, elle est obtenue grâce à la formule de Bernouilli simplifiée ($\Delta P=4\ V_{max}IT^2$), en l'absence de sténose pulmonaire.

Si un flux d'insuffisance pulmonaire est présent, il permet d'obtenir la PAPm qui correspond à la vitesse protodiastolique et à la PAPd qui correspond à la vitesse

télédiastolique de l'insuffisance pulmonaire. La PAPs est ensuite obtenue selon la formule : PAPs=3 PAPm - 2 PAPd

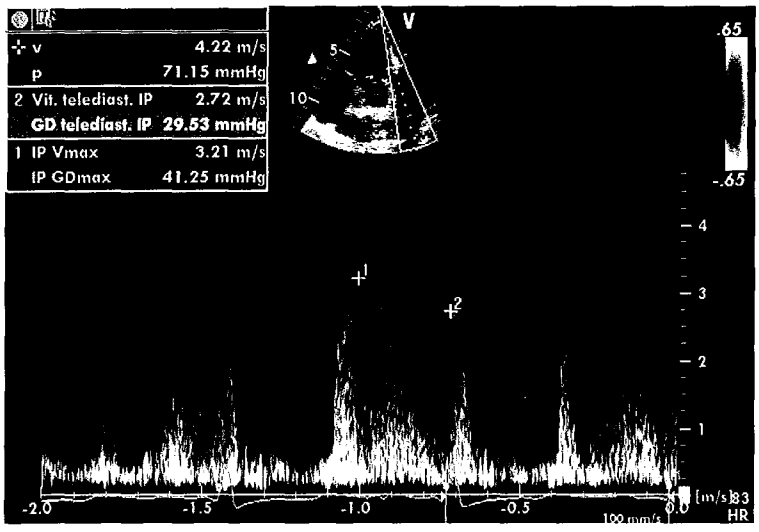



**Figure 7 : Evaluation de la PAPs par le flux d'insuffisance pulmonaire**

Le flux pulmonaire antérograde est modifié en cas d'HTAP avec un aspect de crochetage (en mitre d'évêque) de la portion ascendante. Le temps d'accélération pulmonaire (mesuré entre le début du flux pulmonaire et son pic de vélocité) est diminué en deçà de 100ms et le temps de pré-éjection pulmonaire (mesuré entre le pied du QRS et le début du flux pulmonaire) est allongé au delà de 90ms.

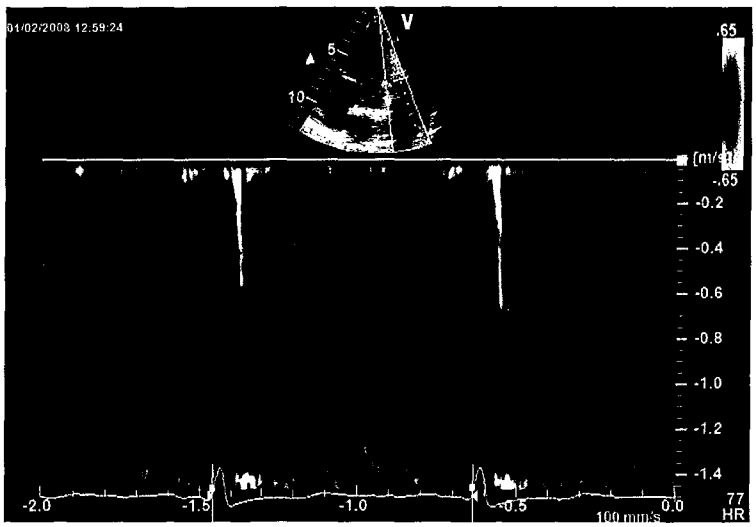



**Figure 8 : Flux pulmonaire antérograde avec un aspect de crochetage ascendant**

La PAP diastolique peut également être calculée à partir du flux d'IT, lors de l'ouverture de la valve pulmonaire les pressions du VD et la PAPd étant égales. Après avoir mesuré le temps de pré éjection au niveau du flux d'insuffisance pulmonaire, il suffit de reporter ce délai sur le flux d'IT et de calculer le gradient de pression entre VD et OD à cet instant t et d'y ajouter la $P_{OD}$ estimée pour obtenir la PAPs.

### 2.3.2 $P_{OD}$

La pression de l'oreillette droite est estimée le plus souvent à partir du diamètre de la VCI et de ses variations respiratoires. Le Doppler tissulaire permet également une bonne évaluation de la $P_{OD}$ par la formule [64] :

$$P_{OD}\,(mmHg) = 1,7\ Et_{ric}/E_{VD} + 0,8$$

où $E_{tric}$ est mesurée au niveau du flux tricuspidien antérograde en Doppler pulsé et $E_{VD}$ au niveau du bord latéral de l'anneau tricuspidien en Doppler tissulaire.

### 2.3.3 Le débit cardiaque

Il doit être calculé, à partir du flux sous-aortique, car sa diminution est de mauvais pronostic.

### 2.3.4 TAPSE

Le TAPSE, mesuré habituellement en mode TM en coupe apicale 4 cavités au niveau du bord latéral de l'anneau tricuspide, est bien corrélé avec la FEVD [65]. On peut maintenant le calculer en mode *tissue tracking*.

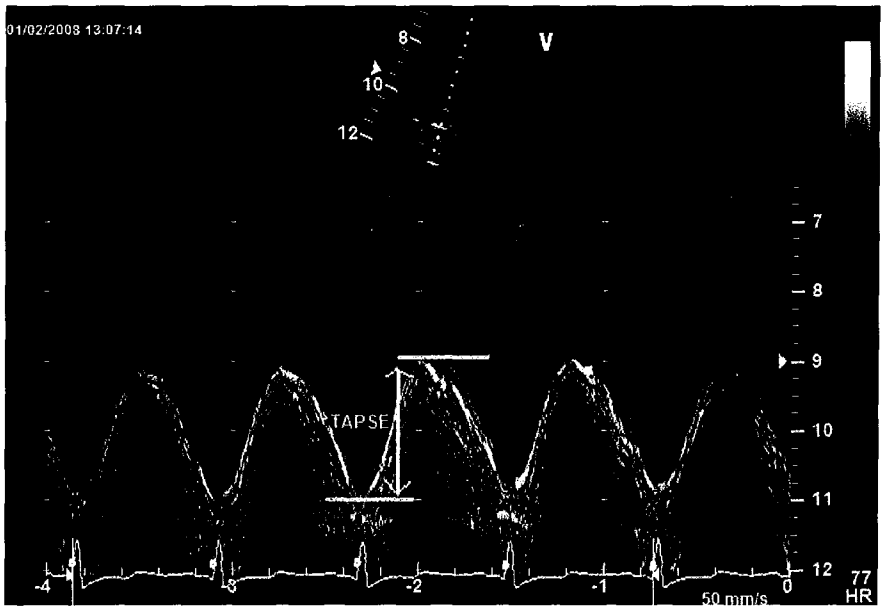



**Figure 9 : Mesure du TAPSE en mode TM**

### 2.3.5 Estimation des résistances vasculaires pulmonaires

Les résistances vasculaires pulmonaires résultent en hémodynamique de la différence de la PAPm moins la $P_{OG}$ que divise le débit cardiaque et sont estimées en échographie par la formule [67]:

RVP (UW) = 10 [Vmax IT(m/s) / ITV pulmonaire] + 0,16

Abbas a considéré pour sa formule que la vitesse maximale de la fuite tricuspide est liée à la différence de pression et que l'intégrale temps-vélocité (ITV) du flux pulmonaire antérograde est lié au débit cardiaque.

Il est possible de simplifier la formule en utilisant le rapport Vmax IT / ITV pulmonaire comme approche des RVP. Un rapport supérieur à 0,2 est en faveur d'une élévation des RVP au-delà de 2 UW (sensibilité à 77%, spécificité à 81%)

### 2.3.6 Index de performance myocardique du ventricule droit

L'index de Tei au niveau du ventricule droit, ou index de performance myocardique du VD (IPM VD), est un index de fonction ventriculaire global, combinant les paramètres diastolique et systolique. Il correspond à la somme des temps de relaxation (TRI) et de contraction isovolumiques (TCI), divisée par le temps

d'éjection. Sa valeur normale au niveau du VD est de 0,28 ± 0,04 ; elle est plus basse qu'au niveau du ventricule gauche car le TRI est très limité au niveau du ventricule droit. En cas d'HTAP, le TRI et le TCI s'allongent, le TE diminue, aboutissant à une augmentation de l'indice de Tei aux alentours de 0,90 [68].

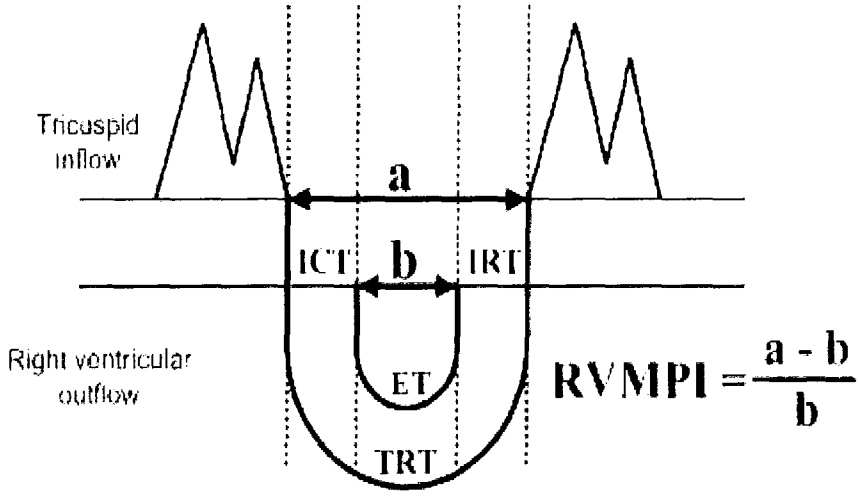



**Figure 10 : Calcul de l'IPM**

### 2.3.7 dP/dT

Le dP/dT correspond en hémodynamique au pic maximum de la dérivée première de la pression ventriculaire et est considéré comme un indice de contractilité. En échographie, il est obtenu à partir du flux d'IT en mesurant le temps s'écoulant entre les vélocités de 0 à 2 m/s sur la courbe d'IT ; la pression entre ces 2 points est calculée selon la formule de Bernouilli à 32mmHg. Les valeurs normales sont supérieures à 400 mmHg/s [69].

## 2.4. APPORT DES PARAMETRES DERIVES DE L'ETUDE DES MOUVEMENTS PARIETAUX

### 2.4.1 Le Doppler tissulaire

En Doppler tissulaire, à l'inverse des signaux Doppler conventionnels qui sont caractérisés par de hautes vitesses vélocités et de faibles amplitudes, le mouvement myocardique est caractérisé par des signaux de faible vélocité et de hautes amplitudes. Le mouvement tissulaire donne des signaux Doppler d'environ 40 dB plus hauts que les signaux issus du sang et les vitesses tissulaires ne dépassent rarement 20cm/s.

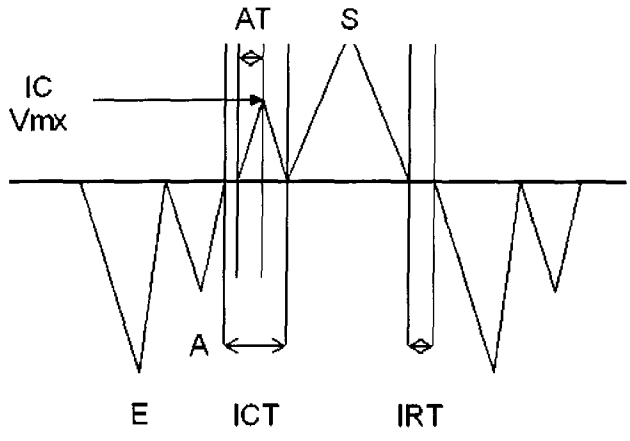
Pour quantifier la fonction ventriculaire longitudinale, le Doppler tissulaire est appliqué le long de la paroi latérale des ventricules droit ou gauche et au niveau du septum. Les vélocités ainsi obtenues représentent l'intégrale de la vitesse de raccourcissement myocardique de la base vers l'apex.

Le Doppler tissulaire peut se décliner selon 3 modalités principales :

- Mode spectral pulsé mono-porte (utilisé dans notre étude)
- Mode TM couleur
- Mode bidimensionnel couleur

Le profil de vélocité myocardique en mode pulsé peut être obtenu soit à partir d'une coupe parasternale (fonction régionale myocardique radiale), soit à partir d'une coupe apicale (fonction régionale myocardique longitudinale).

Le profil du spectre Doppler tissulaire myocardique peut être schématisé de la façon suivante :



Six phases peuvent être identifiées :

- La contraction isovolumique (CIV) : durée brève, avec ondes de vélocités positives ou biphasiques.
- La systole avec une onde positive (S) dont le pic de vélocité survient en proto- ou mésosytole
- La relaxation isovolumique (RIV): ondes de vélocités négatives ou biphasiques, quasi virtuelle au niveau d'un ventricule droit normal
- La protodiastole avec onde négative (E) correspondant au remplissage initial
- La phase de diastasis avec des vélocités régionales proches de zéro
- La télédiastole avec une onde négative (A) correspondant au remplissage terminal (systole atriale)

Le Doppler pulsé possède une excellente résolution temporelle (inférieure à 4 m/s) avec une bonne précision en termes de détection des pics de vélocité. La résolution spatiale axiale est théoriquement plus basse qu'en imagerie conventionnelle mais reste suffisante si l'on s'intéresse aux vélocités à l'échelon segmentaire.

Les limites de la technique sont la présence d'artefacts liés à des structures extracardiaques ou à des réverbérations. L'angle d'étude peut aussi être un élément limitant important. Un angle maximal de 15 à 20 degrés entre l'axe de déplacement du myocarde étudié et le faisceau ultrasonore est recommandé afin d'obtenir des mesures fiables. Plus cet angle sera grand, plus la vitesse mesurée est diminuée par rapport à la vitesse réelle. Par ailleurs, il existe une limite maximale de vitesse détectable inversement proportionnelle à la profondeur du champ ultrasonore et à la fréquence centrale du transducteur. Au-delà de cette limite survient le phénomène de repliement spectral ou *aliasing.*

La mesure de l'onde S en Doppler tissulaire au niveau de la paroi latérale ou septale de l'anneau tricuspidien permet d'obtenir sa vitesse maximale et son ITV. Une vitesse maximale inférieure à 11,5 cm/s au niveau de la paroi externe est bien corrélée avec une FEVD inférieure à 45% [71]. La FEVD peut être estimée chez les patients atteints d'HTAP par la formule : FEVD= 0,207 x ITV S septum – 0,0442, qui a montré une excellente corrélation avec la FEVD par thérmodilution[72].

La mesure du temps de relaxation isovolumique au niveau tricuspidien en Doppler tissulaire permet d'estimer la PAPs avec une très bonne sensibilité et permet d'éliminer une HTAP avec une valeur prédictive négative de 100% en cas de valeur ≤ à 40 ms [73].




**Figure 11 : Exemple de flux Doppler tissulaire au niveau du bord latéral de l'anneau tricuspidien, montrant un allongement du TRI**

Le déplacement myocardique en phase de contraction isovolumique correspond à la mesure de l'onde positive située avant l'onde S en Doppler tissulaire au niveau de l'anneau tricuspidien. Cet indice présente pour avantage d'être peu sensible aux conditions de pré et de post charge. Il est considéré comme un indice de fonction contractile du VD [74 75].

### 2.4.2 *Strain* et *strain rate*

Les mesures de déformation myocardique comme le *strain* et le *strain rate* peuvent se faire à partir du Doppler tissulaire ou à partir du 2D Speckle Imaging [76].

Le *strain* correspond à la déformation et le *strain rate* au taux de déformation des parois ventriculaires. Le strain est obtenu en intégrant le strain rate dans le temps et représente la déformation d'un segment tissulaire sur une période donnée. Il s'exprime en pourcentage de déformation par rapport à la position originale.

Ils ont montré leur intérêt dans la mise en évidence de troubles de la cinétique minimes et dans le suivi des patients après modifications thérapeutiques [77].

Le *strain* longitudinal de la paroi libre du VD est diminué en cas d'HTAP avérée [78] et chez les patients atteints de sclérodermie, même asymptomatiques [79].

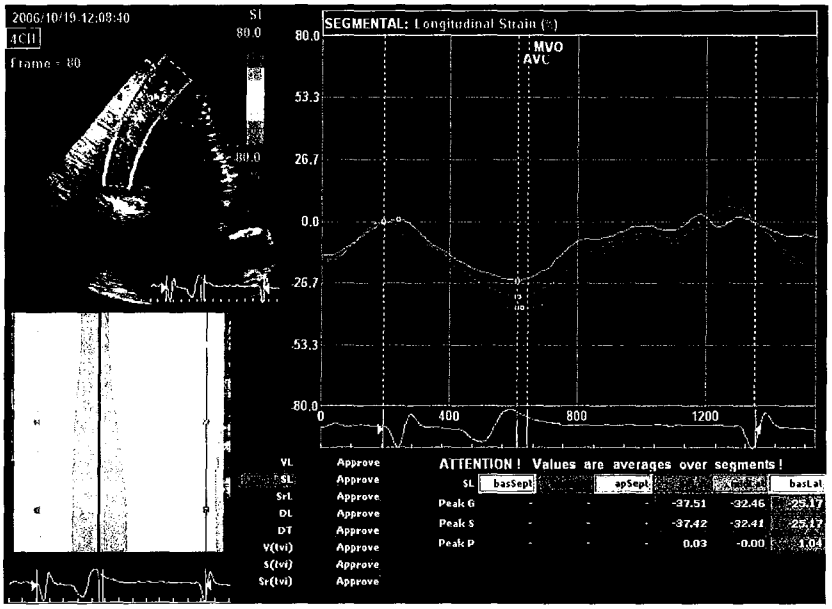



**Figure 12 : Exemple d'enregistrement strain en 2DSE**

## 2.5. ECHOGRAPHIE 3D

L'échographie tridimensionnelle permet de recueillir l'ensemble du volume cardiaque au cours d'un même cycle cardiaque. En post-traitement on peut découper le ventricule droit en 8 à 12 coupes de la base à l'apex, et effectuer un contourage de l'endocarde. L'analyse des volumes diastoliques et systoliques, de la fraction d'éjection du ventricule droit sont bien corrélés avec les données d'échographie 2D et les mesures Doppler, y compris chez les patients atteints d'HTAP [80].

# 3. TROISIEME PARTIE :

# L'expérience nancéienne

## 3.1 BUT DE L'ETUDE

L'objectif de ce travail était de déterminer l'intérêt pronostique de certains paramètres échographiques dans le suivi de l'HTAP. Ces indices ont été corrélés aux données cliniques, biologiques et hémodynamiques puis ont été étudiés en tant que facteurs prédictifs d'un évènement clinique majeur (ECM), à savoir mortalité et/ou transplantation.

## 3.2 MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée dans les services de *Maladies Respiratoires et Réanimation* et de *Cardiologie* du CHU de Nancy-Brabois sur la période 2000 à 2008.

### 3.2.1 Population de l'étude

Nous avons inclus 37 patients atteints d'HTAP du groupe 1 selon la classification de Venise. Il s'agissait d'une population incidente de 14 hommes et 23 femmes, en cours de bilan initial d'HTAP, qui étaient suivis sur une période minimale d'un an et pour lesquels nous avons étudié les paramètres cliniques, échographiques et hémodynamiques au moment du diagnostic puis aux 3ème et 12ème mois.

Les critères retenus pour l'inclusion étaient :

- Présence d'une HTP définie par une PAPm supérieure à 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit
- Absence de traitement spécifique
- HTP du groupe 1 selon la classification de Venise
- Age supérieur à 18 ans
- Données échographiques disponibles et exploitables à la 1ère échographie

Les critères d'exclusion étaient :

- ACFA ou présence d'un stimulateur cardiaque
- Cardiopathie congénitale

### 3.2.2 Examen clinique

Lors de chaque hospitalisation étaient notés la dyspnée selon la classification de la NYHA et les signes d'insuffisance cardiaque. Un test de marche de 6 minutes était effectué avec auto-évaluation de la dyspnée selon l'échelle de Borg.

### 3.2.3 Paramètres biologiques

Les gaz du sang artériels et veineux étaient prélevés lors du cathétérisme cardiaque droit et étaient analysés par méthode électrochimique sur un analyseur *ABL 520* de marque *Radiometer Copenhagen*.

### 3.2.4 Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires étaient effectuées par pléthysmographie corporelle totale sur un pléthysmographe *Master Screen Body* de marque *Jaeger*.

### 3.2.5 Étude échographique

L'échographie cardiaque était réalisée dans un délai maximal de 48 heures par rapport au cathétérisme cardiaque, avant l'initiation de tout traitement.
Toutes les échographies ont été effectuées par le même opérateur.
L'ensemble des valeurs mesurées ont été moyennées sur 3 cycles cardiaques consécutifs.
Les données ont été recueillies dans notre laboratoire d'échographie sur des échographes VIVID 5 (Vingmed système V, General Electric Ultrasound) avec une sonde de 2,5 MHz et sur VIVID 7 (General Electric Medical System) avec sonde de 1,5 à 4 MHz. Les données ont été analysées en post-traitement grâce au logiciel Echopac PC.

Nous avons recueilli les paramètres suivants :

En mode TM et 2D:

- diamètres systolique et diastolique du ventricule droit en coupe parasternale gauche petit axe
- diamètres cavitaires du ventricule gauche en mode TM
- diamètre de la veine cave inférieure par voie sous costale
- surface des oreillettes droite et gauche par planimétrie en coupe apicale 4 cavités
- surface du ventricule droit en télédiastole (STDVD) et télésystole (STSVD) par planimétrie en coupe apicale 4 cavités avec calcul de la fraction de raccourcissement de surface du VD selon la formule : FRSVD(%)= (STDVD - STSVD) / STDVD X 100
- amplitude de l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspidien (TAPSE), mesurée en mode TM par voie apicale 4 cavités au niveau de la portion externe de l'anneau tricuspide.

En mode Doppler pulsé ou continu :

- l'ITV sous-aortique pour la mesure du débit cardiaque
- le flux d'insuffisance tricuspidienne par voie apicale 4 cavités ou parasternale gauche petit axe, permettant le calcul de la PAPs selon la formule de Bernouilli : PAPs= 4 Vmax IT+ $P_{OD}$
- le flux antérograde tricuspidien en coupe apicale 4 cavités pour mesurer les vitesses maximales des ondes E et A, le temps de décélération de l'onde E et les gradients de la valve tricuspide.
- le flux d'insuffisance pulmonaire obtenu en coupe parasternale petit axe gauche pour la mesure des PAPm et PAPd à partir des vitesses protodiastoliques et télédiastoliques. La PAPs était ensuite estimée selon la formule : PAPs= 3PAPm - 2PAPd
- le flux d'éjection pulmonaire antérograde en coupe parasternale petit axe avec mesure de sa vitesse maximale, de son ITV et de sa durée
- le rapport Vmax IT/ ITVpulm pour estimer les RVP selon la formule d'Abbas [67] : RVP = 10 x (Vmax IT/ ITVpulm) + 0,16

où Vmax IT correspond à la vélocité maximale du flux d'insuffisance tricuspidienne et ITVpulm à l'ITV du flux d'insuffisance pulmonaire

En Doppler tissulaire :

- les vitesses maximales, moyennes et la durée des ondes S, A et E, mesurées au niveau du septum interventriculaire et au niveau de la paroi libre du ventricule droit, ainsi que les équivalents myocardiques des temps de relaxation (TRI) et de contraction (TCI) isovolumiques.
- l'index de Tei modifié ($Tei_m$) calculé selon la formule :

Index $Tei_m$ = (TCI+TRI) / dSa

où dSa est la durée de l'onde S à l'anneau tricuspidien

- le rapport $E_{tric}$ / $E_{VD}$ pour le calcul de la pression de l'OD selon la formule de Nagueh [64] : $P_{OD}$ (mmHg) = 1,7 ($E_{tric}$ / $E_{VD}$) + 0,8.

En 2DSE :

Les données de strain ont été obtenues pour un nombre limité de patients car la technique a été développée récemment. Ainsi, les échographies réalisées au début de notre étude n'ont pas toutes été stockées au format numérique, et la cadence image des images bidimensionnelles les plus anciennes ne permet pas l'application de la technique du 2D *Speeckle Imaging*. Les boucles centrées sur la paroi libre du VD ont été analysées sur la station de travail Echopac. La technique du 2DSI a permis de quantifier la vitesse systolique maximale de déplacement (VL), l'amplitude de déplacement (DL), ainsi que le pic de strain systolique (SL) de chacun des 3 segments (basal, médian et apical) de la paroi.

### 3.2.6 Cathétérisme cardiaque droit

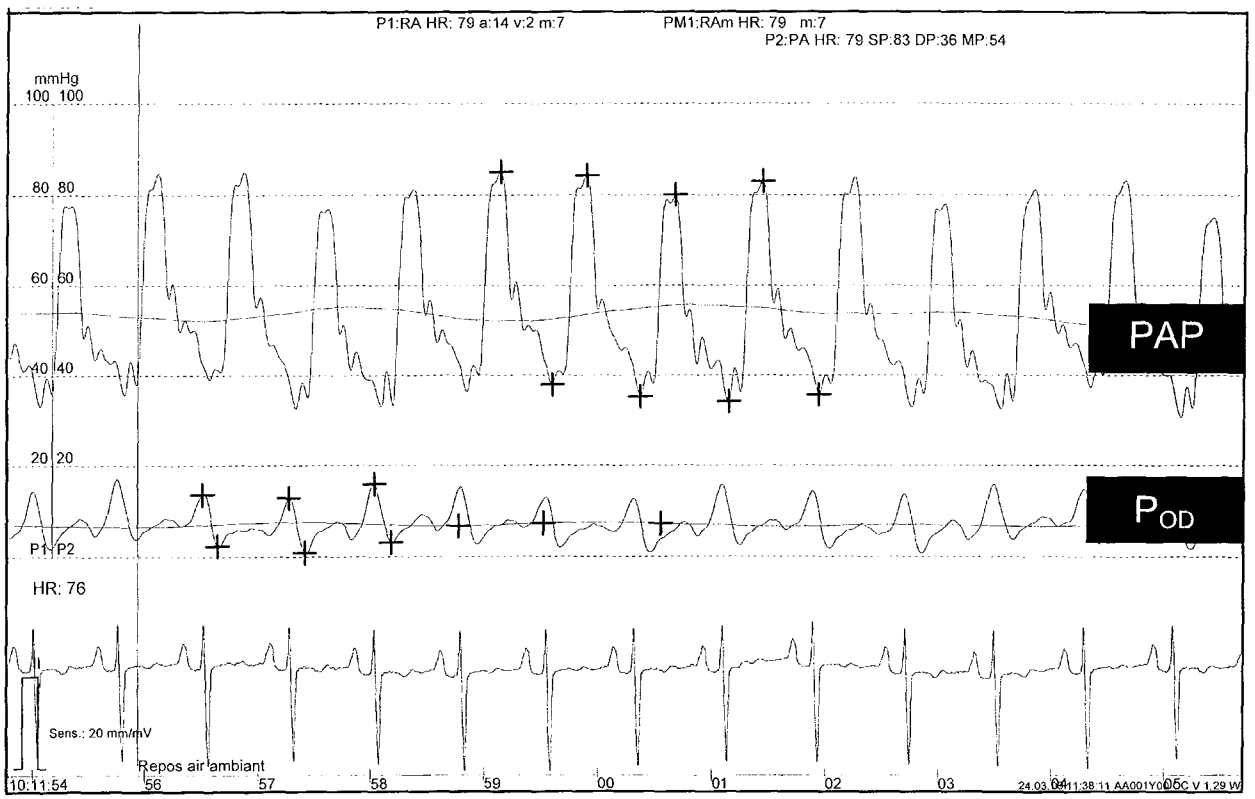
Le cathétérisme était réalisé sous anesthésie locale, en position couchée, au repos et au cours d'un effort sur cyclomètre, à l'aide d'une sonde de Swan Ganz introduite par voie jugulaire, sous scopie.

Les mesures recueillies étaient le débit cardiaque par thermodilution selon le principe de Steward Hamilton (appareil *American Edwards Laboratories)*, la pression auriculaire droite ($P_{OD}$), les pressions artérielles pulmonaires systolique (PAPs), diastolique (PAPd) et moyenne (PAPm), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion

obtenue après gonflement du ballonnet dans l'AP. Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) étaient calculées selon la formule : RVP= (PAPm-PAPO)/Qc. Les résistances vasculaires systémiques selon la formule RVS (dynes.sec.cm$^{-5}$)= 80 x (PAo- $P_{OD}$)/Q

En cas de shunt intracardiaque, le débit cardiaque était obtenu par la méthode de Fick.

Un test de réversibilité était systématiquement réalisé au cours du cathétérisme et s'effectuait en administrant du monoxyde d'azote par voie inhalée. La réversibilité était considérée comme significative quand la baisse de la PAPm était d'au moins 10mmHg en atteignant une valeur inférieure à 40mmHg avec un débit cardiaque restant stable ou augmentant légèrement [82].



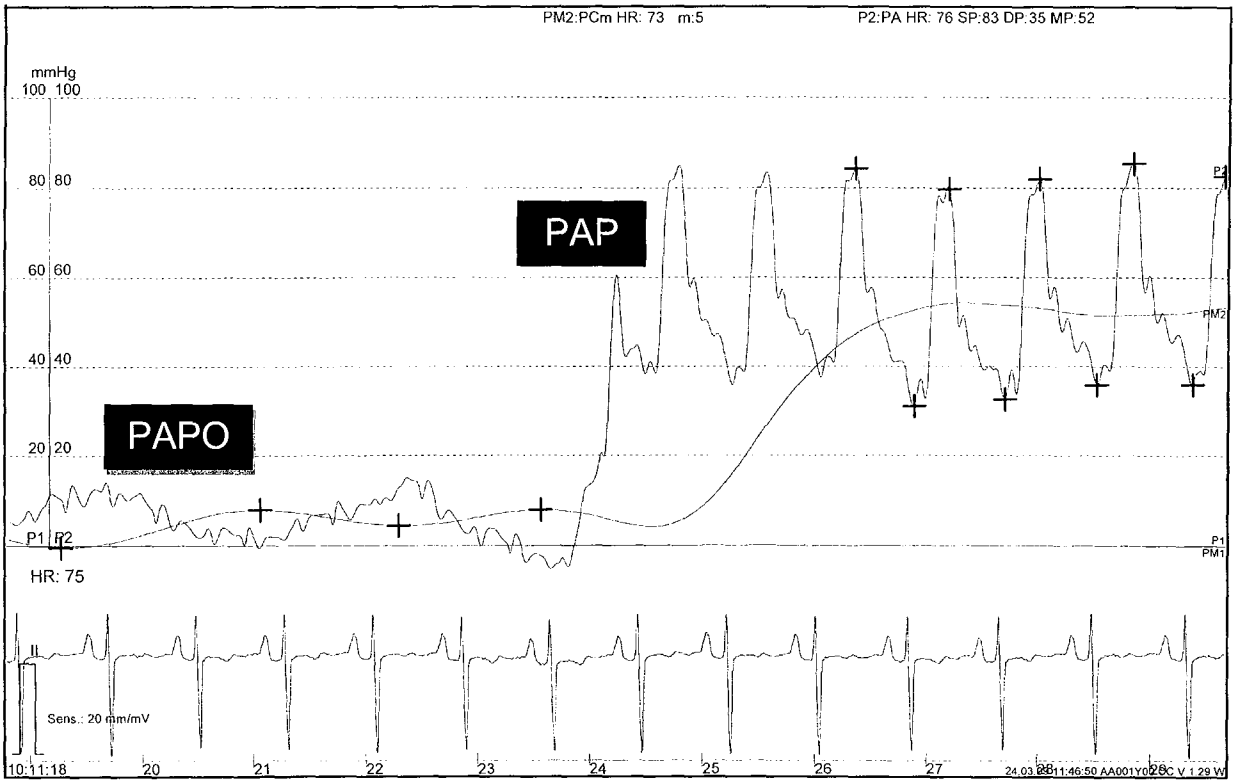



**Figure 13: Exemples de courbes obtenues lors du cathétérisme cardiaque droit chez un patient atteint d'HTAP idiopathique**

### 3.2.7 Statistiques

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chigago, USA).

Seuls les résultats avec un $p \leq 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs.

Les variables quantitatives continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard et les variables dichotomiques en fréquence (%).

Les variables testées pour l'analyse univariée du critère évènement clinique majeur (décès/transplantation) ont été :

- pour les paramètres cliniques : le sexe, la dyspnée, la distance et l'essoufflement au TM6M, l'ensemble des valeurs des EFR et des gaz du sang artériels

- pour les paramètres hémodynamiques: la $SvO_2$, l'index cardiaque, la FEVD, les RVP, le volume d'éjection systolique, les PAP moyenne, diastolique et systolique.

- pour les paramètres échographiques: la surface et la pression calculée de l'oreillette droite, le rapport VD/VG, la FRSVD, le TAPSE, l'index cardiaque, les flux antérogrades pulmonaire et tricuspidien, le rapport VmaxIT / ITVpulm (estimant les RVP), le rapport Etric/$E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$), les vélocités maximales, moyennes et les ITV des ondes S', E', A' tricuspidiennes latérales et septales en DTI, le TCI et le TRI au niveau septal et latéral, l'index de Tei du VD en Doppler pulsé et en DTI.

L'analyse univariée des facteurs pronostiques a été réalisée selon le modèle de régression de Cox et l'analyse multivariée a ensuite été effectuée selon la méthode de régression proportionnelle de Cox, en incluant toutes les variables significatives ou proche de la significativité.

Les corrélations ont été réalisées par le test de Spearman et les concordances par la méthode de Bland Altman.

Les courbes de survies ont été effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier à partir de la médiane des 3 paramètres échographiques ressortant en analyse multivariée pour prédire une évolution péjorative. La comparaison des survies a ensuite effectuée par le test du Log Rank.

## 3.3 RESULTATS

### 3.3.1 Données descriptives au moment du diagnostic

#### 3.3.1.1 Données générales

La population étudiée incluait 37 patients, 14 hommes et 23 femmes, dont l'âge moyen au moment du premier cathétérisme est de 56,8 ± 15,3 ans. La moyenne des indices de masse corporelle était de 25,4 kg/m$^2$.

Le suivi moyen a été de 2,2 ans, variant de 21 jours à 6 ans.

Les étiologies d'HTAP dans notre série se répartissaient de la manière suivante *(figure 14)* : associée (59%, N=22), idiopathique (38%, N=14), maladie veino-occlusive (3%, N=1). Il n'y a pas eu de cas d'HTAP familiale ; les HTAP associées à une cardiopathie congénitale ont été exclues en raison de la difficulté d'interprétation des données échographiques.

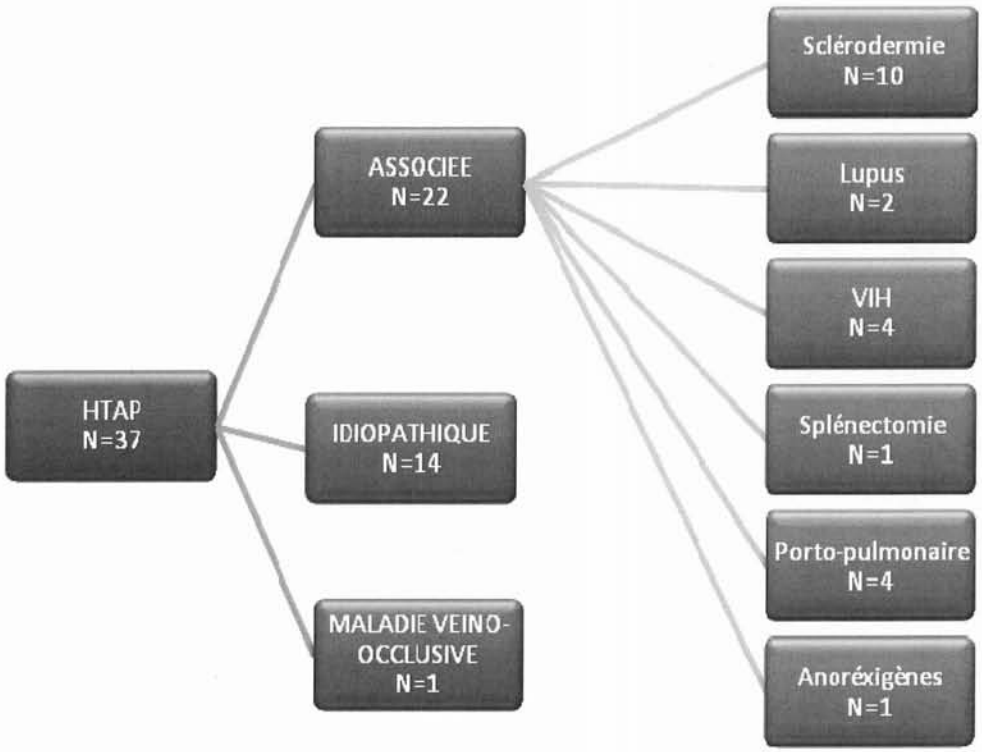



**Figure 14 : Etiologies des HTAP dans notre série**

Au cours du suivi, la survenue d'un évènement clinique majeur (ECM), défini par un décès ou une transplantation pulmonaire, était de 35% (13 patients, 12 décès, 1 transplantation cardio-pulmonaire) (figure 14).

La mortalité à un an dans notre série état de 13,5 % (5 patients sur 37).

Un patient a bénéficié d'une transplantation cardio-pulmonaire avec succès.

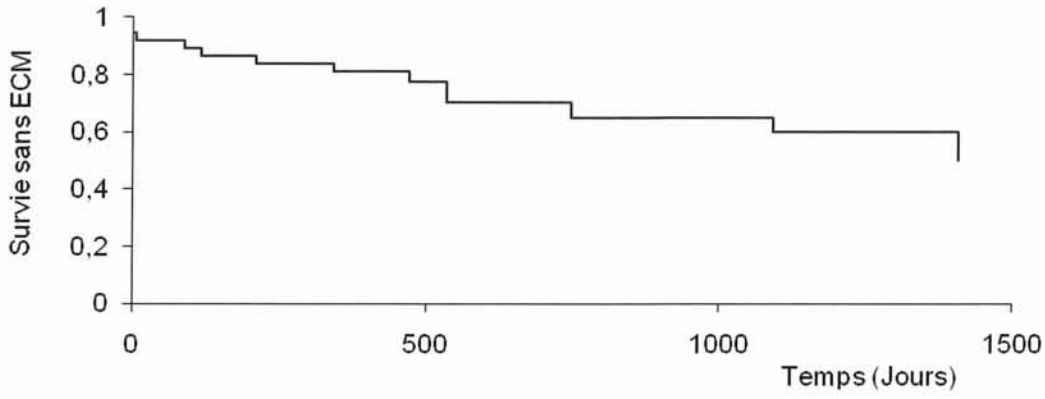



**Figure 15 : Courbe de survie**

Le traitement entrepris pendant la période de suivi est détaillé dans le *tableau 2*. Certains patients étaient déjà traités par diltiazem avant le diagnostic pour une hypertension artérielle. Au 12ème mois, le nombre de patients traités est supérieur à 37 car certains ont bénéficié d'une association thérapeutique.

**Tableau 2 : Evolution du traitement** (M3= 3ème mois ; M12= 12ème mois)

| | Après le diagnostic | A M3 | A M12 |
|---|---|---|---|
| Absence de traitement | 4 | 0 | 0 |
| Placebo (pour étude en aveugle) | 1 | 1 | 1 |
| Diltiazem (Tildiem®) | 12 | 10 | 10 |
| Iloprost (Ventatvis®) | 1 | 2 | 2 |
| Bosentan (Tracleer®) | 17 | 22 | 24 |
| Epoprosténol (Flolan®) | 2 | 2 | 3 |

### 3.3.1.2 Caractéristiques cliniques

Au moment du diagnostic, la dyspnée selon la NYHA était évaluée de stade II pour 30 % des patients (N=11), de stade III pour 60 % des patients (N=22) et de stade IV pour 10% des patients (N=4).

Les résultats au test de marche de 6 minutes au moment du diagnostic sont rapportés dans le *tableau 3* avec une distance moyenne parcourue de 429 ± 175 mètres.

**Tableau 3: Résultats du test de marche de 6 minutes**
(SpO2= saturation en oxygène ; FC= fréquence cardiaque)

| | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart-type |
|---|---|---|---|---|
| DISTANCE (m) | 120 | 1080 | 429,54 | 174,9 |
| SpO2 avant (%) | 85 | 100 | 94,4 | 3,5 |
| SpO2 après (%) | 62 | 98 | 87,5 | 8,9 |
| FC avant ( /min) | 62 | 109 | 85,8 | 12,4 |
| FC après ( /min) | 77 | 167 | 117,6 | 18,6 |
| Variation FC (entre le début et la fin du test) | 4 | 92 | 31,7 | 18,5 |
| Essoufflement (selon échelle de Borg) | 1 | 8 | 3,7 | 1,7 |

### 3.3.1.3 Caractéristiques biologiques

Les gaz du sang artériels lors du diagnostic, présentés dans le *tableau 4*, montrent une alcalose respiratoire avec hypoxémie et hypocapnie de gravité variable.

**Tableau 4: Résultats des gaz du sang artériels**

| | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|---|
| pH | 7,37 | 7,54 | 7,43 | 0,03 |
| PaCO2 (mmHg) | 23 | 45 | 34,2 | 5,14 |
| PaO2 (mmHg) | 37 | 99 | 75,2 | 16,01 |
| SaO2 (%) | 67 | 97 | 92,5 | 5,71 |

### 3.3.1.4 Caractéristiques hémodynamiques

Les caractéristiques hémodynamiques sont résumées dans le *tableau 5.* Les premières mesures correspondent au cathétérisme de repos et les deuxièmes à l'effort.

L'index cardiaque était normal à 2,53 ± 0,85 l/min/m2.

La PAP moyenne mesurée au cathétérisme cardiaque droit était à 44,5 ± 15,2 mmHg.

Les résistances vasculaires pulmonaires étaient augmentées à 797,59 ± 588,64 dynes.s.cm$^{-5}$.

La fraction d'éjection du ventricule droit calculée par thermodilution était abaissée à 28 ± 12 %.

Une réversibilité au NO était présente dans 24% des cas (N=9).

**Tableau 5: Caractéristiques hémodynamiques**
(SaO2=saturation artérielle en oxygène, Sv02= saturation veineuse en oxygène, IC=index cardiaque, VES= volume d'éjection systolique, POD= pression de l'OD, PCP=pression capillaire pulmonaire)

| | N | | Minimum | | Maximum | | Moyenne | | Ecart type | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | repos | effort | repos | effort | repos | effort | repos | effort | repos | effort |
| SaO2 (%) | 37 | 36 | 81 | 74 | 97 | 97 | 91,19 | 89,79 | 3,38 | 5,72 |
| SvO2 (%) | 37 | 36 | 38 | 16 | 77 | 67 | 65,03 | 39,89 | 8,44 | 12,45 |
| IC (l/min/m$^2$) | 37 | 36 | 1,0 | 1,1 | 4,8 | 8,0 | 2,53 | 3,76 | 0,85 | 1,33 |
| FC (/min) | 37 | 36 | 52 | 64 | 102 | 150 | 76,90 | 112,66 | 12,71 | 18,14 |
| VES (ml) | 37 | 36 | 14 | 13 | 120 | 128 | 60,45 | 61,42 | 23,62 | 24,92 |
| $P_{OD}$ (mmHg) | 37 | 36 | 0 | 4 | 25 | 40 | 6,57 | 15,11 | 4,54 | 8,07 |
| PAPs (mmHg) | 37 | 36 | 32 | 54 | 127 | 172 | 72,19 | 98,42 | 25,88 | 28,85 |
| PAPm (mmHg) | 37 | 36 | 25 | 36 | 75 | 116 | 44,46 | 64,83 | 15,22 | 18,65 |
| PCP (mmHg) | 37 | 36 | 3 | 4 | 13 | 32 | 8,59 | 14,03 | 3,07 | 5,96 |
| RVP (dynes.s.cm$^{-5}$) | 37 | 36 | 121 | 132 | 2596 | 2856 | 797,58 | 755,74 | 588,64 | 590,15 |
| FEVD | 36 | 36 | 0 ,04 | 0,04 | 0,6 | 0,50 | 0,28 | 0,24 | 0,12 | 0,12 |

### 3.3.1.5 Caractéristiques fonctionnelles respiratoires

Les résultats des EFR à l'inclusion sont présentés dans le *tableau 6.*

Le coefficient de Tiffenau (VEMS/CV) est en faveur d'un léger syndrome obstructif.

Le transfert du CO est modérément abaissé, en faveur de troubles de la diffusion au travers de la membrane alvéolo-capillaire.

**Tableau 6: Résultats des explorations fonctionnelles respiratoires**
(CVF= capacité vitale fonctionnelle ; VEMS= volume expiratoire maximum par seconde ; CPT= capacité pulmonaire totale ; VR= volume résiduel ; TCO= capacité de transfert du CO ; VA= volume alvéolaire)

| | Moyenne | Ecart-type |
|---|---|---|
| CVF (l) | 3,15 | 0,81 |
| CVF (%) | 97,62 | 18,03 |
| VEMS (l) | 2,44 | 0,65 |
| VEMS (%) | 91,81 | 19,37 |
| VEMS/ CV | 77,25 | 7,73 |
| CPT (l) | 5,25 | 1,012 |
| CPT (%) | 96,06 | 13,59 |
| VR (l) | 2,08 | 0,57 |
| VR (%) | 105,70 | 24,30 |
| VR/CPT | 41,48 | 13,47 |
| TCO (%) | 55,64 | 18,94 |
| TCO/VA (%) | 69,57 | 21,45 |
| VA (%) | 81,89 | 10,87 |

### 3.3.1.6 Caractéristiques échographiques

Les données échographiques à l'admission sont reportées dans les *tableaux 7, 8, 9, 10 et 11*. Les patients atteints d'HTAP ont une fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG, et index de Tei VG) conservée et un index cardiaque légèrement abaissé. Les cavités droites (VD et OD) sont dilatées, avec un rapport VD/VG supérieur à 1. En Doppler tissulaire, la vitesse du pic systolique de l'onde S est abaissée et le temps de relaxation isovolumique est allongé, témoignant d'une dysfonction systolique ventriculaire droite.

**Tableau 7: Fonctions systolique et diastolique du cœur gauche**
(VM E, A, E/A= ondes E, A et rapport E/A du flux antérograde mitral ; ssAo= flux sous-aortique ; VPFVG= vitesse de propagation en TM couleur au niveau du VG ; OG surf= surface de l'oreillette gauche)

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|---|---|
| FEVG (%) | 37 | 40,00 | 83,00 | 66,16 | 9,82 |
| Tei VG | 36 | 0,03 | 1,15 | 0,41 | 0,21 |
| VM E Vit (m/s) | 37 | 0,29 | 1,84 | 0,65 | 0,30 |
| VM A Vit (m/s) | 34 | 0,41 | 1,18 | 0,72 | 0,19 |
| VM E/A ratio | 34 | 0,45 | 1,39 | 0,83 | 0,23 |
| ssAo Vmax (m/s) | 37 | 0,73 | 1,88 | 1,05 | 0,26 |
| ssAo Vmoy (m/s) | 37 | 0,51 | 1,23 | 0,71 | 0,16 |
| ssAo ITV (cm) | 37 | 9,94 | 32,49 | 20,32 | 5,06 |
| Débit Cardiaque Indexé (l/min/m2) | 37 | 1,25 | 4,72 | 2,46 | 0,67 |
| VPFVG | 36 | 21,56 | 150,00 | 53,85 | 25,64 |
| OG surf (cm2) | 36 | 7,64 | 30,74 | 15,23 | 5,03 |

**Tableau 8: Données morphologiques du cœur droit**

(VD d et s diam= diamètres diastolique et systolique du VD ; VD d et s surf=surfaces diastolique et systolique du VD ; FRSVD=fraction de raccourcissement de surface du VD ; VD et VG 4C= diamètre du VD et du VG en coupe apicale 4 cavités ; OD surf= surface de l'OD)

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|---|---|
| VDd Diam (cm) | 37 | 1,34 | 4,80 | 2,76 | 0,80 |
| VDs Diam (cm) | 37 | 1,38 | 5,30 | 2,82 | 0,80 |
| VDd surf ($cm^2$) | 35 | 12,15 | 37,13 | 23,84 | 7,02 |
| VDs surf ($cm^2$) | 35 | 9,58 | 28,50 | 16,63 | 5,46 |
| FRS VD | 35 | 0,10 | 0,51 | 0,29 | 0,11 |
| VD 4C (cm) | 37 | 1,89 | 5,81 | 3,94 | 0,89 |
| VG 4C (cm) | 37 | 2,29 | 4,98 | 3,46 | 0,56 |
| VD/VG 4C | 37 | 0,41 | 1,72 | 1,17 | 0,35 |
| OD surf ($cm^2$) | 36 | 8,33 | 45,20 | 17,63 | 6,77 |

**Tableau 9: Fonction systolique du VD**

(IPM VD= index de performance myocardique du VD ; S lat VD max= vélocité maximale de l'onde S du bord libre du VD Doppler tissulaire)

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|---|---|
| FRS VD | 35 | 0,10 | 0,51 | 0,29 | 0,11 |
| TAPSE (mm) | 29 | 10,62 | 29,90 | 19,14 | 5,19 |
| IPM VD | 33 | 0,14 | 0,91 | 0,45 | 0,23 |
| S lat VD max (cm/s) | 37 | 6,43 | 20,23 | 10,70 | 3,41 |

**Tableau 10: Paramètres en Doppler tissulaire du VD**

(S, E, A lat/sept max/moy/ITV= vitesses maximales, moyennes et ITV des ondes S, E, A au niveau des parois septales et latérale s du VD ; TCI et TRI lat/sept= temps de contraction/relaxation isovolumique des parois septales et latérales ; Tei modif lat VD= index de Tei modifié calculé en Doppler tissulaire ; $E_{tric}/E_{VD}$=rapport de l'onde E au niveau du flux antérograde tricuspidien sur pic de l'onde E en Doppler tissulaire au niveau du bord latérale du VD)

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|---|---|
| paroi latérale | | | | | |
| S lat VD max (cm/s) | 37 | 6,43 | 20,23 | 10,70 | 3,41 |
| S lat VD moy (cm/s) | 37 | 4,43 | 12,67 | 7,13 | 2,03 |
| S lat VD durée (ms) | 37 | 130,00 | 449,83 | 285,71 | 61,41 |
| S lat VD ITV (cm) | 37 | 0,92 | 3,46 | 1,99 | 0,61 |
| E lat VD max (cm/s) | 36 | 3,14 | 19,24 | 8,65 | 3,86 |
| E lat VD moy (cm/s) | 36 | 2,43 | 12,03 | 5,92 | 2,29 |
| E lat VD durée (ms) | 36 | 69,90 | 278,17 | 171,23 | 49,69 |
| E lat VD ITV (cm) | 36 | 0,19 | 2,11 | 1,05 | 0,54 |
| A lat VD max (cm/s) | 35 | 3,52 | 25,09 | 13,11 | 4,99 |
| A lat VD moy (cm/s) | 35 | 2,61 | 17,97 | 8,65 | 3,22 |
| A lat VD durée (ms) | 35 | 80,00 | 250,00 | 147,17 | 32,58 |
| A lat VD ITV (cm) | 35 | 0,43 | 1,99 | 1,21 | 0,39 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| TCI lat VD (ms) | 37 | 34,23 | 170,00 | 75,03 | 27,78 |
| TRI lat VD (ms) | 37 | 22,82 | 194,00 | 95,54 | 41,16 |
| $E_{tric}/E_{VD}$ | 36 | 3,13 | 14,49 | 6,22 | 2,64 |
| E/A lat VD | 35 | 0,25 | 3,14 | 0,76 | 0,55 |
| paroi septale | | | | | |
| S sept max (cm/s) | 37 | 3,85 | 15,29 | 6,94 | 2,07 |
| S sept moy (cm/s) | 37 | 2,87 | 10,03 | 4,72 | 1,25 |
| S sept dur (ms) | 37 | 190,00 | 365,19 | 278,39 | 42,93 |
| S sept ITV (cm) | 37 | 0,34 | 2,55 | 1,28 | 0,40 |
| E sept max (cm/s) | 37 | 2,94 | 14,94 | 5,98 | 2,41 |
| E sept moy (cm/s) | 37 | 2,42 | 9,40 | 4,08 | 1,31 |
| E sept dur (ms) | 37 | 90,00 | 288,16 | 173,11 | 45,27 |
| E sept ITV (cm) | 37 | 0,29 | 2,09 | 0,71 | 0,32 |
| A sept max (cm/s) | 36 | 3,07 | 15,42 | 7,45 | 2,66 |
| A sept moy (cm/s) | 35 | 2,36 | 10,89 | 4,98 | 1,80 |
| A sept dur (ms) | 36 | 90,00 | 226,66 | 130,98 | 27,71 |
| A sept ITV (cm) | 36 | 0,24 | 1,16 | 0,65 | 0,23 |
| TCI sept (ms) | 37 | 34,23 | 148,35 | 74,50 | 19,56 |
| TRI sept (ms) | 37 | 23,77 | 185,00 | 83,51 | 34,83 |
| | | | | | |
| TEI modif lat VD | 37 | 0,22 | 1,23 | 0,63 | 0,25 |

**Tableau 11: Paramètres du strain du VD en 2DSE**
(vitesse systolique (VLs), pic de strain systolique [32] et déplacement (DL) au niveau des 3 segments (basal (bas), médian (md) et apical (ap)))

| | N | Moyenne | Ecart type |
|---|---|---|---|
| VLs(bas)moy | 20 | 8,35 | 2,27 |
| VLs(md)moy | 20 | 6,56 | 2,59 |
| VLs(ap) moy | 20 | 4,73 | 3,17 |
| SLg(bas)moy | 20 | - 22,98 | 10,71 |
| SLg(md)moy | 20 | - 20,15 | 8,59 |
| SLg(ap)moy | 20 | - 17,47 | 7,68 |
| DL(bas)moy | 20 | 17,639 | 7,42 |
| DL(md)moy | 20 | 12,09 | 5,78 |
| DL(ap)moy | 20 | 7,07 | 4,94 |

Les données de strain acquises en 2DSE montrent que chez les patients atteints d'HTAP, les paramètres de déformation myocardique (amplitude de déplacement, vélocité, et pics de strain systolique) sont abaissés par rapport aux valeurs normales.

### 3.3.2 Corrélation échographie / cathétérisme

Les corrélations réalisées par le test de Spearman et les concordances par la méthode de Bland et Altman ont été calculées sur l'ensemble des données (au diagnostic puis au 3ème et 12ème mois, soit 55 études couplées échocardiographie – cathétérisme).

**La FEVD** mesurée au repos au cathétérisme cardiaque droit par thermodilution est bien corrélée en échographie avec le rapport VD/VG en coupe 4 cavités (r= -0,705, p <0,0001), avec l'ITV de l'onde S au niveau de la paroi libre du VD mesurée en DTI (r=0,618, p<0,0001), avec la vitesse maximale de l'onde S au niveau de la paroi libre du VD mesurée en DTI (r=0,620, p<0,0001), avec l'index de Tei VD (r=-0,584, p<0,0001) et avec le TAPSE (r=0,589, p<0,0001). La FEVD est peu corrélée à la FRSVD (r=0,366, p<0,0001) et à l'ITV de l'onde S au niveau septal (r=0,421, p<0,0001).

Les valeurs diagnostiques respectives de chaque paramètre échographique pour prédire une FEVD<0,35 (mesurée en cathétérisme cardiaque par thermodilution) sont résumées dans le tableau 12.

**Tableau 12: Valeurs diagnostiques des paramètres échographiques pour prédire une FEVD < 0,35**
(Se=sensibilité, Sp=spécificité, VPP=valeur prédictive positive, VPN=valeur prédictive négative)

| | Se | Sp | VPP | VPN |
|---|---|---|---|---|
| TAPSE < 20 mm | 0,79 | 0,75 | 0,90 | 0,56 |
| S lat max < 11.5 cm/s | 0,81 | 0,74 | 0,86 | 0,67 |
| ITV Pulm < 18 cm | 0,85 | 0,78 | 0,88 | 0,74 |
| IPM VD > 0.28 | 0,88 | 0,56 | 0,79 | 0,71 |
| Sept S ITV < 1.6 cm | 0,89 | 0,56 | 0,80 | 0,71 |
| Vmax IT / ITV pulm > 0.2 | 0,91 | 0,83 | 0,91 | 0,83 |
| VD/VG>1 | 0,84 | 0,72 | 0,86 | 0,68 |

**L'index cardiaque** mesuré en hémodynamique est corrélé avec l'index cardiaque calculé en échographie (r=0,570, p<0,0001), avec le Tei VD (r= -0,581, p<0,0001) et avec l'ITV du flux pulmonaire (r=0,579, p<0,0001).

**La PAP systolique** mesurée par le cathétérisme cardiaque est très bien corrélée avec le gradient maximal du flux d'insuffisance tricuspidienne (r=0,760, p<0,0001), avec le TAPSE (r=-0,468, p<0,0001) et avec la vélocité maximale de l'onde S au niveau de la paroi libre du VD (r=-0,490, p<0,0001). La concordance entre la PAPs mesurée au cathéterisme et à l'échographie est élevée avec un coefficient intra-classe à 0,688 (p<0,0001).

**Les RVP** mesurées en hémodynamique sont très bien corrélées avec le rapport VmaxIT/ITV pulm (estimant les RVP) calculé en échographie (r =0,660, p<0,0001), avec le rapport VD/VG en 4 cavités (r=0,699, p <0,0001), avec l'index cardiaque (r = 0,699, p <0,0001) et le gradient maximal du flux d'insuffisance tricuspidienne (r = 0,651, p <0,0001). En revanche, les concordances montrent une sous estimation systématique de la valeur des RVP en échographie par rapport aux données hémodynamiques (*figure n°16* ).

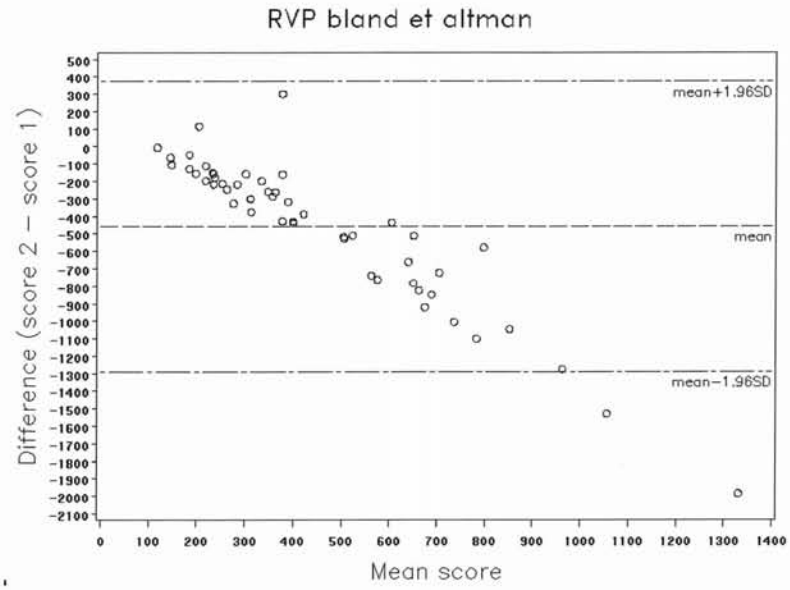



**Figure 16: Concordances des RVP**

### 3.3.3 Étude pronostique

#### 3.3.3.1 Comparaison des groupes en analyse univariée

Les tableaux ci-dessous comparent les patients selon que leur évolution a été bonne (groupe 1, N=24) ou s'est compliquée (groupe 2, N=13) d'un évènement clinique majeur (ECM).

##### 3.3.3.1.1 Paramètres cliniques

Concernant les paramètres cliniques, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les EFR en dehors du TLCO, de la $PaO_2$ et de la distance au test de marche de 6 minutes.

**Tableau 13: Comparaison des 2 groupes pour les EFR, le test de marche de 6 minutes et les GDSA**

| | Groupe | N | Moyenne | Ecart-type | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **Explorations fonctionnelles respiratoires** | | | | | |
| DYSPNEE | 1 | 26 | 2,69 | 0,60 | NS |
| | 2 | 11 | 3,00 | 0,63 | |
| CVF (%) | 1 | 26 | 97,02 | 17,19 | NS |
| | 2 | 11 | 99,05 | 20,69 | |
| VEMS (%) | 1 | 26 | 92,22 | 18,81 | NS |
| | 2 | 11 | 90,85 | 21,58 | |
| VEMS/ CV | 1 | 26 | 78,62 | 7,47 | NS |
| | 2 | 11 | 74,03 | 7,70 | |
| CPT % | 1 | 25 | 96,96 | 13,64 | NS |
| | 2 | 10 | 93,80 | 13,91 | |
| VR % | 1 | 25 | 107,20 | 25,24 | NS |
| | 2 | 10 | 101,95 | 22,58 | |
| TCO % | 1 | 23 | 60,61 | 17,39 | 0,02 |
| | 2 | 10 | 44,20 | 18,12 | |
| TCO/VA % | 1 | 24 | 73,36 | 18,72 | NS |
| | 2 | 10 | 60,46 | 25,70 | |
| **Test de marche de 6 minutes** | | | | | |
| Distance TM6 (m) | 1 | 25 | 485,76 | 161,39 | 0,002 |
| | 2 | 10 | 289,00 | 124,29 | |
| SpO2 avant (%) | 1 | 25 | 95,60 | 2,34 | 0,001 |
| | 2 | 10 | 91,50 | 4,35 | |
| SpO2 après (%) | 1 | 25 | 89,32 | 7,42 | NS (0,056) |
| | 2 | 10 | 83,00 | 10,96 | |
| FC avant (/min) | 1 | 25 | 85,96 | 12,17 | NS |
| | 2 | 10 | 85,70 | 13,83 | |
| FC après (/min) | 1 | 25 | 119,56 | 18,61 | NS |
| | 2 | 10 | 112,90 | 18,81 | |
| Variation FC | 1 | 25 | 33,60 | 18,45 | NS |
| | 2 | 10 | 27,20 | 19,12 | |
| Essoufflement | 1 | 25 | 3,62 | 1,64 | NS |
| | 2 | 10 | 3,85 | 1,97 | |

| GDSA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| pH | 1 | 26 | 7,42 | 0,03 | NS |
| | 2 | 9 | 7,45 | 0,03 | |
| PaCO2 (mmHg) | 1 | 26 | 35,00 | 5,21 | NS |
| | 2 | 9 | 31,78 | 4,35 | |
| PaO2 (mmHg) | 1 | 26 | 78,77 | 13,37 | 0,024 |
| | 2 | 9 | 65,00 | 19,28 | |
| SaO2 (%) | 1 | 25 | 94,00 | 2,94 | 0,010 |
| | 2 | 9 | 88,44 | 9,11 | |

### 3.3.3.1.2 Paramètres hémodynamiques

Aucun des paramètres hémodynamiques ne ressort en analyse univariée. Seule la variation de la fréquence cardiaque entre le repos et l'effort est significativement moins importante chez les patients du groupe évènement clinique majeur.

**Tableau 14: Comparaison des groupes pour les paramètres hémodynamiques**

| | Groupe | N | Moyenne | Ecart-type | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Au repos | | | | | |
| IC (l/min/m$^2$) | 1 | 26 | 2,58 | 0,87 | NS |
| | 2 | 11 | 2,40 | 0,82 | |
| VES | 1 | 26 | 60,68 | 23,09 | NS |
| | 2 | 11 | 59,92 | 25,99 | |
| $P_{OD}$ (mmHg) | 1 | 26 | 5,88 | 3,51 | NS |
| | 2 | 11 | 8,18 | 6,27 | |
| PAPs (mmHg) | 1 | 26 | 71,15 | 26,05 | NS |
| | 2 | 11 | 74,64 | 26,56 | |
| PAPd (mmHg) | 1 | 26 | 27,50 | 10,11 | NS |
| | 2 | 11 | 28,64 | 10,32 | |
| PAPm (mmHg) | 1 | 26 | 43,42 | 15,15 | NS |
| | 2 | 11 | 46,91 | 15,85 | |
| RVP (dynes.s.cm$^{-5}$) | 1 | 26 | 774,20 | 593,09 | NS |
| | 2 | 11 | 852,86 | 602,68 | |
| FEVD (%) | 1 | 26 | 0,28 | 0,11 | NS |
| | 2 | 10 | 0,26 | 0,16 | |
| A l'effort | | | | | |
| IC (l/min/m$^2$) | 1 | 25 | 4,01 | 1,35 | NS |
| | 2 | 11 | 3,18 | 1,15 | (0,08) |
| VES | 1 | 25 | 61,33 | 22,50 | NS |
| | 2 | 11 | 61,64 | 30,95 | |
| $P_{OD}$ (mmHg) | 1 | 25 | 14,72 | 6,99 | NS |
| | 2 | 11 | 16,00 | 10,45 | |
| PAPs (mmHg) | 1 | 25 | 100,00 | 27,95 | NS |
| | 2 | 11 | 94,82 | 31,92 | |
| PAPd (mmHg) | 1 | 25 | 44,40 | 12,29 | NS |
| | 2 | 11 | 40,73 | 16,54 | |
| PAPm (mmHg) | 1 | 25 | 66,20 | 17,50 | NS |
| | 2 | 11 | 61,73 | 21,61 | |
| RVP (dynes.s.cm$^{-5}$) | 1 | 25 | 730,75 | 629,83 | NS |
| | 2 | 11 | 812,54 | 511,70 | |
| FEVD (%) | 1 | 25 | 25 | 12 | NS |
| | 2 | 11 | 23 | 15 | |

| Variation entre le repos et l'effort (effort - repos) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| VARIATION FC | 1 | 25 | 40,01 | 13,62 | 0,004 |
| | 2 | 11 | 24,82 | 13,85 | |
| VARIATION VES | 1 | 25 | 0,13 | 8,00 | NS |
| | 2 | 11 | 1,72 | 10,08 | |
| VARIATION RVP | 1 | 25 | -15,75 | -40,32 | NS |
| | 2 | 11 | 166,76 | 201,56 | |

#### 3.3.3.1.3 Paramètres échographiques

L'étude des paramètres échographiques montre que les patients ayant un ECM ont :

1) une oreillette droite plus dilatée et un rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$) plus élevé;

2) des vélocités plus basses au niveau de l'artère pulmonaire;

3) des vélocités systoliques en Doppler tissulaire plus basses au niveau de l'anneau tricuspide et une vélocité de l'onde A diastolique plus basse ;

4) un rapport Vmax IT / ITV pulm plus élevé (permettant une estimation des RVP)

5) une FRSVD plus basse

6) une tendance à un index cardiaque abaissé

En revanche, il n'y a eu aucune différence significative au niveau de paramètres de la fonction ventriculaire droite comme le TAPSE et l'IPM du VD.

**Tableau 15: Comparaison des groupes pour les paramètres échographiques**
(abréviations : voir les tableaux précédents)

| | groupe | N | Moyenne | Ecart-type | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ventricule gauche** | | | | | |
| FEVG (%) | 1 | 26 | 65,92 | 9,95 | NS |
| | 2 | 11 | 66,72 | 9,97 | |
| Index TEI VG | 1 | 26 | 0,40 | 0,23 | NS |
| | 2 | 10 | 0,43 | 0,13 | |
| Index Cardiaque (l/min/m2) | 1 | 26 | 2,57 | 0,72 | NS |
| | 2 | 11 | 2,20 | 0,41 | (0,061) |
| ssAo GDmoy (mmHg) | 1 | 26 | 2,43 | 1,19 | NS |
| | 2 | 11 | 2,01 | 0,68 | |
| ssAo GDmax(mmHg) | 1 | 26 | 4,98 | 2,98 | NS |
| | 2 | 11 | 4,19 | 1,48 | |
| **Ventricule droit** | | | | | |
| VD/VG 4C | 1 | 26 | 1,14 | 0,35 | NS |
| | 2 | 11 | 1,24 | 0,34 | |
| OD 2D (cm2) | 1 | 26 | 16,78 | 7,26 | 0,04 |
| | 2 | 10 | 19,82 | 4,92 | |
| FRS VD | 1 | 25 | 0,31 | 0,11 | 0,018 |
| | 2 | 10 | 0,26 | 0,09 | |
| TAPSE (mm) | 1 | 22 | 19,19 | 5,08 | NS |
| | 2 | 7 | 18,74 | 5,96 | |
| VPF VD (cm/s) | 1 | 22 | 28,74 | 11,15 | NS |
| | 2 | 11 | 31,49 | 8,35 | |
| VP Vmax (m/s) | 1 | 24 | 0,83 | 0,23 | 0,047 |
| | 2 | 10 | 0,66 | 0,19 | |
| VP Vmoy (m/s) | 1 | 24 | 0,56 | 0,15 | 0,024 |
| | 2 | 10 | 0,43 | 0,10 | |
| VP ITV (cm) | 1 | 23 | 17,17 | 4,46 | 0,006 |
| | 2 | 10 | 12,25 | 4,34 | |
| IT Gdmax (mmHg) | 1 | 26 | 59,86 | 24,12 | NS |
| | 2 | 11 | 67,99 | 21,36 | |
| VT Vit E (m/s) | 1 | 26 | 0,45 | 0,17 | 0,05 |
| | 2 | 11 | 0,58 | 0,21 | |
| VT Vit A (m/s) | 1 | 26 | 0,51 | 0,14 | NS |
| | 2 | 9 | 0,49 | 0,11 | |
| VT GD max (mmHg) | 1 | 26 | 1,39 | 0,67 | NS |
| | 2 | 11 | 1,80 | 0,96 | |
| VT GD moy (mmHg) | 1 | 26 | 0,65 | 0,33 | NS |
| | 2 | 11 | 0,74 | 0,41 | |
| VT ITV (cm) | 1 | 26 | 14,33 | 4,64 | NS |
| | 2 | 11 | 13,32 | 4,52 | |
| Index TEI VD | 1 | 23 | 0,43 | 0,24 | NS |
| | 2 | 10 | 0,50 | 0,20 | |
| VmaxIT/ITVpulm | 1 | 23 | 0,23 | 0,08 | 0,002 |
| | 2 | 10 | 0,38 | 0,16 | |
| RVP (dynes.sec.cm$^{-5}$) | 1 | 23 | 199,57 | 66,09 | 0,002 |
| | 2 | 10 | 319,47 | 133,34 | |
| **Doppler tissulaire** | | | | | |
| SVDmax (cm/s) | 1 | 26 | 11,08 | 3,76 | NS |
| | 2 | 11 | 9,80 | 2,27 | |
| SVDmoy (cm/s) | 1 | 26 | 7,50 | 2,16 | NS |
| | 2 | 11 | 6,25 | 1,40 | (0,089) |
| SVDdurée (ms) | 1 | 26 | 288,61 | 52,34 | NS |
| | 2 | 11 | 278,84 | 81,57 | |
| SVD ITV (cm) | 1 | 26 | 2,10 | 0,59 | NS |
| | 2 | 11 | 1,72 | 0,58 | (0,082) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| EVDmax (cm/s) | 1 | 25 | 9,01 | 4,36 | NS |
| | 2 | 11 | 7,82 | 2,32 | |
| EVD moy (cm/s) | 1 | 25 | 6,19 | 2,57 | NS |
| | 2 | 11 | 5,30 | 1,37 | |
| EVD ITV (cm) | 1 | 25 | 1,12 | 0,60 | NS |
| | 2 | 11 | 0,90 | 0,34 | |
| $E_{tric}$ / $E_{VD}$ | 1 | 25 | 5,48 | 2,15 | 0,009 |
| | 2 | 11 | 7,90 | 2,99 | |
| $P_{OD}$ (mmHg) | 1 | 25 | 10,12 | 3,65 | 0,009 |
| | 2 | 11 | 14,24 | 5,08 | |
| E/A lat VD | 1 | 25 | 0,74 | 0,60 | NS |
| | 2 | 10 | 0,80 | 0,43 | |
| AVD max (cm/s) | 1 | 25 | 14,07 | 5,18 | NS |
| | 2 | 10 | 10,70 | 3,69 | (0,071) |
| AVD moy (cm/s) | 1 | 25 | 9,21 | 3,36 | NS |
| | 2 | 10 | 7,25 | 2,46 | (0,069) |
| AVD durée (ms) | 1 | 25 | 145,84 | 34,76 | NS |
| | 2 | 10 | 150,52 | 27,73 | |
| AVD ITV (cm) | 1 | 25 | 1,26 | 0,35 | NS |
| | 2 | 10 | 1,09 | 0,45 | |
| TRI VD (ms) | 1 | 26 | 102,74 | 40,16 | NS |
| | 2 | 11 | 78,51 | 40,17 | |
| Ssept max (cm/s) | 1 | 26 | 7,40 | 2,18 | 0,036 |
| | 2 | 11 | 5,85 | 1,29 | |
| Ssept moy (cm/s) | 1 | 26 | 5,04 | 1,30 | 0,016 |
| | 2 | 11 | 3,98 | 0,72 | |
| S sept (cm) | 1 | 26 | 1,40 | 0,37 | 0,004 |
| | 2 | 11 | 1,00 | 0,30 | |
| Esept max (cm/s) | 1 | 26 | 6,14 | 2,67 | NS |
| | 2 | 11 | 5,62 | 1,70 | |
| Esept moy (cm/s) | 1 | 26 | 4,16 | 1,46 | NS |
| | 2 | 11 | 3,90 | 0,89 | |
| Esept dur (ms) | 1 | 26 | 169,00 | 44,19 | NS |
| | 2 | 11 | 182,84 | 48,45 | |
| Esept ITV (cm) | 1 | 26 | 0,70 | 0,34 | NS |
| | 2 | 11 | 0,72 | 0,25 | |
| Asept max (cm/s) | 1 | 26 | 8,06 | 2,70 | 0,025 |
| | 2 | 10 | 5,87 | 1,89 | |
| Asept moy (cm/s) | 1 | 25 | 5,33 | 1,90 | NS |
| | 2 | 10 | 4,12 | 1,19 | (0,074) |
| Asept dur (cm) | 1 | 26 | 128,40 | 28,70 | NS |
| | 2 | 10 | 137,69 | 25,07 | |
| A ITV (cm) | 1 | 26 | 0,67 | 0,23 | NS |
| | 2 | 10 | 0,57 | 0,22 | |
| TCI sept (ms) | 1 | 26 | 74,68 | 22,22 | NS |
| | 2 | 11 | 74,09 | 11,95 | |
| TRI sept (ms) | 1 | 26 | 87,62 | 36,84 | NS |
| | 2 | 11 | 73,79 | 28,76 | |
| TEI modif lat VD | 1 | 26 | 0,63 | 0,21 | NS |
| | 2 | 11 | 0,62 | 0,35 | |

### 3.3.3.2 Comparaison des groupes en analyse multivariée

L'analyse multivariée retrouve 3 facteurs pronostiques échographiques indépendants de survenue d'ECM: l'augmentation du rapport VmaxIT/ITVpulm (estimant les RVP, $p<0,005$), la diminution de la FRSVD ($p<0,036$) et l'élévation du rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$, $p<0,04$).

Il n'y a aucune différence significative concernant les paramètres cliniques et hémodynamiques.

Les courbes de survies de Kaplan-Meier effectuées à partir de la médiane des 3 paramètres échographiques ressortant en analyse multivariée pour prédire une évolution péjorative sont présentées ci-dessous. La médiane de la FRSVD est à 0,30, celle du rapport VmaxIT/ITVpulm (estimant les RVP) est à 0,25 et celle du rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$) à 6.

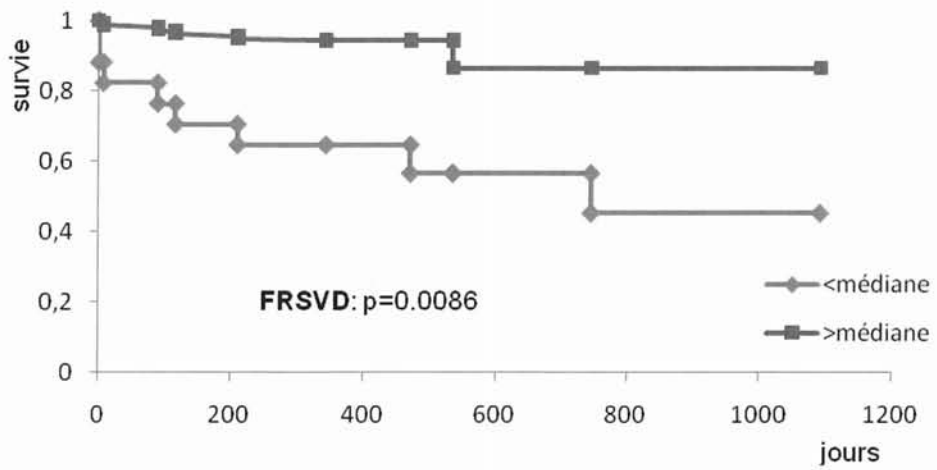



**Figure 17: Courbe de survie pour la FRSVD**

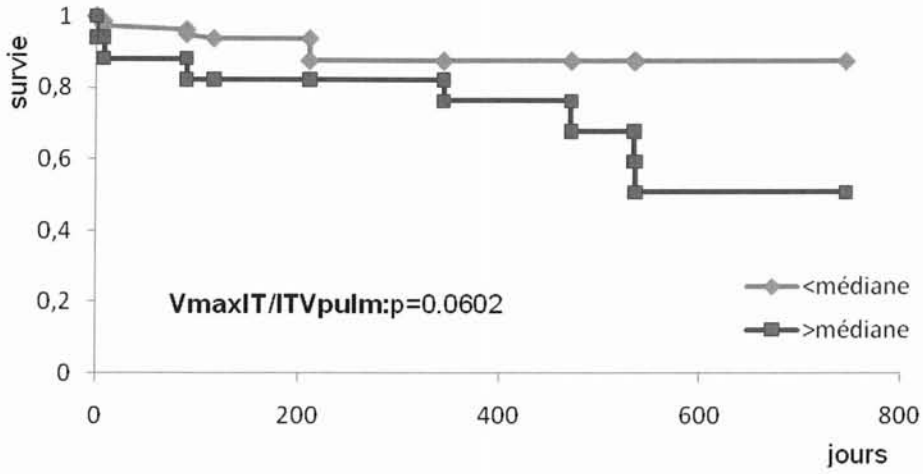



**Figure 18: Courbe de survie pour le rapport Vmax IT / ITV pulm**

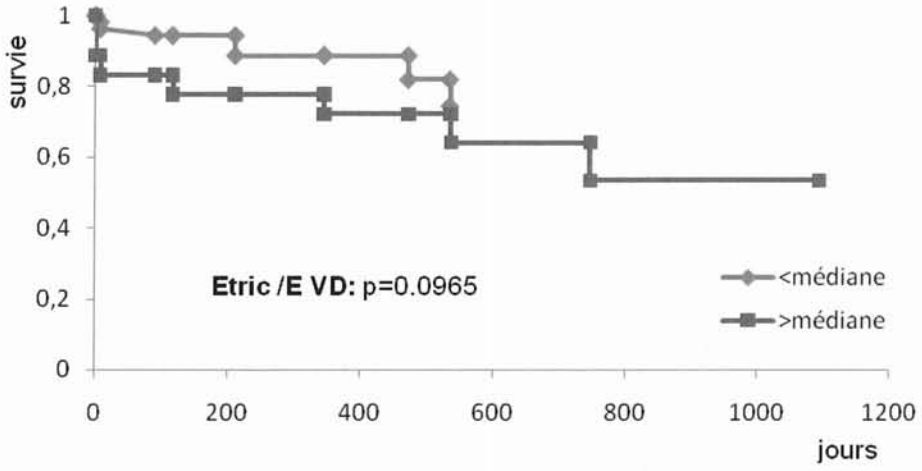



**Figure 19: Courbe de survie pour le rapport Etric /E VD**

## 3.4 DISCUSSION-LIMITES

Dans l'HTAP, l'échocardiographie a déjà montré son intérêt pour le diagnostic positif et différentiel et pour le suivi sous traitement. Son intérêt pronostique a été démontré dans plusieurs études [55-58] mais aucune d'entre elles ne prenait en compte l'apport des nouveaux paramètres d'évaluation de la fonction ventriculaire droite comme le Doppler tissulaire et le strain. Dans ce travail, l'échocardiographie a confirmé son intérêt pour dépister l'HTAP et mesurer la pression artérielle pulmonaire, pour mettre en évidence les modifications morphologiques cavitaires droites et les répercussions cardiaques de l'HTAP. De nouveaux indices pronostiques ont pu également être mis en évidence.

### 3.4.1 Etude descriptive

Dans un premier temps nous nous sommes attachés à faire une étude descriptive des paramètres échographiques et hémodynamiques des patients atteints d'HTAP, au moment de leur diagnostic et avant mise en route de tout traitement spécifique.

Le cathétérisme cardiaque droit reste la méthode de référence pour le diagnostic d'HTAP car il permet une mesure fiable et reproductible de la PAPm, nécessaire pour poser le diagnostic pathologique. Il permet également d'effectuer des prélèvements sanguins étagés et d'effectuer un test de vasodilatation au NO. La bonne corrélation dans la mesure de la PAPs entre le cathétérisme et l'échographie cardiaque a déjà été montré aussi bien chez les patients en insuffisance cardiaque [84] que chez les patients atteints d'HTAP [83 85] (r=0,89). Ces données se confirment dans notre étude avec un coefficient de corrélation à 0,76, permettant d'utiliser en pratique courante l'échocardiographie pour le suivi de la PAP au cours de l'évolution de la maladie et dans la réponse au traitement.

La PAPs mesurée dans notre série par cathétérisme cardiaque droit est de 72 mmHg en moyenne, moins élevée que dans les séries de Raymond [57] (89 mmHg) ou de Yeo [55] (91 mmHg). Cela est très probablement lié au fait que notre série n'inclue que des cas incidents, ayant donc une atteinte cardiaque droite moins marquée. Les

modifications morphologiques des cavités droites, avec dilatation ventriculaire et auriculaire, sont semblables à celles retrouvées par Raymond [57].

La dysfonction ventriculaire droite est fréquemment associée à l'HTAP mais son évaluation échographique est complexe en raison de l'anatomie et de la position du VD, nécessitant la combinaison de plusieurs paramètres. Les recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie [86] sur le diagnostic de l'HTAP en échographie confirment la nécessité d'évaluer la fonction ventriculaire droite dans l'HTAP mais ne précisent pas quels paramètres doivent être utilisés.

Dans notre travail nous avons utilisé la FRSVD, le TAPSE, l'IPM du VD et le pic systolique de l'onde S au niveau du bord libre du ventricule droit.

**La FRSVD** est abaissée chez tous les patients atteints d'HTAP avec une valeur moyenne de 0,29 ± 0,11, mais elle est peu corrélée (r=0,37) à la FEVD dans notre série.

**Le TAPSE** a déjà montré son intérêt dans l'évaluation de la FEVD [87] avec un excellent coefficient de corrélation (r=0,92) entre le TAPSE et la FEVD. Dans notre série, le TAPSE est abaissé dans l'ensemble du groupe HTAP, mais à des valeurs moindre de celles décrites par Forfia et le coefficient de corrélation entre le TAPSE et la FEVD est retrouvé à 0,59.

Le Doppler tissulaire au niveau de l'anneau tricuspidien a démontré sa capacité à évaluer la fonction ventriculaire droite. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque gauche [71], un pic de l'onde S inférieur à 11,5 cm/s est corrélé à une FEVD calculée par isotopes inférieure à 45% avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 85%. En cas d'HTAP, De Castro [88] a montré qu'une valeur de l'onde S inférieure à 9,5 cm/s prédisait une FEVD inférieure à 40%. Dans notre travail, **le pic de vitesse systolique de l'onde S au niveau latéral** est diminué chez les patients atteints d'HTAP et une valeur supérieure à 11,5 cm/s permet de prédire une FEVD inférieure à 35% avec une sensibilité de 81%. Le rôle de la contraction du VG, et plus particulièrement du septum, est très important dans la contraction du VD, responsable de 20 à 40% de la pression et du débit générés par le VD [89]. Dans notre étude, une ITV de l'onde S au niveau septal inférieure à 1,6cm a une sensibilité de 0,89 pour prédire une FEVD inférieure à 35%.

Le temps de relaxation, correspondant au délai entre la fin de l'onde S et le début de l'onde E en DTI, est allongé à près de 100 ms, témoignant d'une altération intrinsèque de la relaxation ventriculaire droite secondaire à l'augmentation de la post-charge.

**L'index de Tei au niveau du VD** (ou IPM VD) est augmenté dans notre série, reflétant la dysfonction cardiaque avec allongement du TRI et réduction du TCI. Nos valeurs sont inférieures à celles décrites par Yeo, cela pouvant s'expliquer par une pseudo-normalisation de l'index de Tei par diminution du TRI lorsque la $P_{OD}$ augmente.

De tous les paramètres échographiques, le rapport entre la vélocité maximale du flux d'insuffisance tricuspidienne et l'ITV du flux pulmonaire (VmaxIT/ITVpulm > 0,2 (tableau 12)), témoin d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires, semble être le meilleur paramètre prédictif d'une FEVD inférieure à 35%, ce qui confirme l'influence et l'importance de la post-charge sur la fonction systolique du VD.

Pour calculer les RVP nous avons utilisé la formule d'Abbas [67], qui avait proposé cette équation à partir de l'étude de 44 patients ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit pour cardiopathie valvulaire, bilan d'insuffisance respiratoire ou bilan pré-transplantation. Cette formule ne s'applique visiblement pas à notre population de patient atteints d'HTAP puisque bien que les corrélations avec les valeurs hémodynamiques soient élevées (r=0,66), la concordance est mauvaise avec une sous estimation systématique de la valeur des RVP d'environ 500 dynes.s.cm$^{-5}$ (soit environ 6,3 UW) par rapport aux valeurs hémodynamiques. Nous proposons donc une nouvelle formule, à partir d'un modèle de régression linéaire, pour les patients atteints d'HTAP:

$$RVP\ (UW) = 37 \times (Vmax\ IT\ /\ ITV\ pulm) - 0,8$$

Cette formule devra être testée et validée dans une nouvelle étude prospective.

La fonction ventriculaire gauche systolique est modérément altérée chez les patients atteints d'HTAP, avec un index cardiaque légèrement abaissé à 2,46 ± 0,67 l/min. La fonction diastolique du VG est en faveur de trouble de la relaxation selon la classification d'Appleton, avec un rapport E/A mitral inférieur à 1 et un allongement du temps de décélération de l'onde E mitrale. L'index de performance myocardique du VG, témoin des fonctions systolique et diastolique, est normal à 0,41.

### 3.4.2 Etude pronostique

Nous avons identifié 2 groupes, selon la survenue ou non d'un événement clinique majeur (ECM), défini par le décès ou une transplantation pulmonaire.

#### 3.4.2.1 Paramètres échographiques

Les études évaluant la relation entre les paramètres échographiques et le devenir des patients atteints d'HTAP sont rares et anciennes [55-59] et ne prennent pas en compte l'apport des nouveaux paramètres d'évaluation de la fonction ventriculaire droite comme le Doppler tissulaire. Ces études sont résumées dans le tableau 16.

**Tableau 16: Etudes pronostiques dans l'HTAP**
(IC= index cardiaque, CPA= capacitance pulmonaire artériolaire, OD surf = surface de l'OD, IE = index d'excentricité, EP = épanchement péricardique)

| Auteur | Année | Type d'étude | Nombre de patients | Pourcentage de cas incident | Facteurs pronostiques |
|---|---|---|---|---|---|
| **Paramètres hémodynamiques** | | | | | |
| *Rich* [90] | 1984 | prospective | 12 | ? | ↗ $P_{OD}$, ↗ RVP, ↘ IC |
| *Eysmann* [59] | 1989 | prospective | 26 | 35 | ↘ IC |
| *D'Alonzo* [47] | 1991 | prospective | 194 | 100 | ↗ $P_{OD}$, ↗ PAPm, ↘ IC |
| *Mahapatra* [60] | 2006 | prospective | 104 | 100 | ↘ CPA |
| **Paramètres échographiques** | | | | | |
| *Eysmann* [59] | 1989 | prospective | 26 | 35 | ↗ OD surf |
| *Yeo* [55] | 1998 | rétrospective | 53 | 69 | ↗ IPM VD |
| *Bustamante* [56] | 2002 | prospective | 25 | ? | ↗ OD surf |
| *Raymond* [57] | 2002 | prospective | 81 | 100 | ↗ OD surf, ↗ IE, EP |
| *Forfia* [58] | 2006 | prospective | 72 | 45 | ↘ TAPSE |
| *Notre étude* | **2009** | **prospective** | **37** | **100** | **↗ $E_{tric}/E_{VD}$, ↘ FRSVD, ↗ Vmax IT / ITV pulm** |

La plupart des décès survenant chez les patients atteints d'HTAP sont dus à une insuffisance cardiaque droite [47]. Les anomalies de la fonction cardiaque droite surviennent pour un niveau de PAPs comparable dans les deux groupes, mesuré par échographie ou par cathétérisme cardiaque droit.

**En analyse univariée**, l'étude des paramètres échographiques montre que les patients ayant un ECM ont une oreillette droite plus dilatée et un rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$) plus élevé, des vélocités plus basses au niveau de l'artère pulmonaire, des vélocités systoliques en Doppler tissulaire plus basses au niveau de l'anneau tricuspide et une vélocité de l'onde A diastolique plus basse, un rapport Vmax IT / ITV pulm plus élevé (permettant une estimation des RVP) et une FRSVD plus basse

**En analyse multivariée**, notre étude a permis de mettre en évidence trois paramètres prédictifs de la survenue d'un ECM, non décrits jusque là en échographie : l'élévation du rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$), l'augmentation du rapport Vmax IT / ITV pulm (estimant les RVP) et la diminution de la FRSVD.

L'oreillette droite semble jouer un rôle important dans le pronostic des patients atteints d'HTAP, comme le montre la dilatation plus importante de l'OD et l'augmentation du **rapport $E_{tric}/E_{VD}$** chez les patients appartenant au groupe ECM. En l'absence d'anomalies préexistantes sur la valve tricuspide, l'élargissement de l'OD et l'élévation de la $P_{OD}$ sont liés à une régurgitation tricuspidienne fonctionnelle ou à une élévation des pressions ventriculaires droites, les deux étant une conséquence de la défaillance cardiaque droite. Le rapport $E_{tric}/E_{VD}$ a été proposé par Nagueh [64] pour calculer la $P_{OD}$ ($P_{OD}$ (mmHg) = 1,7 ($E_{tric}/E_{VD}$) + 0,8) par analogie à la formule estimant les pressions de remplissage au niveau du ventricule gauche. Un rapport $E_{tric}/E_{VD}$ supérieur à 6 est en faveur d'une $P_{OD}$ supérieure à 10 mmHg avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 73%. Le rôle important de l'oreillette est encore mis en évidence en Doppler tissulaire avec une vélocité maximale de l'onde A au niveau septal plus basse chez les patients ayant un ECM.

Le **rapport Vmax IT / ITV pulm** a été proposé par Abbas pour estimer les RVP, mais semble les sous-estimer dans notre population d'HTAP. L'augmentation de ce rapport, et donc des RVP, chez les patients ayant un ECM est le reflet de l'augmentation de la postcharge chez les patients les plus graves.

L'atteinte de la **FRSVD** est significativement plus marquée dans le groupe ECM (0,26 vs 0,31). Une FRSVD inférieure à 0,30 permet de prédire une évolution défavorable (figure 17). L'altération de la FRSVD avait déjà montré sa valeur pronostique pour

prédire la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'un décès après un infarctus du myocarde [91]. La FRSVD est un paramètre techniquement délicat à recueillir car il dépend de la géométrie complexe du VD et de la qualité des images pour bien définir l'endocarde. Les progrès récents des échographes avec l'imagerie d'harmonique, les logiciels de détection automatiques des contours et l'utilisation d'agents de contraste améliorent la qualité et la reproductibilité de ce paramètre et rendent tout de même intéressant l'utilisation de la FRSVD. Sa reproductibilité avait été testé par Forni [92] dans une population d'insuffisants cardiaques chroniques avec une reproductibilité intra- et inter-observateurs à respectivement 3 % et 5 %.

Le **Doppler tissulaire** est un outil facile à utiliser, disponible maintenant sur tous les appareils d'échocardiographie. La diminution du pic de l'onde S à l'anneau a déjà été décrit comme facteur prédictif de mortalité chez les patients ayant une cardiomyopathie dilatée [65] et chez les patients en insuffisance cardiaque symptomatique [93]. L'intérêt pronostique des paramètres en Doppler tissulaire n'avait jusque là pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP. Dans notre série, les patients ayant un ECM ont un pic systolique de l'onde S au niveau tricuspidien (vélocité maximale au niveau septal et vélocité moyenne au niveau latéral) plus bas que dans le groupe sans ECM. Ce paramètre est significatif en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. L'amplitude de l'onde S, correspondant essentiellement à la contraction des fibres longitudinales du VD, est un bon indice de la fonction contractile du VD, simple d'utilisation et dont la diminution semble associée à une plus mauvaise évolution. La mesure de l'onde S a également montré son utilité dans l'évaluation de la FEVD, initialement dans une population d'insuffisants cardiaques [93]. Ruan [94] a démontré dans une population atteinte d'HTAP que le pic systolique de l'onde S en DTI au niveau septal était significativement corrélé avec la FRSVD (r=0,63), avec les RVP (r=-0,65) et avec la PAPs (r=-0,55). La principale limite à l'utilisation du Doppler tissulaire est la difficulté à obtenir un alignement optimal entre la paroi étudiée et le faisceau d'ultrasons, ce qui est parfois le cas chez les patients atteints d'HTAP avec un ventricule droit dilaté.

Contrairement à Forfia [58], pour qui un **TAPSE** inférieur à 18mm était corrélé à une survie moindre, notre série ne montre aucune différence significative entre les deux groupes pour les paramètres de fonction ventriculaire droite (TAPSE, IPM du VD). Dans notre travail le TAPSE était proche de 19mm dans la population atteinte

d'HTAP, sans différence entre les 2 groupes. De même, **l'index de Tei** mesuré en Doppler pulsé ou en Doppler tissulaire (Index de Tei modifié) au niveau du ventricule droit ne ressort pas comme facteur pronostique à l'inverse des données de Yeo. L'intérêt du de l'index de Tei modifié est sa facilité d'obtention, même chez les sujets hypoéchogènes où le flux dans l'artère pulmonaire est parfois difficile à obtenir. Il est reproductible, bien corrélé à la FEVD [95] et est moins influençable par les irrégularités du rythme cardiaque puisque le recueil se fait sur le même site et donc sur un même cycle.

Le fait que le TAPSE et l'index de Tei VD ne ressortent pas comme facteurs pronostiques dans notre série, s'explique par le type de population inclus dans les études. Notre série, contrairement aux études de Forfia et Yeo, n'inclut que des cas incidents, et les patients au moment du diagnostic ont donc un niveau de PAP et de dysfonction cardiaque droite moins élevé. La signification d'une altération de la fonction du VD reste un problème non résolu car les différentes études ne se sont pas toujours intéressées à la fonction du VD, et différents indices ont été proposés sans jamais être comparés l'un à l'autre.

L'un des éléments que nous aurions voulu tester mais sans y parvenir compte-tenu d'un effectif insuffisant, est l'intérêt pronostique de l'évolution de ces paramètres au cours du temps. En effet, au vu à la fois de notre étude et des études de Forfia et Yeo, on peut imaginer que, plutôt que la fonction VD en elle-même, ce pourrait être sa dégradation plus ou moins rapide qui soit un élément pronostique. ,

Concernant les **indices de fonction ventriculaire gauche**, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les 2 groupes que se soit pour l'index cardiaque (2,57 ± 0,72 vs 2,20 ±0,41) ou pour l'index de performance myocardique du VG (0,40 ± 0,23 vs 0,43 ± 0,13), comme cela était déjà décrit par les études échographiques antérieures. Dans notre étude, l'index cardiaque était conservé dans les deux groupes de patients, car les patients ont été analysés relativement précocement au cours de leur évolution. L'index cardiaque est classiquement reconnu comme un facteur hémodynamique pronostique important dans l'HTAP, mais là encore, c'est plutôt sa diminution progressive qui influence péjorativement le pronostic. L'étude du VG doit tout de même être associée à celle du VD car elle participe au diagnostic

différentiel en évaluant les pressions de remplissage et en identifiant les valvulopathies mitrales.

L'index d'excentricité, témoin de la compression du VG par le VD dilaté, ressort comme un facteur de prédictif de mortalité pour Raymond. De même, en IRM cardiaque, van Wolferen [66] a montré que la dilatation du VD est un facteur pronostique indépendant de mortalité à 1 an pour les patients atteints d'HTAP. Néanmoins, dans notre série il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour le rapport VD/VG, index prenant en compte à la fois le degré de dilatation du VD et le degré de compression du VG. La présence d'un épanchement péricardique, également retrouvé comme facteur pronostique par Raymond mais non testée dans notre étude en raison des difficultés de sa quantification, est également une manifestation de la défaillance cardiaque droite. En effet, la résorption liquidienne se fait par l'intermédiaire d'un réseau veineux et lymphatique localisé au niveau de la région sous épicardique et se jetant dans l'OD [96]. L'élévation des pressions de l'OD va alors gêner ce retour veineux et conduire à la présence d'un épanchement.

L'utilisation de multiples paramètres échographiques permet donc une évaluation complète des modifications morphologiques et fonctionnelles myocardiques droite et gauche. Ce n'est pas le niveau de la PAP qui semble déterminer la survie des patients atteints d'HTAP mais plutôt les répercussions cardiaques engendrées par celle-ci, confirmant l'intérêt de l'échocardiographie dans l'HTAP.

L'atteinte des trois paramètres retrouvés en analyse multivariée (élévation du rapport $E_{tric}/E_{VD}$ (estimant la $P_{OD}$), augmentation du rapport Vmax IT / ITV pulm (estimant les RVP) et diminution de la FRSVD) montrent que c'est finalement tout l'axe cardiaque droit (oreillette, ventricule et artère pulmonaire) qui se modifie dans l'HTAP. La fonction ventriculaire droite est sensible aux conditions de charge mais il n'existe pas de véritables paramètres de contraction du VD en dehors du strain. Finalement, il ne s'agit pas tant la fonction ventriculaire droite qui est atteinte, mais plus une dilatation du VD (exprimée par la FRSVD) et une augmentation des conditions de charge (exprimées par la $P_{OD}$ et les RVP). Le rôle de l'oreillette droite est probablement plus important qu'il n'était habituellement souligné (comme le montre l'importance de la

$P_{OD}$, de la surface de l'OD et de l'onde A en DTI) et mal appréhendé, et la mesure du strain à ce niveau aurait certainement un intérêt.

#### 3.4.2.2 Paramètres hémodynamiques

Concernant les paramètres hémodynamiques, les facteurs pronostiques ont été décrits il y a près de 20 ans, à une période où le diagnostic était plus tardif du fait d'un recours moins facile à l'échographie et où il n'existait pas de traitement spécifique, expliquant probablement en grande partie la différence avec notre série. En effet, nous n'avons retrouvé aucun paramètre hémodynamique significativement pronostique d'une évolution péjorative. Le diagnostic actuel est plus précoce, à un stade moins avancé de la maladie, donc les valeurs de PAP au diagnostic sont plus faibles et plus resserrées autour de la moyenne, diminuant la puissance statistique.

#### 3.4.2.3 Paramètres cliniques

Dans notre série, les patients ayant un ECM ont parcouru une distance au TM6M statistiquement moins importante que ceux ayant une évolution favorable (289 vs 486 mètres, $p<0,002$). Ces résultats sont similaires à ceux de Miyamoto [46] pour qui une distance inférieure à 332 mètres permettait de prédire une évolution péjorative.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent que la capacité de diffusion du CO est statistiquement plus altérée chez les patients ayant un ECM.

Néanmoins, ces deux paramètres ne sortent pas en analyse multivariée quand ils sont entrés dans un modèle comprenant les paramètres échocardiographiques.

### 3.4.3 Limites

Notre étude est un travail mono-centrique et porte sur un nombre limité de patients, nombre toutefois comparable à d'autres études dans l'HTAP et en rapport avec la faible incidence de la maladie. Ceci peut expliquer parfois le manque de significativité de nos résultats. Ainsi les valeurs de l'index cardiaque sont proches de la significativité aussi bien en échographie (p=0,06) qu'en hémodynamique (p=0,08) et il est probable qu'avec un nombre plus important de patients ce paramètre deviendrait significatif, comme cela est retrouvé dans la majorité des études hémodynamiques.

L'inclusion des patients a été réalisée de manière prospective et consécutive mais l'étude des paramètres échographiques a été effectuée de manière rétrospective pour les patients avant 2007 et de manière prospective pour ceux après 2007.

Une autre limite de ce travail est qu'il s'est étendu sur une longue durée, de 2000 à 2008, période pendant laquelle les modalités thérapeutiques ont évolué et ont probablement amélioré le pronostic.

Au début de l'étude, nous souhaitions également évaluer si la variation des paramètres échographiques entre le diagnostic et le 3$^{ème}$ ou le 12$^{ème}$ mois pouvait être un marqueur pronostique d'une mauvaise évolution. Le nombre de patients ayant une échographie exploitable au diagnostic puis lors du suivi étant trop faible, nous n'avons pu récupérer un nombre suffisant de données pour explorer cette piste.

L'étude du strain du VD s'avère prometteuse [97] [98] mais les données de strain n'ont pu être recueillies que sur un nombre limité de patients en raison de l'absence d'images disponibles et analysables en 2DSE sur les échocardiographies du début de notre étude. En effet, pour pouvoir utiliser cette technique, il faut une cadence image d'au moins 50 images par seconde, ce qui n'était pas le cas sur les plus anciennes échographies. Nous n'avons pu utiliser ces données que de manière descriptive, sans pouvoir tester leur intérêt pronostique.

# CONCLUSION

L'HTAP est une maladie rare dont les récents progrès thérapeutiques ont largement amélioré le pronostic. Le cathétérisme cardiaque droit reste la méthode de référence pour le diagnostic mais son caractère invasif limite la répétition de cet examen dans l'étude pronostique et dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Le caractère non invasif de l'échographie permet son utilisation répétée tout au long du suivi du patient. Elle permet aussi de détecter précocement une aggravation de la maladie, justifiant une intensification thérapeutique.

Notre travail retrouve chez les patients atteints d'HTAP les anomalies morphologiques d'insuffisance cardiaque droite avec dilatation du VD et de l'OD, augmentation du rapport VD/VG et de l'IPM du VD, diminution de la FRSVD et du TAPSE.

Notre étude a permis de confirmer la valeur de l'échocardiographie dans l'évaluation hémodynamique et fonctionnelle des patients atteints d'HTAP. Nous avons proposé une nouvelle formule spécifique aux patients atteints d'HTAP pour estimer les RVP.

Les paramètres mesurés en DTI apportent des renseignements supplémentaires dans l'évaluation de la fonction ventriculaire droite et dans l'évaluation pronostique, sans que ces paramètres soient indépendants en analyse multivariée. L'échocardiographie semble supérieure au cathétérisme cardiaque droit dans l'évaluation pronostique puisque seuls les paramètres échographiques (rapport $E_{tric}/E_{VD}$ estimant la $P_{OD}$, FRSVD et rapport VmaxIT/ITVpulm estimant les RVP) ressortent comme facteurs prédictifs indépendants de mortalité ou de transplantation pulmonaire en analyse multivariée.

Un essai prospectif semble nécessaire, avec un plus grand nombre de patients, afin d'évaluer l'apport des nouvelles méthodes échographiques d'évaluation de la fonction ventriculaire droite (Doppler tissulaire et strain) dans l'HTAP et de connaitre leur intérêt pronostique. Cet essai est prévu, puisqu'un PHRC national

intitulé « Intérêt pronostique de l'échocardiographie dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Etude prospective multicentrique française réalisée dans le cadre de l'étude sur l'évaluation des facteurs pronostiques et des objectifs thérapeutiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire (Etude EFORT) » débutera en 2009, auquel nos services participeront.

# BIBLIOGRAPHIE


1. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Jun 16 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.

2. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* May 1 2006;173(9):1023-1030.

3. **Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al.** An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* Jul 2007;30(1):104-109.

4. **Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al.** The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur.Respir.J.* 2006.

5. **Kay JM, Smith P, Heath D.** Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax.* May 1971;26(3):262-270.

6. **Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al.** Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J.* Sep 2006;152(3):521-526.

7. **Galie N, Seeger W, Naeije R, et al**. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):81S-88S.

8. **Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al.** Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* Nov 2003;62(11):1088-1093.

9. **Pan TL, Thumboo J, Boey ML.** Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(5):338-342.

10. **Cottin V.** [Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease]. *Rev Mal Respir.* Sep 2006;23(4 Suppl):13S61-72.

11. **McLaughlin VV, McGoon MD.** Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* Sep 26 2006;114(13):1417-1431.

12. **Chabot F, Gomez E, Boyer L, et al.** [Porto-pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir.* Dec 2006;23(6):629-641.

13. **Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al.** Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* Nov 2004;24(5):861-880.

14. **Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al.** Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* Jul 2008;48(1):196-203.

15. **Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al.** Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* Jun 1994;89(6):2722-2727.

16. **Massague J, Blain SW, Lo RS.** TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell.* Oct 13 2000;103(2):295-309.

17. **Jachec W, Foremny A, Domal-Kwiatkowska D, et al.** Expression of TGF-beta1 and its receptor genes (TbetaR I, TbetaR II, and TbetaR III-betaglycan) in peripheral blood leucocytes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Int J Mol Med.* Jan 2008;21(1):99-107.

18. **Hong KH, Lee YJ, Lee E, et al.** Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* Aug 12 2008;118(7):722-730.

19. **Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al.** Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest.* Jun 2000;105(11):1555-1562.

20. **Giaid A, Saleh D.** Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* Jul 27 1995;333(4):214-221.

21. **Montani D, Sitbon O, Jais X, et al.** [Treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Presse Med.* Nov 5 2005;34(19 Pt 2):1445-1455.

22. **Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al.** Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* Apr 1 2008;117(13):1717-1731.

23. **Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al.** Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* Mar 18 2008;117(11):1436-1448.

24. **Chemla D, Castelain V, Herve P, et al.** Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Nov 2002;20(5):1314-1331.

25. **Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al.** Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* Jan 1998;113(1):237-240.

26. **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.** Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* Oct 1984;70(4):580-587.

27. **Rich S, Kaufmann E, Levy PS.** The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* Jul 9 1992;327(2):76-81.

28. **Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.** A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* Feb 1 1996;334(5):296-302.

29. **Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al.** Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.* Dec 2007;34(12):2417-2422.

30. **Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al.** Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 15 2002;165(6):800-804.

31. **Galie N, Manes A, Branzi A.** Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):123-137.

32. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.** Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* May 1 2002;39(9):1496-1502.

33. **Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al.** Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* Oct 6 2001;358(9288):1119-1123.

34. **Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* Mar 21 2002;346(12):896-903.

35. **Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al.** Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* Jun 21 2008;371(9630):2093-2100.

36. **Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al.** Sitaxsentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A One Year, Prospective, Open Label, Observation of Outcome and Survival. *Chest.* Jul 14 2008.

37. **Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al.** Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* Jun 10 2008;117(23):3010-3019.

38. **Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al.** Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* Jul 24 2001;104(4):424-428.

39. **Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al.** Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* Sep 2004;24(3):353-359.

40. **Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al.** Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* Aug 1998;32(2):297-304.

41. **Sandoval J, Rothman A, Pulido T.** Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* Sep 2001;22(3):547-560.

42. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al.** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant.* Aug 2001;20(8):805-815.

43. **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* Sep 30 2004;351(14):1425-1436.

44. **Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al.** Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* Feb 2003;123(2):344-350.

45. **Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al.** Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* Sep 2005;11(9):1107-1111.

46. **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.* Feb 2000;161(2 Pt 1):487-492.

47. **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* Sep 1 1991;115(5):343-349.

48. **Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al.** Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* Jul 16 2002;106(3):319-324.

49. **Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest.* Feb 2007;131(2):402-409.

50. **Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* Aug 15 2006;98(4):525-529.

51. **Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al.** Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* Aug 19 2003;108(7):844-848.

52. **Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, et al.** Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* May 2007;29(5):944-950.

53. **Montani D, Souza R, Binkert C, et al.** Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest.* Jan 2007;131(1):101-108.

54. **Beyer J, Kolditz M, Ewert R, et al.** L-arginine plasma levels and severity of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Vasa.* Feb 2008;37(1):61-67.

55. **Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al.** Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* May 1 1998;81(9):1157-1161.

56. **Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al.** Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* Oct 2002;15(10 Pt 2):1160-1164.

57. **Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al.** Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Apr 3 2002;39(7):1214-1219.

58. **Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al.** Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 1 2006;174(9):1034-1041.

59. **Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, et al.** Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* Aug 1989;80(2):353-360.

60. **Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al.** Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Feb 21 2006;47(4):799-803.

61. **Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al.** Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* Dec 2005;52(12):3792-3800.

62. **Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al.** Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* May 15 2003;167(10):1433-1439.

63. **Borgeson DD, Seward JB, Miller FA, Jr., et al.** Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* Nov-Dec 1996;9(6):832-837.

64. **Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, et al.** Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* Dec 15 1999;84(12):1448-1451, A1448.

65. **Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al.** Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* Apr 1 2000;85(7):837-842.

66. **van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al.** Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* May 2007;28(10):1250-1257.

67. **Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, et al.** A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll.Cardiol.* 2003;41(6):1021-1027.

68. **Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al.** Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am.Soc.Echocardiogr.* 1996;9(6):838-847.

69. **Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al.** Noninvasive estimation of right ventricular dP/dt in patients with tricuspid valve regurgitation. *Am.J Cardiol.* 1993;71(16):1495-1497.

70. **Lytrivi ID, Lai WW, Ko HH, et al.** Color Doppler tissue imaging for evaluation of right ventricular systolic function in patients with congenital heart disease. *J Am.Soc.Echocardiogr.* 2005;18(10):1099-1104.

71. **Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al.** Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur.Heart J.* 2001;22(4):340-348.

72. **Selton-Suty C, Lemoine J., Popovic B.** Pulsed DTI study of RV systolic longitudinal motion allows accurate estimation of right ventricular ejection fraction. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6 (suppl): S21.

73. **Brechot N, Gambotti L, Lafitte S, et al.** Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *Eur J Echocardiogr.* Jul 2008;9(4):547-554.

74. **Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al.** Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation.* 2002;105(14):1693-1699.

75. **Lindqvist P, Waldenstrom A, Wikstrom G, et al.** The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures A pulsed Doppler tissue imaging study. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(4):264-270.

76. **Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, et al.** Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr.* Aug 2006;7(4):315-321.

77. **Borges AC, Knebel F, Eddicks S, et al.** Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. *Am J Cardiol.* Aug 15 2006;98(4):530-534.

78. **Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, et al.** Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am.J.Cardiol.* 2005;96(4):602-606.

79. **D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S, et al.** Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur.J.Echocardiogr.* 2005;6(6):407-418.

80. **Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, et al.** Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol.* Aug 15 2008;102(4):499-505.

81. **Podnar T, Runovc F, Kordas M.** Simulation of cardiovascular physiology: the diastolic function(s) of the heart. *Comput.Biol.Med.* 2002;32(5):363-377.

82. **Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* Jun 14 2005;111(23):3105-3111.

83. **Chan KL, Currie PJ, Seward JB, et al.** Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1987;9(3):549-554.

84. **Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, et al.** Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* Dec 2002;144(6):1087-1094.

85. **Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al.** Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am.Coll.Cardiol.* 1985;6(4):750-756.

86. **Galie N, Torbicki A, Barst R, et al.** Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* Dec 2004;25(24):2243-2278.

87. **Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al.** Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* Mar 1984;107(3):526-531.

88. **De Castro S, Cavarretta E, Milan A, et al.** Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* Mar 2008;25(3):289-293.

89. **Buckberg GD, Coghlan HC, Hoffman JI, et al.** The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VII. Critical importance of septum for right ventricular function. *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2001;13(4):402-416.

90. **Rich S, Levy PS., et al.** Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1984;76:573-578.

91. **Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al.** Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* May 1 2002;39(9):1450-1455.

92. **Forni G, Pozzoli M, Cannizzaro G, et al.** Assessment of right ventricular function in patients with congestive heart failure by echocardiographic automated boundary detection. *Am J Cardiol.* Dec 1 1996;78(11):1317-1321.

93. **Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, et al.** Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* Dec 2003;4(4):262-271.

94. **Ruan Q, Nagueh SF**. Clinical application of tissue Doppler imaging in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest.* Feb 2007;131(2):395-401.

95. **Harada K, Tamura M, Toyono M, et al.** Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol.* Sep 1 2002;90(5):566-569.

96. **Miller AJ, Pick R, Johnson PJ.** The production of acute pericardial effusion: the effects of various degrees of interference with venous blood and lymph drainage from the heart muscle in the dog. *Am J Cardiol.* Oct 1971;28(4):463-466.

97. **Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, et al.** Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* Mar 2008;21(3):275-283.

98. **Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA.** Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol.* Sep 1 2006;98(5):699-704.

VU

NANCY, le **14 février 2009**
Le Président de Thèse

**Professeur E. ALIOT**

NANCY, le **2 mars 2009**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 mars 2009**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'échocardiographie permet une évaluation non invasive des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le but de notre étude est d'évaluer la valeur pronostique des paramètres échographiques et notamment l'apport du Doppler tissulaire dans la prise en charge de l'HTAP.

Entre 2000 et 2007, 37 patients ont été inclus lors du bilan initial d'HTAP [14 idiopathiques, 22 associées, 1 maladie veino-occlusive] avec évaluation complète par échocardiographie et cathétérisme cardiaque droit dans un délai de 48 heures, avant mise en route de tout traitement. A l'échographie standard étaient ajoutées les mesures suivantes : fraction de raccourcissement en surface du ventricule droit (FRSVD), amplitude d'excursion de l'anneau tricuspide (TAPSE), index de performance myocardique (IPM) du VD, vitesses (S', E' et A') de déplacement de l'anneau tricuspide au niveau de son bord libre et au niveau septal en Doppler tissulaire. Lors du cathétérisme cardiaque droit ont été mesurés la pression de l'oreillette droite ($P_{OD}$), les pressions artérielles pulmonaires (PAPs et m), les résistances vasculaires pulmonaires (RVP), l'index cardiaque (IC) et la fraction d'éjection du VD (FEVD). Le suivi moyen était de 2,2 ans (21 jours à 6 ans).

Treize patients ont souffert d'un évènement clinique majeur (ECM, 12 décès, 1 transplantation pulmonaire). Ils ont été comparés aux autres patients par le test de Mann-Whitney. L'étude des paramètres échographiques révèle que les patients ayant un ECM ont : 1) une oreillette droite plus dilatée ($p<0,05$) et une $P_{OD}$ estimée par le rapport E/E' ($p<0,009$) plus élevée; 2) des vélocités plus basses au niveau de l'artère pulmonaire et un rapport Vmax IT / ITV AP (estimatif des RVP) plus élevé ($p<0,0014$); 3) une FRSVD plus basse ($p<0,0018$) ; 4) des vélocités systoliques plus basses au niveau de l'anneau tricuspide ($p<0,036$) et une vélocité de l'onde A' diastolique plus basse aussi bien au niveau septal ($p<0,025$) que latéral ($p<0,042$). En revanche, il n'y a eu aucune différence significative au niveau du TAPSE, de l'IPM du VD et des paramètres hémodynamiques. Concernant les paramètres cliniques, la capacité de transfert du CO et le test de marche de 6 minutes sont significativement abaissés chez les patients atteints d'un ECM. L'analyse multivariée retrouve 3 facteurs pronostiques indépendants échographiques : l'augmentation des RVP ($p<0,005$), la diminution de la FRSVD ($p<0,036$) et l'élévation de la pression auriculaire droite ($p<0,04$).

Ainsi, au sein de notre population de cas incidents d'HTAP, les paramètres du cœur droit ($P_{OD}$, RVP et FRSVD) évalués par échocardiographie s'avèrent supérieurs aux paramètres cliniques et hémodynamiques en tant que marqueurs du pronostic.

TITRE EN ANGLAIS

Interest of echocardiography in the prognostic assessment of patients with pulmonary arterial hypertension

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS CLEFS :
Hypertension artérielle pulmonaire - Echocardiographie - Evaluation pronostique – Doppler tissulaire

INTITULES ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy**
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex