



**HAL**  
open science

# Hypertension portopulmonaire: à propos de 8 cas adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort

Raphaëlle Ponçot

► **To cite this version:**

Raphaëlle Ponçot. Hypertension portopulmonaire: à propos de 8 cas adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01734286

**HAL Id: hal-01734286**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734286>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**DOUBLE**  
164819

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I  
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 80



**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

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

par

**Raphaëlle MONGARS – PONÇOT**

le 19 juin 2003

**HYPERTENSION PORTOPULMONAIRE**

**A propos de 8 cas**

Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort

Examineurs de la thèse :

M. F. CHABOT	Professeur	Président
M. J.D. de KORWIN	Professeur	)
M. J.P. BRONOWICKI	Professeur	) Juges
M. F. RUMILLY	Docteur en Médecine	)





**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

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

par

**Raphaëlle MONGARS – PONÇOT**

le 19 juin 2003

**HYPERTENSION PORTOPULMONAIRE**

**A propos de 8 cas**

Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort

Examineurs de la thèse :	M. F. CHABOT	Professeur	Président
	M. J.D. de KORWIN	Professeur	)
	M. J.P. BRONOWICKI	Professeur	) Juges
	M. F. RUMILLY	Docteur en Médecine	)

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----

**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Asseseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Mr le Professeur Henry COUDANE**

**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOX – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – 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 – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----



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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

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

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27<sup>ème</sup> section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Épidémiologie, économie de la santé et prévention**

Professeur Tan XIAODONG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

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

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CÔTET-AUDONNEAU

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC  
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

**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)*

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (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 GRASBECK (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 MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur François CHABOT,  
Professeur de pneumologie**

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce jury.*

*Au cours de l'élaboration de ce travail, nous avons bénéficié*

*de vos enseignements et de votre discernement,*

*de votre bienveillance et de votre patience.*

*Veillez retrouver en cet ouvrage*

*l'expression de notre profonde reconnaissance.*

## **A NOS JUGES**

**Monsieur le Professeur Jean Dominique DE KORWIN**  
**Professeur de médecine interne**

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce sujet.*

*Vous avez influencé son approche avec pertinence.*

*Vous avez contribué à son élaboration avec prévenance.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance.*

**Monsieur le Professeur Jean Pierre BRONOWICKI**  
**Professeur d'hépatogastro-entérologie**

*Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.*

*Nous vous exprimons nos remerciements respectueux.*

**Monsieur le Docteur Fabrice RUMILLY**  
**Praticien hospitalier**

*Nous sommes honorée de vous compter parmi nos juges.*

*Nous vous devons une partie de notre formation*

*grâce au stage hospitalier effectué dans votre service.*

*Vous nous avez enseigné à développer notre jugement critique,*

*Vous nous avez aidé à comprendre notre responsabilité de soignant.*

*Soyez certain de notre plus grande considération.*

**A LA MEMOIRE DE MON PERE**

*Puisse ce travail refléter ton exemple.*

**A MA MERE**

*Retrouve en cette étude le fruit de tes enseignements.*

**A FRANÇOIS**

**A mes enfants, MARIE ET LEA**

*Pour votre gourmandise de la vie et la chaleur de votre présence.*

**A MES BEAUX PARENTS**

*Pour le temps partagé avec mes enfants et pour votre grande gentillesse.*

**A LAURENCE et à NATHY**

*Pour avoir contribué à la clarté de cette étude.*

**A CECILE et à NATHALIE**

*Pour votre soutien.*

**A MES FRERES ET SCEURS**

**A TOUTE MA FAMILLE**

**A TOUS MES AMIS**

## SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

# TABLE DES MATIERES



GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	16
PREMIERE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE de l'hypertension portopulmonaire.	
I. L'hypertension artérielle pulmonaire.....	17
A. Définition hémodynamique.....	17
1. L'hypertension artérielle pulmonaire.....	17
2. L'hypertension artérielle pulmonaire à résistance vasculaire élevée.....	18
a. Mécanismes physiopathologiques.....	18
b. Le remodelage vasculaire.....	18
c. Le dysfonctionnement endothélial.....	20
d. Conclusion intermédiaire.....	22
B. Etude histologique.....	24
1. La muscularisation du lit artériel pulmonaire.....	24
2. La néoformation intimale.....	24
3. L'artériopathie plexogénique.....	24
4. L'artériopathie thrombotique.....	25
C. Etiologies.....	26
1. Classification étiologique d'Evian.....	26
2. La prédisposition génétique.....	27
D. Conclusion intermédiaire.....	28
II. L'hypertension portale.....	29
A. Influence de l'hypertension portale sur le lit artériel pulmonaire.....	29
1. Le shunt hépatique.....	30
2. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire.....	32
a. Les mécanismes de l'augmentation du débit pulmonaire....	32
b. Le remodelage vasculaire face à l'hyper débit pulmonaire..	35
3. Conséquences sur l'installation de l'hypertension portopulmonaire.....	36
4. Conclusion intermédiaire.....	37
B. Influence de l'agent responsable de l'hypertension portale sur le lit artériel pulmonaire.....	38
1. Revue de la littérature.....	38
2. La cirrhose biliaire primitive.....	39
3. L'hyperplasie nodulaire régénérative.....	40
4. La cirrhose hépatique.....	41
a. Les étiologies de la cirrhose hépatique.....	41
b. L'insuffisance hépatique.....	43
5. Conclusion intermédiaire.....	46
Conclusion.....	47

## DEUXIEME PARTIE : METHODES & RESULTATS

I.	Méthodes.....	48
	A. Méthode diagnostique de l'hypertension portopulmonaire.....	48
	B. Analyse de l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice.....	54
	1. Procédure.....	54
	2. Analyse statistique.....	54
	a. Objectifs.....	54
	b. Moyens.....	54
II.	Résultats.....	57
	A. Rapport des observations.....	57
	1. Résultats du bilan de l'hypertension portopulmonaire.....	57
	2. Résultats de l'exploration hémodynamique de la circulation pulmonaire à l'effort.....	62
	3. Présentation rédactionnelle des observations.....	64
	B. Analyse de la série rapportée.....	102
	1. Patients.....	102
	2. Résultats statistiques.....	104
	a. La circulation pulmonaire au repos.....	104
	b. Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort.....	110
	c. Les facteurs de pronostic.....	114

## TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I.	Démographie et aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques de l'hypertension portopulmonaire.....	117
	A. Sémiologie et symptomatologie.....	117
	1. Démographie.....	118
	2. Manifestations cliniques.....	120
	B. Les examens complémentaires et le traitement.....	121
	1. Les examens complémentaires.....	121
	2. Le traitement.....	123
	a. La réponse à l'administration aiguë d'époprostenol.....	123
	b. Le traitement au long cours par époprostenol.....	123
	C. Le pronostic.....	125

II.	Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort au cours de l'hypertension portopulmonaire.....	126
	A. Physiopathologie des échanges gazeux au repos.....	126
	1. Les altérations des échanges gazeux au repos.....	126
	2. Les mécanismes de l'altération des échanges gazeux.....	127
	a. Comparaison avec l'HTAP primitive.....	127
	b. Influence de la maladie hépatique.....	129
	B. Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort.....	131
	1. La réponse ventilatoire.....	131
	2. Les modifications de l'hématose et de l'hémodynamique pulmonaire.....	132
	3. Influence de la maladie hépatique.....	133
	4. Conclusion.....	133
	CONCLUSION.....	134
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	135

## GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

## GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AAN	: anticorps anti-nucléaires
ACC	: anticoagulant circulant
ANCA	: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires
BPCO	: bronchopneumopathie chronique obstructive
C(a-v)O <sub>2</sub>	: différence artérioveineuse du contenu en oxygène
CaO <sub>2</sub>	: contenu artériel en oxygène
CapO <sub>2</sub>	: contenu capillaire en oxygène
CBP	: cirrhose biliaire primitive
CE	: cellule endothéliale
CIA	: communication interauriculaire
CMLV	: cellule musculaire lisse vasculaire
CPT	: capacité pulmonaire totale
CV	: capacité vitale
CvO <sub>2</sub>	: contenu veineux en oxygène
DVD	: dilatation ventriculaire droite
ECL	: emphysème centrolobulaire
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
FC	: fréquence cardiaque
HCA	: hépatite chronique active
HCAA	: hépatite chronique active autoimmune
HNF	: hyperplasie nodulaire focale
HNR	: hyperplasie nodulaire régénérative
HPP	: hypertension portopulmonaire
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
HTP	: hypertension portale
HVD	: hypertrophie ventriculaire droite
IC	: index cardiaque
IRC	: insuffisance respiratoire chronique
IT	: insuffisance tricuspидienne
IVD	: insuffisance ventriculaire droite
NO	: monoxyde d'azote
OH	: éthyliste chronique
OMI	: œdème des membres inférieurs
P(A-a)O <sub>2</sub>	: gradient alvéolo-artériel en oxygène
PA	: pression artérielle
PaCO <sub>2</sub>	: pression artérielle en gaz carbonique
PAL	: phosphatases alcalines
PAO <sub>2</sub>	: pression alvéolaire en oxygène
PaO <sub>2</sub>	: pression artérielle en oxygène
Papm	: pression artérielle pulmonaire moyenne
Paps	: pression artérielle pulmonaire systolique
PCID	: pneumopathie chronique interstitielle diffuse
Pcp	: pression capillaire pulmonaire
PgI <sub>2</sub>	: prostacycline
POD	: pression de l'oreillette droite
POG	: pression de l'oreillette gauche
PvO <sub>2</sub>	: pression du sang veineux mêlé en oxygène

Q	: débit cardiaque
Qs	: débit cardiaque au niveau des alvéoles shuntés
Qs/Qt	: shunt intrapulmonaire
Qt	: débit cardiaque total
RHJ	: reflux hépatojugulaire
RP	: radiologie thoracique
RVP	: résistance vasculaire pulmonaire
RVS	: résistance vasculaire systémique
SaO <sub>2</sub>	: saturation artérielle en oxygène
SAOS	: syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SGOT	: transaminase glutamo-oxaloacétique
SGPT	: transaminase glutamo-pyruvique
SHP	: syndrome hépatopulmonaire
SpO <sub>2</sub>	: saturation transcutanée en oxygène
SRAA	: système rénine angiotensine aldostérone
SvO <sub>2</sub>	: saturation du sang veineux mêlé en oxygène
TCA	: temps de céphaline activée
TDM	: tomodensitométrie
TEC	: thromboembolie chronique
TIPSS	: shunt portosystémique intrahépatique posé par voie transjugulaire
TLCO	: transfert du monoxyde de carbone
TLCO/VA	: coefficient de transfert du monoxyde de carbone
TPHA	: treponema pallidum hæmagglutination assay
TQ	: temps de Quick
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VEMS	: volume expiratoire maximal par seconde
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VO <sub>2</sub>	: consommation en oxygène
VR	: volume résiduel
VS	: volume systolique
γGT	: gamma-glutamyl-transpeptidase

# INTRODUCTION

L'hypertension portopulmonaire (HPP) correspond à l'association d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et d'une hypertension portale (HTP).<sup>49, 33, 42, 48</sup> Les deux affections caractérisant ce syndrome ont une définition hémodynamique. Ainsi, l'HTAP est une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) au-delà de 25 mmHg au repos ou à 30 mmHg à l'exercice.<sup>69</sup> De même, l'HTP se définit par une pression portale supérieure à 10 mmHg.<sup>3</sup>

L'HTAP comme l'HTP possède de nombreuses étiologies. L'HTAP qui caractérise l'HPP est une forme apparentée à l'HTAP primitive : l'implication de toute affection pouvant provoquer une hypertension pulmonaire autre que l'HTP doit être écartée. Au contraire, l'HTP qui favorise l'HPP est aspécifique. En effet, les liens principaux reliant l'HTAP et l'HTP sont indépendants de la cause de l'HTP. Il s'agit de la rétention hydrosodée et de l'existence d'une circulation portosystémique extrahépatique qui accompagnent tout deux l'HTP.

L'HPP est une affection rare. Rapportée pour la première fois en 1951 par Mantz et Craige, elle est reconnue en 1983 grâce à l'étude rétrospective sur autopsie de Mc Donnell et coll. Cette enquête a mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'artériopathie pléxogénique (l'une des formes histologiques de l'HPP) dans la population porteuse d'une cirrhose hépatique par rapport à la population générale : 0,73 % pour 1 241 autopsies *versus* 0,13 % pour 17 901 autopsies réalisées en 20 ans ( $p < 0,001$ ).<sup>54</sup> Des études hémodynamiques ont précisé ces premières données. La prévalence de l'HPP est estimée entre 1 et 2 % dans la population porteuse d'une cirrhose décompensée.<sup>33</sup> Elle est comprise entre 5 et 10 % dans la population porteuse d'une maladie hépatique sévère, candidate à la transplantation hépatique.<sup>41</sup>

La clinique de l'HPP est peu parlante en début d'évolution.<sup>30</sup> L'asthénie et la dyspnée d'effort s'installent insidieusement. En conséquence, la découverte de l'HPP est tardive au cours de l'évolution naturelle de la maladie, ce qui lui confère un mauvais pronostic. Actuellement, l'échodoppler cardiaque permet un diagnostic plus précoce de l'HPP.<sup>1</sup> Celui-ci s'associe à des traitements vasodilatateurs plus efficaces pour améliorer ce sombre pronostic.

Ce travail a eu pour objectif de préciser l'influence de la maladie hépatique (et non de l'HTP) sur l'installation de l'artériopathie pulmonaire et sur l'une des conséquences de la vasculopathie, l'altération des échanges gazeux. A notre connaissance, ces données ne sont pas disponibles dans la littérature.

La première partie de l'étude présente une revue générale concernant la physiopathologie de l'HPP. Elle développe de façon originale le rôle de la cirrhose hépatique et de la thrombose portale. En seconde partie est rapportée une série de huit cas cliniques illustrant l'HPP. Puis, les mécanismes de l'hypoxémie de repos sont précisés dans le groupe de patients présentés. Enfin, l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort est analysée pour la série rapportée. Grâce à l'outil statistique, l'impact de la maladie hépatique est étudié tout au long de cet exposé. En troisième partie, les spécificités de l'HPP (par rapport à l'HTAP primitive) sont discutées.



PREMIERE PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE

DE L'HYPERTENSION PORTOPULMONAIRE

La première partie de cette étude est consacrée à la physiopathologie de l'HPP. Le premier chapitre définit les mécanismes d'installation de l'HTAP. Le deuxième chapitre présente l'HTP en précisant l'influence que celle-ci exerce sur ces différents processus.

## I. L'hypertension artérielle pulmonaire.

Trois étapes diagnostiques sont nécessaires pour préciser au mieux la nature d'une HTAP.

L'HTAP a une définition hémodynamique. L'échodoppler cardiaque évalue la pression artérielle pulmonaire systolique (Paps) grâce à la mesure de la pression ventriculaire droite systolique. Cet examen non invasif évoque le diagnostic de l'HTAP si la Paps est supérieure à 30 mm Hg. Cependant, seule l'exploration hémodynamique de la circulation pulmonaire permet de connaître le mécanisme de l'élévation de la pression artérielle. Le cathétérisme cardiaque droit reste donc indispensable au diagnostic de l'HTAP.

L'HTAP peut relever de différentes causes. Les principaux résultats apportés par l'électrocardiogramme, la radiographie thoracique, l'exploration fonctionnelle respiratoire, l'échocardiographie et la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion orientent le diagnostic étiologique de l'HTAP.

Enfin, les données histologiques, le plus souvent autopsiques, peuvent soutenir le diagnostic étiologique de l'HTAP pour certaines formes de la maladie (HTAP de la maladie thromboembolique chronique et HTAP des affections respiratoires chroniques).

Précisons ces trois définitions de l'HTAP.

### A. Définition hémodynamique.

#### 1. L'hypertension artérielle pulmonaire.

Le mécanisme physiopathologique de l'HTAP est mis en évidence par l'étude hémodynamique de la circulation pulmonaire. Cette exploration est réalisée au cours d'un cathétérisme cardiaque droit. On mesure, principalement, la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm), la pression capillaire pulmonaire (Pcp) et le débit cardiaque (Q). La résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est calculée. Celle-ci évalue l'obstacle présenté par le lit artériel à l'écoulement sanguin. Par analogie à la loi d'Ohm,<sup>56</sup>

$$\text{Papm} - \text{Pcp} = \text{Q} \times \text{RVP}$$

Valeurs normales : Papm : 10 -15 mmHg ; Pcp : < 15 mmHg ; Q : 5 - 6 l/min ; RVP : 50 -120 dynes/s.cm<sup>5</sup>

Une hypertension pulmonaire est une élévation de la Papm supérieure à 25 mmHg au repos ou à 30 mmHg à l'exercice musculaire. On parle d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) lorsque le siège de l'hypertension est précapillaire : la Pcp est normale.

Une HTAP est dite modérée si la Papm est inférieure à 30 mmHg

Une HTAP est moyenne si  $30 < \text{Papm} < 50$  mmHg

Une HTAP est sévère si la Papm est supérieure à 50 mmHg.<sup>7</sup>

Parmi les HTAP, on sépare d'une part, les HTAP par effet débit (ou hyperkinétiques) pour lesquelles le débit sanguin (Q) est augmenté. L'élévation de la Papm y est passive et le calcul de la RVP aboutit à une valeur basse ou normale.

D'autre part existent les HTAP à RVP élevée. L'augmentation de la résistance vasculaire gêne le bon écoulement sanguin. La stase sanguine qui en résulte, provoque une élévation de la Papm.

Au cours de l'HTP, on peut rencontrer l'HTAP par effet débit et l'HTAP à RVP élevée.<sup>10</sup> L'HTAP qui caractérise l'HPP est une HTAP à RVP élevée, nous nous attachons donc à la description de cette forme d'hypertension pulmonaire.

## 2. L'hypertension artérielle pulmonaire à résistance vasculaire élevée.

### a. Mécanismes physiopathologiques.

D'après la loi de Poiseuille, dans un tube capillaire rigide de section circulaire, de longueur l et de rayon interne r, parcouru par l'écoulement laminaire continu d'un fluide newtonien (dont la viscosité  $\eta$  ne varie pas avec la vitesse), le calcul de la résistance du tube s'obtient par l'équation :

$$R = 8.l.\eta / n.r^4$$

Dans cette formule, le rayon interne r se trouve au dénominateur et, est élevé à la puissance 4. Une faible diminution du rayon interne r entraîne donc une élévation importante de la résistance R.<sup>56</sup> Par transposition à la circulation pulmonaire, une baisse minime de la lumière vasculaire entraîne une augmentation importante de la résistance vasculaire.

Un vaisseau peut diminuer son rayon interne fonctionnellement, par vasoconstriction ou anatomiquement, par épaissement de sa paroi vasculaire (par remodelage vasculaire). Par ailleurs, l'obstruction de la lumière par un thrombus frais (migrant ou *in situ*) ou l'intégration d'un thrombus ancien dans la paroi vasculaire peuvent également diminuer le rayon interne r.

La vasoconstriction, le remodelage vasculaire et la thrombose sont donc les mécanismes physiopathologiques de l'HTAP à RVP élevée.<sup>33</sup> Ces trois phénomènes expliquent l'installation de la maladie vasculaire mais aussi sa pérennisation et son aggravation constante par une restriction progressive du lit artériel pulmonaire.<sup>11</sup>

### b. Le remodelage vasculaire.

Le remodelage vasculaire est un mécanisme de défense en réponse à la maladie qui provoque l'HTAP mais aussi en réponse à l'état d'hypertension.<sup>83</sup> Il joue un rôle fondamental dans la pathogénie de l'HTAP lorsqu'il s'associe à un épaissement de la paroi, en constante évolution face à la maladie chronique.

Il existe essentiellement deux types d'agression vasculaire :

- la lésion vasculaire.

Elle est provoquée par un facteur pathologique comme, par exemple, des complexes immuns circulants en excès d'anticorps. La cicatrisation du vaisseau a lieu grâce à une inflammation locale, une prolifération cellulaire et des thromboses *in situ*. Ce type de remodelage vasculaire affecte l'intima.

- l'exacerbation de la contrainte de cisaillement.

La contrainte de cisaillement est le résultat de l'action de deux forces hémodynamiques. Il s'agit des forces de frottement et de la pression intravasculaire.

La contrainte de cisaillement est représentée par la figure 1:

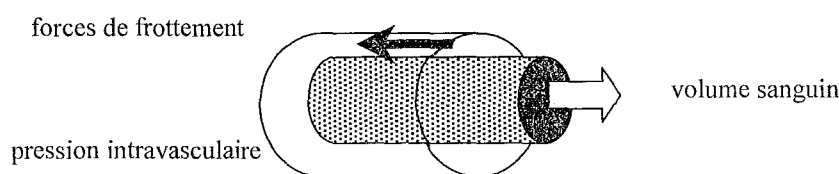


Figure 1: la contrainte de cisaillement par action de la pression intravasculaire et des forces de frottement.

Les forces de frottement s'exercent à l'interface entre la paroi vasculaire et le sang circulant. Elles régulent le tonus vasculaire et la prolifération des cellules pariétales.

La pression intra-vasculaire est la pression exercée par le sang qui impose à la paroi un étirement de sa circonférence. Celui-ci est à l'origine de la tension vasculaire.<sup>6</sup> En effet,

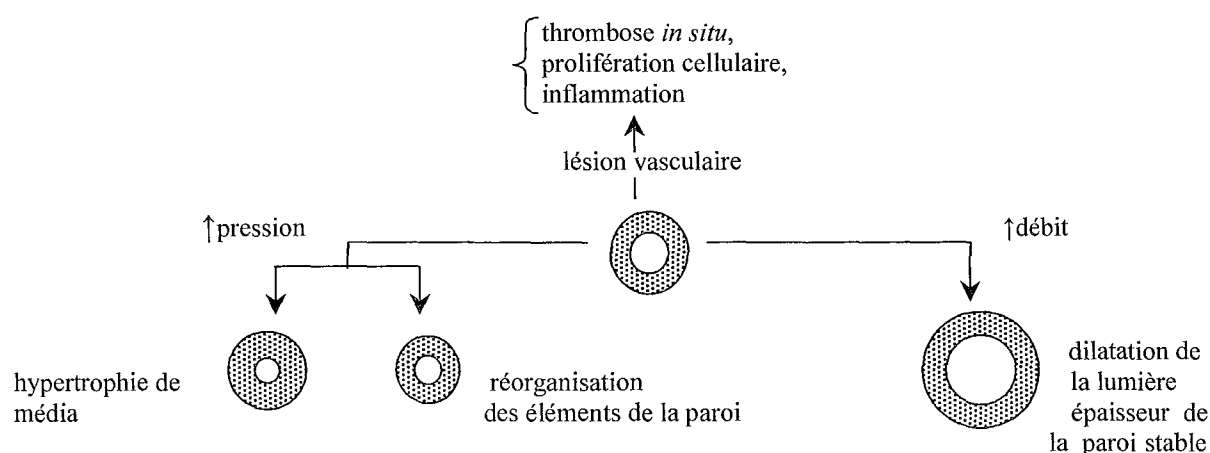
$$\text{tension vasculaire} = \text{pression intravasculaire} \times \text{rayon anatomique} / \text{épaisseur de la paroi}$$

La contrainte de cisaillement se majore, principalement, au cours de trois désordres circulatoires : l'accélération de la vitesse de circulation sanguine, la vasoconstriction et l'augmentation du volume sanguin circulant.

La tachycardie, la vasoconstriction et l'expansion volumique s'accompagnent d'une augmentation du cisaillement vasculaire par accentuation des forces de frottement.

Par contre, seules la vasoconstriction et l'augmentation du volume sanguin circulant augmentent le cisaillement vasculaire par élévation de la pression intravasculaire. L'élévation de la tension vasculaire qui en découle est dommageable pour le vaisseau. En effet, une tension vasculaire excessive provoque une rupture pour les vaisseaux élastiques (comme cela s'observe pour les varices œsophagiennes) ou une nécrose pour les artères musculaires. Si cet état d'hyperpression intravasculaire persiste dans le temps, l'artère musculaire se protège en développant sa média. Selon l'équation, ce remodelage diminue, en effet, la tension vasculaire. Cependant, le muscle vasculaire hypertrophié peut se contracter plus intensément : la pression intravasculaire augmente à nouveau.<sup>29</sup> Il s'installe un cercle vicieux.

Les différents types de remodelage vasculaire sont schématisés dans la figure 2:



**Figure 2** : Seules l'augmentation de la pression intravasculaire et la lésion vasculaire provoquent un remodelage vasculaire accompagné d'une augmentation de la RVP.<sup>29</sup>

En conclusion, les situations cliniques dans lesquelles s'installe un désordre circulatoire par tachycardie  $\pm$  augmentation du volume sanguin pulmonaire  $\pm$  vasoconstriction pulmonaire, favorisent le remodelage vasculaire par hypertrophie de la média en augmentant la contrainte de cisaillement. Si une lésion vasculaire apparaît, liée ou non à la présence de modifications hémodynamiques, elle provoque le remodelage vasculaire avec atteinte de l'intima. De plus, ces deux types de remodelage vasculaire augmentent la RVP.

En pratique, les preuves histologiques de vasoconstriction et de lésion vasculaire sont souvent associées sur un même prélèvement vasculaire réalisé sur un patient porteur d'une HTAP. Il est ainsi délicat de connaître la séquence d'apparition de ces deux phénomènes : une vasoconstriction pulmonaire provoque-t-elle une lésion vasculaire ou est-ce l'inverse?<sup>80</sup>

Dans tous les cas, ces deux mécanismes s'accompagnent d'un même processus pathologique : la cellule endothéliale (CE) change structurellement, ce qui provoque une perturbation de la fonction cellulaire.<sup>80</sup> Ce dysfonctionnement endothélial est également favorisé par l'hypoxie, l'acidose, les médiateurs de l'inflammation et la formation de fibrine.<sup>41</sup>

Quelle que soit la situation clinique (désordre circulatoire  $\pm$  lésion vasculaire), le dysfonctionnement endothélial est la base de l'installation de l'HTAP à RVP élevée.

### c. Le dysfonctionnement endothélial.

La CE qui tapisse la paroi vasculaire est capable de percevoir les changements hémodynamiques et biochimiques de son milieu. Elle peut les transformer en médiateurs biologiques qui influencent la régulation active du flux pulmonaire mais aussi la structure même du vaisseau. En effet, la CE libère des substances vasomotrices mais aussi inhibitrices ou promotrices de la prolifération cellulaire. Ces substances contrôlent également l'agrégation et l'adhésion plaquettaires et empêchent la formation de thrombine.

### Le tonus vasculaire pulmonaire.

Le tonus vasculaire pulmonaire est le résultat d'un équilibre d'action entre des substances vasodilatatrices et des substances vasoconstrictrices sécrétées par la CE. L'effet dilatateur de la prostacycline (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>) et du monoxyde d'azote (NO) contrebalance l'effet constricteur de l'endothéline-1.

D'autres substances endogènes régulent également le tonus vasculaire mais dans une moindre mesure. Ainsi, la CE libère également l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) vasodilatateur et les plaquettes synthétisent le thromboxane vasoconstricteur ainsi que la sérotonine vasodilatatrice.<sup>27</sup>

Le tonus vasculaire pulmonaire de base chez l'adulte sain, au repos et au niveau de la mer, est physiologiquement très bas : virtuellement, le lit artériel pulmonaire est complètement dilaté.<sup>27</sup> Il est sous l'action d'une synthèse continue de NO. La P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> ne participe pas au maintien de ce tonus de base tout comme les autres membres de la famille des prostaglandines.<sup>21</sup> Par contre, la libération de P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> permet une vasodilatation supplémentaire si cela s'avère nécessaire. De même, s'il y a augmentation de la production de NO, le lit artériel se dilate davantage.

Le monoxyde d'azote est produit à partir de la L-arginine. Cette synthèse est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NO synthases (NOS) que l'on peut séparer en deux sous-groupes : les NOS constitutives et les NOS inductibles, différentes par leur fonction et leur localisation cellulaire.

Parmi les NOS constitutives, normalement présentes à l'état physiologique, on retient l'isoforme endothéliale (eNOS) qui permet en présence d'oxygène et de calcium, la synthèse d'une faible quantité de NO sur une période brève. Une seule isoforme des NOS inductibles est isolée : l'isoforme macrophagique. Son expression est absente à l'état physiologique. Elle est induite par les endotoxines bactériennes. L'induction du gène codant pour la NOS inductible donne lieu à la synthèse *de novo* de cette protéine qui, une fois présente, devient continuellement active.<sup>21</sup>

Ainsi, l'HTAP à RVP élevée s'accompagne d'une baisse de l'expression cellulaire pulmonaire de l'isoforme eNOS et de la prostacycline synthase. On ne sait pas s'il s'agit d'un mécanisme initiateur ou d'une conséquence de la maladie vasculaire pulmonaire.<sup>80</sup> En tout cas, la baisse de production de NO est à l'origine d'un tonus vasculaire de base supérieur à la normale. Par ailleurs, un déséquilibre de la balance P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> / thromboxane A<sub>2</sub> et une augmentation de l'endothéline-1 pourraient participer à cette vasoconstriction pulmonaire.<sup>11</sup>

### La prolifération cellulaire.

Ces mêmes substances vasoactives régulent la prolifération cellulaire. Ainsi, la CE garde dans un état quiescent la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV) qui lui est sous-jacente.

La baisse de production de NO et de PGI<sub>2</sub> mais aussi l'augmentation de la sérotonine libre, du thromboxane et des endothélines favorisent la multiplication cellulaire et *vice versa*.<sup>11, 32, 80</sup> Ces substances contrôlent donc le remodelage vasculaire.

En outre, la CE produit et libère de l'élastase dans le sous-endothélium. L'élastase est une protéase qui dégrade la matrice extracellulaire. Elle change l'environnement de la cellule précurseur provoquant la différenciation de la CMLV.<sup>75, 61</sup>

#### L'état pro-thrombotique local.

Trois phénomènes s'associent pour favoriser la thrombose *in situ* :

- le ralentissement du débit circulatoire local : il s'explique par le remodelage vasculaire qui diminue la lumière vasculaire mais aussi par l'insuffisance cardiaque droite secondaire à la dilatation ventriculaire face à l'obstacle que représente l'HTAP.

- le dysfonctionnement endothélial : il provoque une baisse du taux de PGI<sub>2</sub> et de NO. De celle-ci résulte une activation plaquettaire qui a lieu au niveau du lit vasculaire pulmonaire.

- l'altération de la synthèse de la thrombine : elle est mise en évidence par l'augmentation des taux du fibrinopeptide A, du facteur VIII<sub>c</sub> et du facteur von Willebrand.<sup>80</sup>

#### d. Conclusion intermédiaire.

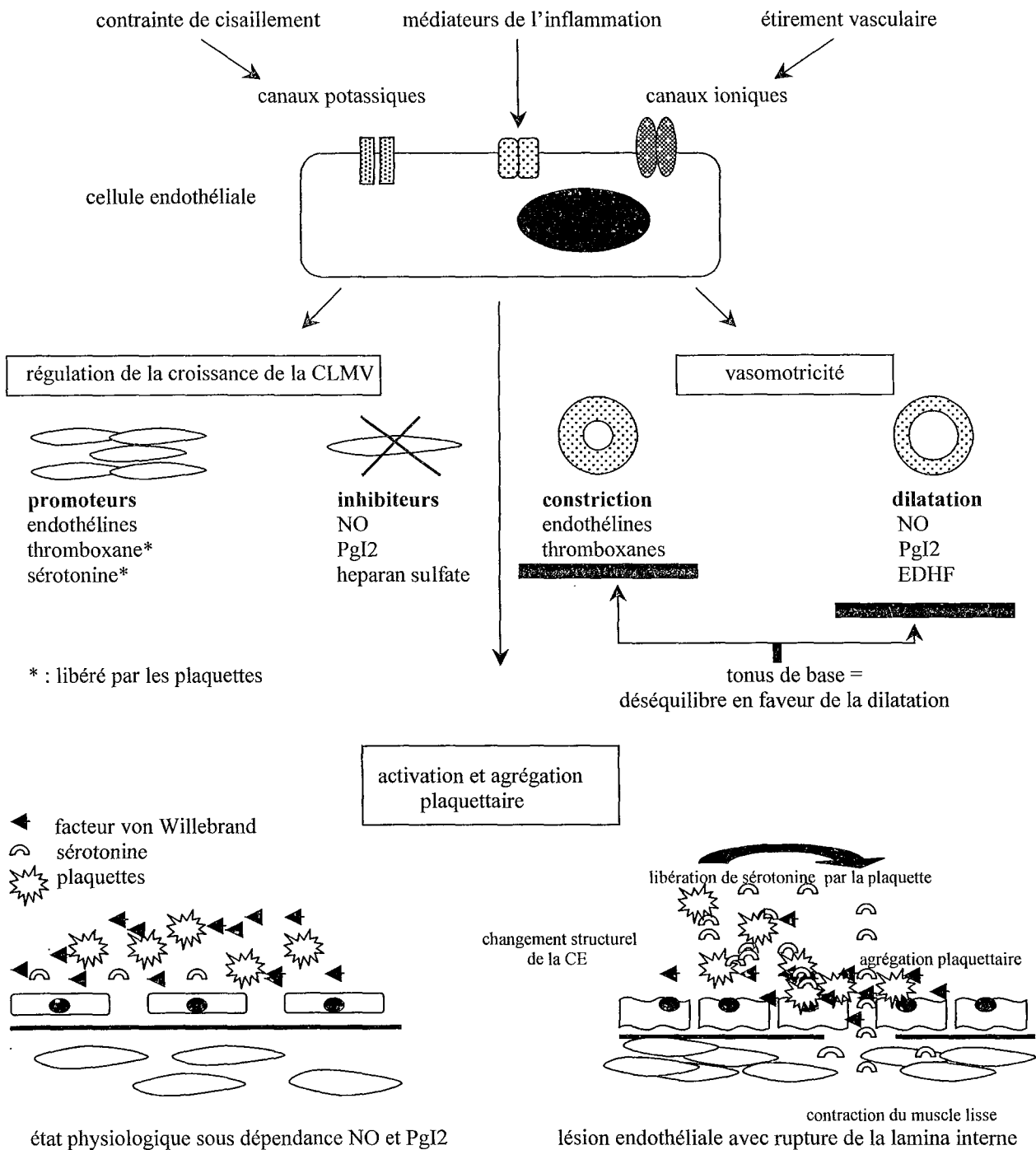
Trois mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer l'installation d'une HTAP à RVP élevée : la vasoconstriction, le remodelage vasculaire et la thrombose *in situ*.

Le dysfonctionnement endothélial explique ces trois processus, en partie, car la maladie responsable de l'HTAP à RVP élevée peut logiquement provoquer ces mécanismes physiopathologiques. Par contre, la forme primitive de l'HTAP est attribuée actuellement à un dysfonctionnement endothélial primaire.

Par ailleurs, le dysfonctionnement endothélial est favorisé par l'augmentation de la contrainte de cisaillement observée au cours des désordres circulatoires comme la tachycardie, l'augmentation du volume sanguin pulmonaire et la vasoconstriction pulmonaire. Mais le dérèglement de la fonction endothéliale s'observe également s'il existe une lésion vasculaire qui altère la structure de la CE.

En conséquence, les pathologies qui s'associent à des désordres circulatoires ou à des lésions vasculaires pulmonaires peuvent influencer le développement de l'HTAP liée à un dysfonctionnement endothélial primaire sans provoquer, à elle-seules, la maladie vasculaire. Cette dernière situation est celle rencontrée au cours de l'HPP.

La figure 3 présente le dysfonctionnement endothélial.



**Figure 3 :** . La CE perçoit les variations hémodynamiques et est sensible aux médiateurs de l'inflammation. En réponse à ces stimulus, elle libère des substances à la fois vasomotrices, régulatrices de la prolifération de la CMLV et de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire. Il en résulte un remodelage vasculaire. Une lésion vasculaire permet la prolifération de la CMLV et des thromboses sous l'influence d'un état prothrombotique.



## B. Etude histologique.

Sur le plan anatomique, le lit artériel pulmonaire comprend deux types de vaisseaux. Les artères élastiques constituent l'arbre artériel qui naît du tronc pulmonaire et se termine aux niveaux des artères pulmonaires de diamètre égale à un millimètre.<sup>83</sup> Elles représentent des conduits sanguins qui alimentent le lit artériel périphérique. Ce dernier est représenté par les artères musculaires pulmonaires puis les artérioles pulmonaires elles-mêmes musculaires. Ces vaisseaux sont les seuls à posséder une activité motrice efficace.<sup>27</sup> Les artérioles de calibre inférieur à cent micromètres perdent leur média et donnent naissance à des vaisseaux intra-acinaires : les artères pré-capillaires. Enfin naissent les capillaires pulmonaires.

Les modifications histologiques de l'HTAP à RVP élevée s'observent au niveau du lit artériel périphérique. Elles correspondent à la muscularisation des vaisseaux artériels, à la fibrose intimale plus ou moins associée à des lésions angiomatoides ou à une artérite nécrosante, et à l'installation d'une artériopathie de type pléxogénique ou microthrombotique.

### 1. La muscularisation du lit artériel périphérique.

La muscularisation du lit artériel est le premier phénomène histologique observé au cours du développement de la maladie vasculaire. Une couche musculaire se développe dans la paroi des artères pulmonaires non musculaires à l'état physiologique. Au niveau des artères déjà musculaires à l'état normal apparaît un épaississement de la média.

L'accroissement de la masse musculaire est liée à l'hypertrophie et à l'hyperplasie des CMLV déjà existantes mais aussi au développement de la matrice extracellulaire. Au niveau de cette dernière apparaît une surcharge en élastine et collagène.<sup>61</sup>

### 2. La néoformation intimale.

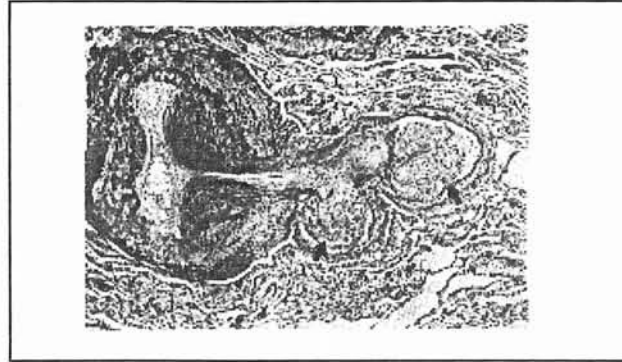
La néoformation intimale ou néointima correspond à la synthèse de nouveau matériel vasculaire sous l'intima, du côté luminale de la lamina élastique interne. On observe une migration des CMLV au sein de l'intima et le développement de la matrice extracellulaire. Il apparaît ainsi une fibroélastose.

En aval de la néointima, sont observées des lésions angiomatoides au niveau desquelles le vaisseau présente une paroi dilatée et amincie. La nécrose complète de certaines artères conduit à une fuite de protéines plasmatiques inflammatoires. Il en résulte une artérite nécrosante.

### 3. L'artériopathie pléxogénique.

L'artériopathie pléxogénique se définit par l'existence d'une hypertrophie de la média, d'une fibroélastose laminaire de l'intima et de lésions pléxiformes plus ou moins associées à des lésions angiomatoides, des lésions de nécrose fibrinoïde ou d'artérite nécrosante.<sup>83</sup>

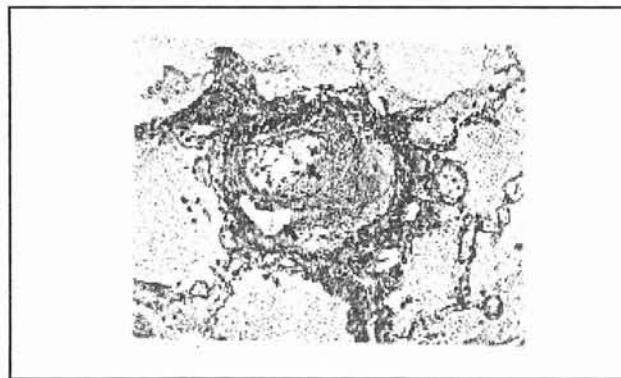
La présentation de la lésion pléxiforme en deux parties la rend facilement reconnaissable (figure 4) . D'une part, il existe une dilatation qui concerne l'ensemble formé par une petite artère pulmonaire fermée à son origine par l'artère mère. La paroi de la petite artère présente un aspect grêle prononcé : la lamina élastique interne a disparu et les CMLV sont inexistantes. D'autre part, à l'intérieur de la petite artère dilatée, on découvre un plexus constitué de canaux dont la lumière a un aspect de fente. La partie distale de cette lésion se draine dans un autre vaisseau dilaté à paroi amincie avant de se terminer dans un capillaire alvéolaire.<sup>73</sup>



**Figure 4 :** L'artère mère (à gauche) montre une hypertrophie de la média ainsi qu'une fibroélastose à l'origine de la branche artérielle. Cette branche (à droite) présente deux microanevrysmes (flèches) qui contiennent des lésions pléxiformes.<sup>37</sup>

#### 4. L'artériopathie thrombotique.

L'artériopathie thrombotique comprend une hypertrophie de la média, une fibrose excentrique ou concentrique non laminaire de l'intima et des lésions thrombotiques.<sup>83</sup>



**Figure 5 :** Une lésion thrombotique. L'artériole musculaire est obstruée par un thrombus recanalisé, montrant ainsi deux petites lumières (flèches).<sup>37</sup>

La lésion thrombotique peut se rencontrer au niveau des petites artères musculaires de diamètre inférieur à 500 micromètres (figure 5). Elle se caractérise par une fibrose intimale excentrique qui correspond à un thrombus intégré dans la paroi vasculaire. Un aspect concentrique non laminaire s'observe parfois, on lui donne le nom de « lésion en pelure d'oignons ».<sup>32</sup>

Ces différentes artériopathies, classiquement décrites dans l'HTAP primitive, ont toutes été rapportées au cours de l'HPP.<sup>22</sup> Cependant, au contraire de l'HTAP primitive, aucun cas de maladie veino-occlusive ne semble avoir été observée au cours de l'HPP.<sup>33</sup> Par ailleurs, la relation exacte entre ces artériopathies n'est pas établie. La meilleure connaissance de l'état protrombotique présent au cours de l'HTAP laisse supposer que ces artériopathies représentent les étapes d'une évolution obligatoire vers l'artériopathie thrombotique. Mais il reste possible qu'elles correspondent à une réponse vasculaire différente, plus ou moins alternative, à une agression identique ou non.<sup>32</sup>

### C. Etiologies.

#### 1. Classification étiologique d'Evian.

L'augmentation de la résistance vasculaire se rencontre dans toutes les formes évoluées de l'HTAP<sup>6, 80</sup> dont les différentes étiologies sont regroupées dans le tableau 1 :

- 
1. Hypertension artérielle pulmonaire.
    - Hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAP primitive)
      - sporadique
      - familiale
    - Hypertension artérielle pulmonaire associée à :
      - connectivites
      - shunts congénitaux gauche-droite
      - hypertension portale
      - infection par le VIH
      - prise d'anorexigènes, d'autres médicaments, de toxines, etc...
      - hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
  2. Hypertension veineuse pulmonaire des cardiopathies et valvulopathies gauches.
    - Cardiopathies et valvulopathies gauches.
    - Maladie veino-occlusive pulmonaire.
  3. Hypertension pulmonaire associée aux affections de l'appareil respiratoire ou à l'hypoxémie.
  4. Hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique chronique.
  5. Hypertension pulmonaire provoquée par une atteinte directe des vaisseaux pulmonaires :
    - Processus inflammatoire : schistosomiasis, sarcoïdose
    - Hémangiomatose capillaire pulmonaire.
- 

**Tableau 1 :** classification d'Evian concernant les différentes étiologies de l'HTAP adaptée d'après Chaouat.<sup>13</sup>

On peut ainsi définir plus précisément l'HPP par l'existence d'une hypertension pulmonaire (Papm  $\geq$  25 mm Hg au repos) avec Pcp normale ( $\leq$  15 mm Hg), RVP  $\geq$  120 dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup> et l'absence de causes reconnues pour se compliquer d'HTAP (2, 3, 4, 5 de la classification du symposium d'Evian) chez un patient porteur d'une HTP de quelque nature qu'elle soit.

## 2. La prédisposition génétique.

L'HTAP qui caractérise l'HPP est très proche de l'HTAP primitive tant sur le plan clinique, hémodynamique qu'histologique.<sup>49</sup> L'HPP est une forme apparentée de l'HTAP primitive.

L'installation de l'HTAP primitive, dans la forme familiale, est attribuée à une mutation génétique. Nichols et coll ont localisé le gène de l'HTAP primitive familiale sur le chromosome 2q31-32 qui appartient à la lignée germinale. Il n'existe pas d'hétérogénéité parmi les différentes familles atteintes. Ceci suggère qu'un seul gène dominant intervient pour tous les cas familiaux d'HTAP primitive. Cette mutation affecte le gène codant pour l'un des récepteurs du TGF- $\beta$  (transforming growth factor) : il s'agit de la mutation BMPR<sub>2</sub>. Son anomalie interrompt la régulation du remodelage vasculaire, de la vasoréactivité et de la coagulation locale.<sup>80</sup> Cette mutation génétique pourrait concerner les formes apparentées à l'HTAP primitive et donc l'HPP.<sup>34</sup> Mais d'autres mutations génétiques inconnues peuvent provoquer le développement de l'HTAP à RVP élevée chez un patient porteur d'une HTP. Cette prédisposition génétique est ce que l'on appelle une susceptibilité individuelle à développer une HPP.

Par ailleurs, on sait que l'existence d'un syndrome de Raynaud et la présence d'anticorps antinucléaires (AAN) sont des facteurs de risque de l'HTAP primitive. Parmi cette liste non exhaustive, on note également l'œstrogénothérapie, la splénectomie, les désordres thyroïdiens, la maladie de von Gierke (glycogénose de type Ia).<sup>34</sup> Ces facteurs favorisants sont également à étudier dans toutes les formes apparentées à l'HTAP primitive. Logiquement, ils peuvent concerner l'HPP.

#### D. Conclusion intermédiaire.

L'HPP est une artériopathie hypertensive pulmonaire qui s'installe au cours de l'évolution d'une HTP. Cette vasculopathie est secondaire à des phénomènes de vasoconstriction, d'angiogénèse et de thrombose *in situ*. Ces trois mécanismes physiopathologiques s'expliquent par l'action conjuguée d'un dysfonctionnement endothélial et d'une HTP. Ces trois processus conduisent à l'installation de lésions obstructives au niveau de lit artériel pulmonaire périphérique. Il en résulte une restriction du lit vasculaire distal qui explique l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et l'élévation de la pression artérielle pulmonaire par stase sanguine.

La faible prévalence de l'HPP observée dans la population porteuse d'une HTP laisse penser que la maladie s'installe sur un terrain génétique prédisposé. Auquel cas, il existerait un dysfonctionnement endothélial primaire. Cet argument est soutenu par le rapprochement de l'HTAP primitive (elle-même liée à une mutation génétique) et de l'HPP tant sur le plan clinique, hémodynamique qu'histologique. Cependant la présence de l'HTP reste nécessaire à l'installation de cette forme d'artériopathie primitive. Dès lors, l'HTP amplifierait le dysfonctionnement endothélial primaire pour permettre l'installation des lésions obstructives.

Par ailleurs, la CE perçoit les modifications hémodynamiques. De plus, elle est sensible aux médiateurs de l'inflammation ainsi qu'aux vasoconstricteurs humoraux. L'HTP peut donc influencer l'installation de la vasculopathie par l'intermédiaire de désordres circulatoires et de facteurs inflammatoires ou vasoactifs circulant au niveau du lit artériel pulmonaire.

Aussi, à travers la définition de l'HTP, sont précisés les désordres circulatoires capables d'agir sur le lit vasculaire pulmonaire. D'après l'étude du remodelage vasculaire, ces modifications hémodynamiques provoquent une hypertrophie de la média. Cette muscularisation artérielle augmente la réactivité vasculaire face aux stimuli que sont ces mêmes forces hémodynamiques. L'apparition d'une lésion vasculaire provoquée par l'installation de ce cercle vicieux est donc recherchée. Dès lors, l'augmentation de la force de cisaillement observée au cours de l'HTP provoquerait à elle seule une néoformation intimale et donc une HPP.

Une perturbation de l'immunité liée à l'HTP ou à la maladie responsable de l'HTP pourrait intervenir. Elle engendrerait le dysfonctionnement endothélial en créant une inflammation périvasculaire à l'origine de mutations génétiques.

Enfin, la présence d'un agent vasomoteur anormalement actif au niveau du lit artériel pulmonaire pourrait être liée à l'installation de l'HTP. Cette substance humorale favoriserait la contraction des vaisseaux devenus hyperréactifs face aux modifications hémodynamiques rencontrées au cours de l'HTP. Un environnement favorable à l'apparition d'une lésion vasculaire pourrait s'installer au niveau de la zone de remodelage stimulé par le dysfonctionnement endothélial d'origine génétique et les désordres circulatoires eux-mêmes majorés par la vasoconstriction provoquée par l'agent humoral.

## II. L'hypertension portale.

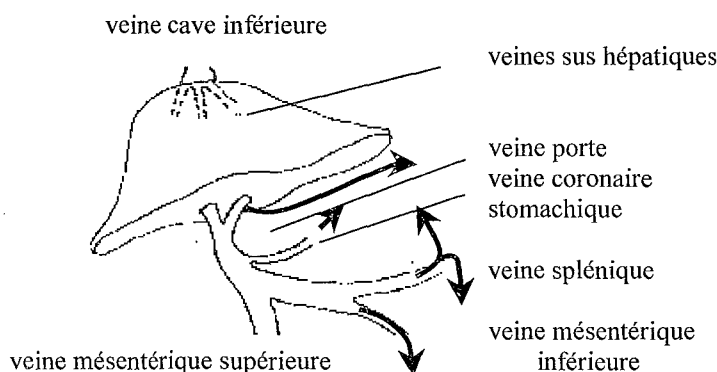
L'HTP se définit par un gradient de pression, mesuré entre la veine cave inférieure et la veine porte, excédant 5 mmHg ou par une pression portale supérieure à 10 mmHg.<sup>3</sup> Elle est liée à une augmentation de la résistance vasculaire au niveau de la circulation qui donne naissance à la veine porte, traverse le foie et rejoint les veines sus-hépatiques. De nombreuses pathologies provoquent une HTP. On les sépare en maladies hépatiques (HTP par bloc intrahépatique), et en maladies extrahépatiques (HTP par bloc infrahépatique [thrombose portale] ou par bloc suprahépatique).

L'HTP engendre des modifications circulatoires qui autorisent certaines substances d'origine portale à rejoindre directement le lit artériel pulmonaire sans subir le métabolisme hépatique. De plus, l'HTP s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin pulmonaire. Ces différentes conséquences semblent expliquer à elles seules l'association de l'HTP et de l'HTAP.<sup>64, 42</sup> A travers la revue de la littérature, nous avons voulu vérifier l'absence de lien entre la cause de l'HTP et l'HTAP. Aussi, développons-nous les mécanismes, reconnus, par lesquels l'HTP exerce une influence sur le lit vasculaire pulmonaire. Puis, les étiologies de l'HTP rencontrées au cours de l'HPP sont étudiées.

### A. Influence de l'hypertension portale sur le lit artériel pulmonaire.

Le lit portal est un système circulatoire monté en série avec le système vasculaire intra-hépatique : l'ensemble forme la circulation splanchnique. Le sang contenu dans le circuit splanchnique est d'origine double. Il est composé par le sang provenant du lit portal c'est à dire le sang veineux des organes gastrointestinaux. A celui-ci s'ajoute le sang des vaisseaux intra-hépatiques alimentés par la veine porte et l'artère hépatique.

Lorsque la pression portale augmente excessivement, un circuit sanguin se développe pour diminuer cette hyperpression. Il s'agit de la circulation portosystémique extra-hépatique. La figure 6 présente le circuit splanchnique et la circulation portocave extra-hépatique.



**Figure 6 :** Les veines splénique, mésentérique inférieure et mésentérique supérieure confluent et donnent naissance à la veine porte. En présence d'une HTP, la circulation sanguine portale s'oriente vers les anastomoses portocaves, elle devient hépatofuge (flèches) : de haut en bas, il y a reperméabilisation de la veine ombilicale, la veine coronaire stomacale nourrit les varices oesophagiennes, la veine splénique alimente la veine courte gastrique qui donne les varices gastriques, la veine splénique se relie à la veine rénale gauche et la veine mésentérique inférieure s'anastomose aux veines hémorroïdaires inférieures.<sup>15</sup>

Ce circuit portocave, parallèle au circuit splanchnique, agit en dérivant un certain volume sanguin directement vers le cœur droit. En conséquence, une partie du sang portal se trouve détourné du métabolisme hépatique : il y a shunt hépatique. Cependant, en dépit du développement de ce circuit collatéral, l'HTP se maintient car une rétention hydrosodée s'installe. L'augmentation du volume plasmatique qui en résulte est à l'origine d'une majoration du débit sanguin et en particulier, du débit pulmonaire.

### 1. Le shunt hépatique.

L'absence de clairance hépatique permet aux substances transportées par le sang splanchnique d'atteindre le circuit vasculaire pulmonaire à l'état non métabolisé. Des facteurs humoraux d'origine portale peuvent alors provoquer une augmentation de la RVP grâce à leur action chronique sur le lit vasculaire pulmonaire.

#### Une substance d'origine portale.

Senior et coll. ont rapporté six cas d'HPP dans une série de onze patients porteurs d'une HTP traitée par shunt portosystémique (extrahépatique) chirurgical.<sup>74</sup> Dès lors, la dérivation chirurgicale a été considérée comme un facteur favorisant l'HPP. Par analogie, les anastomoses portocaves extrahépatiques (anatomiques) ont été incriminées dans la pathogénie de l'HPP. Ces anastomoses, anatomiques ou chirurgicales, permettraient à des thrombus sanguins d'origine portale d'atteindre la circulation pulmonaire.<sup>74, 64</sup> Mais, cette théorie thromboembolique n'est pas retenue. En effet, les lésions thrombotiques décrites au niveau des petites artères pulmonaires sont liées à l'état prothrombotique secondaire à l'HTAP.<sup>41, 32</sup>

Par contre, une substance sécrétée par un organe abdominal qui devrait être métabolisée par le foie, peut atteindre directement le lit artériel pulmonaire grâce à la dérivation portocave (anatomique ou chirurgicale).<sup>47, 64</sup> L'organe sécréteur peut être le pancréas, la rate, l'estomac ou l'intestin. La substance sécrétée peut être protectrice de la circulation pulmonaire. Non activée par le métabolisme hépatique, elle ne joue plus son rôle protecteur. Ou, au contraire, cette substance peut être toxique pour le lit artériel pulmonaire. Non filtrée par le foie, elle entraîne une vasoconstriction, une inflammation ou une perturbation de l'angiogénèse ou de la coagulation locale.<sup>33</sup>

#### Son action sur le lit pulmonaire est chronique.

Hadengue et coll. ont étudié une cohorte de 26 patients présentant une HPP. Parmi eux, 10 étaient porteurs d'une anastomose portocave chirurgicale.

Aucune différence significative concernant l'index cardiaque IC, la P<sub>apm</sub> et la RVP n'a été retrouvée dans le groupe de patients porteurs d'un shunt chirurgical par rapport au groupe restant. [ L'index cardiaque est le débit cardiaque exprimé par unité de surface corporelle (en l/min/m<sup>2</sup>)] Pour Hadengue et coll., le traitement chirurgical ne semble donc pas favoriser le développement de l'HPP.<sup>30</sup>

De façon inattendue, l'intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et celui de l'HTAP a été significativement plus long chez les patients porteurs d'une anastomose portocave chirurgicale par rapport au groupe restant. Il ne faut pas en conclure que l'anastomose chirurgicale retarde l'installation de l'HPP. Par contre, le shunt chirurgical maintient en vie plus longtemps le patient théoriquement voué à une mort rapide en raison de son risque majeur de récurrence hémorragique. Le lit vasculaire pulmonaire est alors exposé plus longtemps à un facteur humoral d'origine portale.<sup>30</sup> L'action chronique de cette substance accroît le risque de développer une HPP. Cette théorie explique alors le nombre important de cas d'HTP traitée par shunt chirurgical dans la cohorte de patients étudiée.

*Son action ne provoque pas obligatoirement une HTAP.*

Grâce à la circulation portocave extrahépatique (anatomique), de nombreuses substances évitent le filtre hépatique mais toutes ne provoquent pas une HTAP. Leurs actions différentes expliquent, en partie, les divers profils hémodynamiques rencontrés au cours de l'HTP. Ainsi, en dehors de l'HPP, les désordres vasculaires décrits au cours de l'HTP sont l'état hyperkinétique et le syndrome hépatopulmonaire (SHP).<sup>33,48</sup>

Le syndrome hyperkinétique est une altération hémodynamique généralisée. Il se caractérise par une vasodilatation artérielle (baisse de la résistance vasculaire systémique) au niveau musculaire, cutané mais aussi rénal, pulmonaire et peut être cérébral. Il s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque.<sup>48</sup> La dilatation vasculaire pulmonaire rencontrée dans l'hypercinésie circulatoire semble être une forme fruste du SHP.

Le SHP est lui-même défini par des dilatations précapillaires et capillaires pulmonaires à l'origine d'une hypoxémie artérielle franche : la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 70 mmHg ou le gradient alvéolo-artériel P(A-a)O<sub>2</sub> est supérieur à 20 mm Hg.

[La PAO<sub>2</sub> est la pression alvéolaire en oxygène. Cette dernière s'obtient par le calcul :

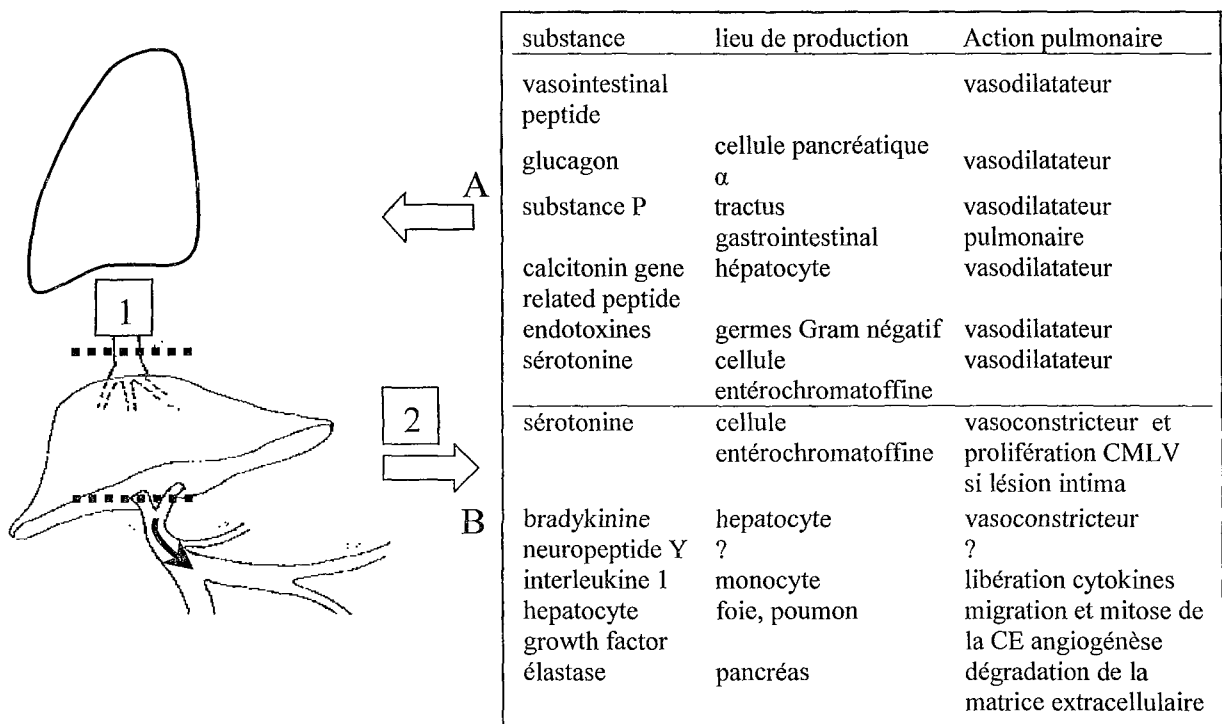
$$PAO_2 = (FiO_2 \times [\text{Pression atmosphérique} - 47]) - (1,25 \times PaCO_2)$$

où FiO<sub>2</sub> est la fraction inspirée de l'oxygène.]

Ces dilatations vasculaires intrapulmonaires peuvent être discrètes ou diffuses. Le SHP est donc l'opposé de l'HPP qui représente une obstruction des artères musculaires et artérioles pulmonaires.<sup>33</sup> Pourtant, l'hypercinésie circulatoire est présente dans le profil hémodynamique de certains patients porteurs d'une HPP.<sup>40</sup>

La figure 7 schématise le shunt hépatique et dresse la liste non exhaustive des substances incriminées dans les divers désordres vasculaires rencontrés au cours de l'HTP :





**Figure 7:** La cirrhose et l'HTP détournent le sang veineux hépatique de la veine cave inférieure et donc du lit vasculaire pulmonaire (1). Elles pourraient par l'intermédiaire de la circulation devenue hépatofuge (flèche), autoriser certaines substances, normalement métabolisées par le foie, à rejoindre le lit artériel pulmonaire en évitant l'étape hépatique (2). Certaines de ces substances (A) permettraient une dilatation artérielle pulmonaire s'intégrant dans le syndrome d'hypercinésie circulatoire ou le SHP, d'autres (B) amèneraient au remodelage vasculaire caractéristique de l'HPP. <sup>41, 33, 55</sup>

## 2. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire.

Au cours de l'HTP, l'installation d'une rétention hydrosodée entraîne une augmentation du débit sanguin pulmonaire. Cette hyperdébit pulmonaire varie en fonction de la sévérité de l'HTP. Cependant, le remodelage vasculaire qui s'installe face à cette modification hémodynamique semble être identique quelle que soit l'importance du débit pulmonaire.

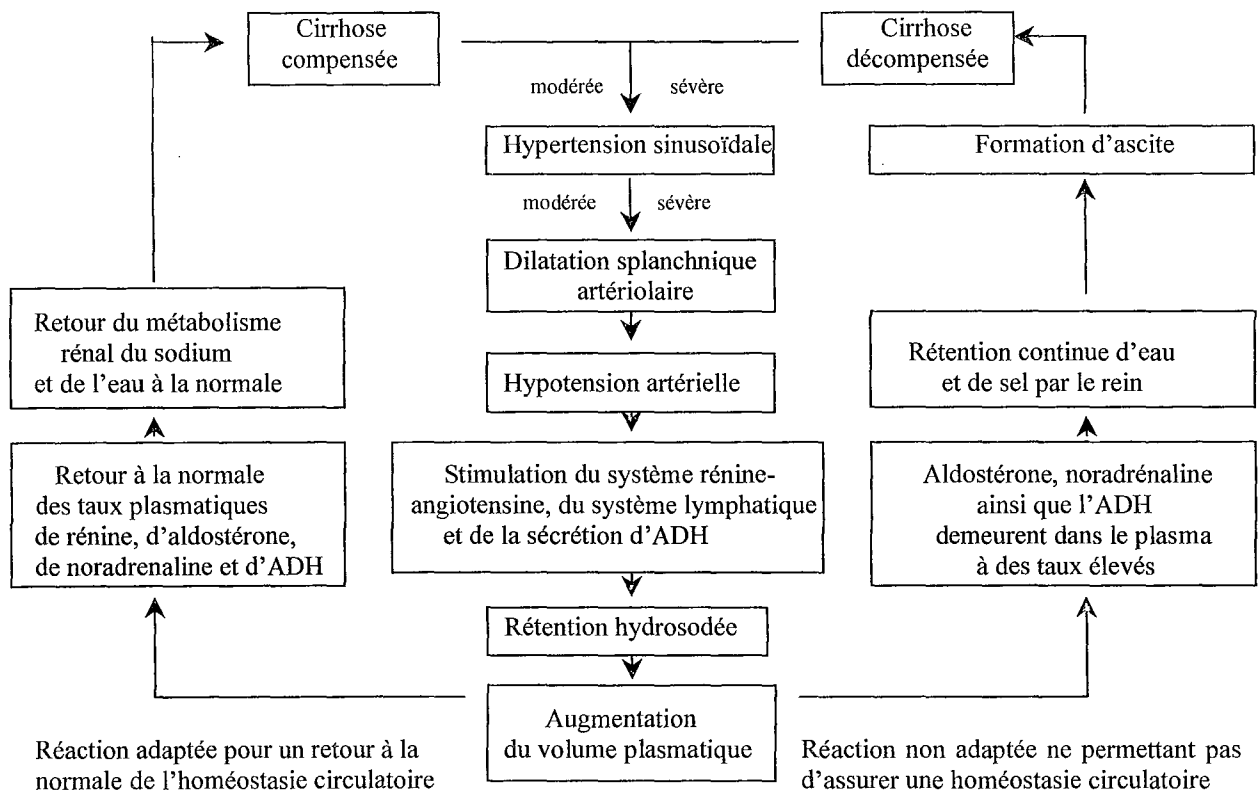
### a. Les mécanismes de l'augmentation du débit pulmonaire.

En dehors de la rétention hydrosodée, d'autres perturbations hémodynamiques liées à l'HTP interviennent pour majorer le débit pulmonaire.

La rétention hydrosodée au cours de la cirrhose hépatique.

Trois théories se confrontent pour expliquer la rétention hydrosodée au cours de la cirrhose :

- la théorie classique du sous remplissage : l'hypertension sinusoïdale s'associe à des anomalies de la circulation lymphatique pour provoquer une ascite. L'épanchement péritonéal entraîne une hypovolémie circulante. Les systèmes régulateurs rénaux de la pression artérielle sont stimulés ce qui entraîne une rétention hydrosodée.
- l'hypothèse du trop plein : la maladie du foie provoque une rétention rénale primaire de l'eau et du sodium à l'origine d'une expansion du volume plasmatique. Cette dernière s'associe à l'hypertension sinusoïdale pour donner l'ascite.
- la théorie de la vasodilatation artériolaire périphérique fait appel au syndrome hyperkinétique (se référer à la figure 8).<sup>4</sup>



**Figure 8** : La théorie de la vasodilatation artériolaire périphérique. Une cirrhose qui n'a pas présenté de complications à type d'insuffisance hépatique ou d'HTP est désignée par le terme de cirrhose compensée. A l'inverse, une cirrhose qui donne ou a donné lieu à une ou aux deux complications, est désignée sous le nom de cirrhose décompensée.<sup>23</sup> La cirrhose hépatique s'accompagne d'une hypotension artérielle qui est compensée par une rétention hydrosodée. Si la cirrhose est compensée, la stabilisation de la tension artérielle entraîne l'arrêt de la rétention hydrosodée. Si la cirrhose est décompensée, la rétention hydrosodée se maintient.<sup>4</sup>

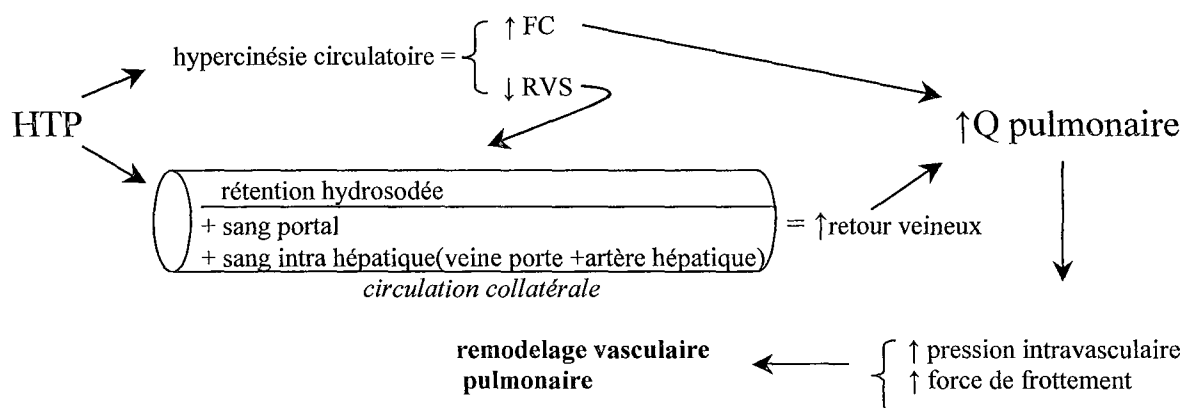
Les mécanismes de l'augmentation du débit pulmonaire.

Quelque soit la théorie retenue pour expliquer la rétention hydrosodée, l'augmentation du volume sanguin circulant explique l'hyperdébit pulmonaire. Par contre, seule la théorie de la vasodilatation artériolaire périphérique s'accompagne d'une tachycardie. Cette dernière majore l'état d'hyperdébit pulmonaire.

Trois situations peuvent donc provoquer une augmentation du débit pulmonaire :

- la cirrhose compensée : la rétention hydrosodée augmente le retour veineux légèrement. Cette situation ne concerne pas la thrombose portale.
- la cirrhose décompensée par une HTP: l'augmentation du débit pulmonaire est identique (elle est légère) mais il y a shunt hépatique. Cette situation concerne la thrombose portale.
- la cirrhose compliquée par une HTP et par un syndrome hyperkinétique : l'élévation du débit pulmonaire se majore car apparaît une tachycardie. La thrombose portale s'associe également à l'hypercinésie circulatoire.<sup>46</sup> En conséquence, l'HTP par bloc infrahépatique peut également présenter une élévation du débit pulmonaire modérée.

La figure 9 schématise les mécanismes de l'augmentation du débit pulmonaire au cours de l'HTP par bloc intra-hépatique.



**Figure 9 :** Une rétention hydrosodée liée à la cirrhose hépatique s'associe au sang portal dévié par la circulation portocave pour augmenter le retour veineux. Ce dernier, accompagné par l'augmentation de la fréquence cardiaque, majore le débit pulmonaire. En conséquence, la pression intravasculaire augmente. L'élévation de la fréquence cardiaque provoque une augmentation des forces de frottement. L'hyperdébit pulmonaire peut donc provoquer un remodelage vasculaire. FC=fréquence cardiaque, RVS résistance vasculaire systémique

Quelle est la réponse vasculaire pulmonaire face à cette augmentation du débit sanguin pulmonaire ?

b. Remodelage vasculaire face à l'hyper débit pulmonaire.

Matsubara et coll. ont observé les prélèvements vasculaires pulmonaires et portaux, réalisés à partir de 94 autopsies d'adultes porteurs d'une maladie hépatique sévère (cirrhose hépatique pour 88%). Aucun patient n'a présenté de symptôme d'hypertension pulmonaire de son vivant. Pourtant, le remodelage vasculaire observé au niveau des artères pulmonaires prouvent qu'ils étaient tous dans un état subclinique d'hypertension pulmonaire.

En effet, l'épaisseur de la paroi des petites artères pulmonaires était significativement plus importante dans un sous-groupe de 21 patients (obtenus à partir du groupe total de 94 patients cirrhotiques) par rapport au groupe contrôle (n=19). De même, le ratio épaisseur de la média / rayon anatomique, calculé pour ces artères, était significativement plus élevé dans le groupe cirrhose par rapport au groupe témoin.<sup>52</sup>

Par ailleurs, la maladie hépatique sévère s'accompagne toujours d'une rétention hydrosodée. Par contre, la présence de l'HTP et de l'hypercinésie circulatoire est inconstante au cours de la maladie hépatique sévère. L'agression vasculaire pulmonaire correspondait donc, au minimum, à une augmentation du volume sanguin circulant.

*En conséquence*, la réponse vasculaire face à la rétention hydrosodée liée à la cirrhose hépatique compensée est une hypertrophie de la média.

Les autres modifications histologiques observées sont récapitulées dans le tableau 2 :

	Veine porte (% de l'effectif total)	Artère pulmonaire musculaire (% de l'effectif total)	Atteinte mixte (% de l'effectif total)
Dilatation vasculaire	88,3	31,9	
Epaississement vasculaire	58,5	30,9	30,9 (S)
Thrombus sanguin	22,3	10,6	4,3 (NS)

**Tableau 2** : Les modifications structurales observées au niveau des artères musculaires pulmonaires et de la veine porte intra-hépatique dans le groupe de 94 patients sont présentées. Dans 30,9% de cas, l'hypertrophie de la média des artères musculaires est associée à un épaissement pariétal de la veine porte intra-hépatique. L'association est statistiquement significative par rapport au groupe témoin. Différence NS = non significative S = significative<sup>52</sup>

Dans les 30,9% de cas associant une hypertrophie de la média des artères musculaires et un épaissement pariétal de la veine porte intra-hépatique., l'agression présente au niveau du lit vasculaire pulmonaire se retrouvait également au niveau du lit portal. Or, une hypercinésie circulatoire (qui augmente le débit portal) s'observe chez 30 à 50% des patients porteurs d'une HTP.<sup>33</sup> On peut donc supposer que dans ces 30,9% de cas, l'hypertrophie de la média observée au niveau des artères pulmonaires est secondaire à l'élévation plus importante de débit pulmonaire liée à l'état hyperkinétique. De plus, l'état hyperkinétique se développe s'il existe une circulation portocave qui autorise le shunt hépatique.

*En conséquence*, la réponse vasculaire pulmonaire face à l'augmentation du débit sanguin lié à un état hyperkinétique et face à l'action d'une substance portale non métabolisée par le foie est une hypertrophie de la média. Par contre, la réponse vasculaire face à l'action isolée d'une substance non métabolisée par le foie ne peut pas être étudiée par cette seule étude.

En conclusion, la rétention hydrosodée observée au cours de la cirrhose hépatique compensée provoque une hypertrophie de la média des petites artères pulmonaires. Celle-ci s'observe également au cours de la cirrhose décompensée par une HTP qu'il existe une hypercinésie circulatoire ou non.

### 3. Conséquences sur l'installation de l'hypertension portopulmonaire.

Matsubara et coll. ont observé de rares cas d'artériopathie pléxogénique.<sup>52</sup> Dans ces cas précis d'HPP, un facteur supplémentaire est intervenu pour donner une lésion vasculaire.

Ce facteur peut être le dysfonctionnement endothélial primaire.

Il peut également correspondre à une nouvelle exacerbation du débit pulmonaire déjà augmenté en raison de la rétention hydrosodée. Cette augmentation supplémentaire du débit pulmonaire s'installerait en raison de l'apparition d'un état hyperkinétique chez un patient porteur d'une cirrhose compliquée par une HTP. L'élévation majeure du débit pulmonaire pourrait initier une lésion vasculaire en s'associant à l'action des substances d'origine portale non métabolisées par le foie. L'importance de l'hypertrophie de la média engendrée par les modifications hémodynamiques (rétention hydrosodée, état hyperkinétique et vasoconstriction) provoquerait une hyperréactivité majeure face à ces mêmes désordres circulatoires. Un cercle vicieux s'installerait capable de provoquer une lésion vasculaire.<sup>5</sup>

En effet, Botney et coll. ont prouvé que le modèle de remodelage vasculaire par hypertrophie isolée de la média pouvait être converti en modèle de remodelage par néointima en augmentant le débit pulmonaire. Ainsi, chez le rat, on obtient classiquement, le modèle de remodelage par hypertrophie de la média en utilisant la monocrotaline. Dans ce modèle expérimental, les lésions de l'intima ne se développent pas au niveau du lit artériel pulmonaire alors que ce type de remodelage existe au niveau du lit artériel systémique : le faible débit pulmonaire « protégerait » les petites artères pulmonaires. Cependant, si on couple l'utilisation de monocrotaline à une augmentation du débit pulmonaire par pneumectomie controlatérale, on observe une néoformation intimale. Les modifications histologiques sont les mêmes quelque soit la séquence des événements : pneumectomie-monocrotaline ou monocrotaline-pneumectomie. Selon Botney et coll, dans un premier temps, l'augmentation chronique du débit pulmonaire entraîne une hypertrophie de la média. Il en résulte une baisse de la compliance vasculaire (rapport entre le volume sanguin et la pression intravasculaire). Les forces de cisaillement sont alors augmentées au niveau du remodelage. Le statut hémodynamique est suffisamment altéré pour permettre le développement d'une lésion vasculaire.<sup>6</sup>

Cependant, cette théorie appliquée à l'HPP dénie la prédisposition génétique. De plus, elle est peu compatible avec la faible prévalence de l'HPP dans la population porteuse d'une cirrhose hépatique décompensée alors que le développement de la circulation portocave y est classique et l'état hyperkinétique fréquent. Par contre, cette théorie expliquerait la forte prévalence de l'HPP au cours de la maladie hépatique sévère nécessitant une transplantation hépatique. En effet, au cours de la maladie hépatique sévère, la rétention hydrosodée est plus marquée et l'hypercinésie circulatoire est plus fréquente.<sup>46</sup>

#### 4. Conclusion intermédiaire.

Au cours de l'HTP, la circulation portocave extrahépatique permet aux substances d'origine portale d'atteindre directement le lit vasculaire pulmonaire en évitant le filtre hépatique.

Certaines de ces substances ont alors une action constrictive sur les artères pulmonaires musculaires. Suite à cette vasoconstriction, les forces de frottement sont renforcées localement et l'angiogénèse stimulée. Ces facteurs humoraux sont aidés dans leur action par la rétention hydrosodée observée au cours de la cirrhose décompensée. En effet, l'expansion du volume sanguin majore également les forces de frottement. De cette action double résulte une hypertrophie de la média des petites artères pulmonaires.

D'autres substances sont médiatrices de l'inflammation. Elles provoquent une inflammation au niveau de la zone de remodelage et favorisent le dysfonctionnement endothélial.

D'autres encore régulent le remodelage vasculaire à travers la croissance cellulaire, la mort cellulaire, la migration cellulaire et la production-dégradation de la matrice extracellulaire. Chacun de ces processus peut être favorisé isolément.

Selon Blaise et coll., l'hyperréactivité vasculaire engendrée par cette hypertrophie de la média pourrait provoquer une lésion vasculaire face à l'action persistante de ces substances vasoactives et l'effet d'une nouvelle augmentation du débit pulmonaire provoquée par l'installation d'une hypercinésie circulatoire. Une HPP se développerait en raison d'une contrainte de cisaillement intense. La forte prévalence de l'HPP au cours de la cirrhose hépatique sévère nécessitant une transplantation hépatique est un argument pour cette théorie.

Cependant, l'implication d'une prédisposition génétique ne doit pas être écartée. En effet, l'HTAP peut s'associer à une cirrhose hépatique compensée. Ceci laisse supposer que l'hypertrophie de la média liée à la rétention hydrosodée est suffisante chez certains patients pour provoquer une HPP en s'associant au dérèglement génétique qui affecte l'angiogénèse, le tonus vasculaire et la coagulation locale.

Il est probable que l'ensemble de ces facteurs (d'une part, l'augmentation de la contrainte de cisaillement par expansion volumique, tachycardie et vasoconstriction et d'autre part, la prédisposition génétique) crée un environnement favorable à la lésion vasculaire. Cependant, l'action de ces différents facteurs incriminés n'est pas formellement prouvée. Pour cette raison, l'HTP n'est pas considérée comme un facteur de risque mais comme une condition associée (très probable) à l'HTAP primitive.<sup>34</sup>

Une autre hypothèse est que la cause de l'HTP favorise le développement de l'HPP.

L'étiologie de l'HTP pourrait provoquer une mutation génétique dérégulant la fonction endothéliale. Ce défaut génétique serait provoqué par la présence d'une inflammation périvasculaire pulmonaire. Une forte prévalence de maladies inflammatoires est donc recherchée dans les étiologies de l'HTP au cours de l'HPP. La maladie responsable de l'HTP peut encore léser de façon concomitante l'endothélium pulmonaire et le parenchyme hépatique. Une toxicité vasculaire pulmonaire présentée par l'agent responsable de l'HTP est à étudier. Par ailleurs, l'insuffisance hépatique sévère liée aux shunts portosystémiques intrahépatiques peut autoriser l'action d'une substance toxique pour le lit vasculaire pulmonaire. Ce facteur humoral serait drainé vers le foie par l'artère hépatique ou sécrété par le foie cirrhotique. L'implication du processus cirrhotique dans l'installation de l'artériopathie pulmonaire est abordée.

## B. Influence de l'agent responsable de l'hypertension portale sur le lit artériel pulmonaire.

L'HTP dans toutes ses formes s'associe à l'HTAP. Les observations illustrant l'HPP concernent pour une grande majorité une HTP par bloc intra-hépatique. Cependant, l'association d'une HTAP à une thrombose portale et celle d'une HTAP à un syndrome de Budd Chiari sont rapportées.<sup>67</sup> Il semble donc que l'HTP soit le facteur influençant l'artériopathie pulmonaire et non la maladie hépatique.<sup>64, 33</sup>

Par ailleurs, la diversité des hépatopathies rencontrées au cours de l'HPP suggère que l'agent responsable de la maladie hépatique n'est pas un facteur impliqué dans l'apparition de la vasculopathie.<sup>42</sup>

Pourtant, la revue de la littérature a permis de souligner deux associations particulières : l'association d'une HTAP et d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ainsi que l'association d'une HTAP et d'une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). Dans ces deux cas, la maladie responsable de l'HTP influence directement l'installation de l'HTAP.

### 1. Revue de la littérature.

La bibliographie, collectée par Medline, regroupe 93 publications internationales éditées entre 1951 et 2002.

La population totale compte 168 patients dont 22 enfants (âge inférieur à 18 ans). Elle comporte 94 patients de genre féminin et 74 patients de genre masculin, le sex ratio femme/homme est de 1,3 / 1. L'âge au moment du diagnostic de l'HPP est en moyenne de 41 ± 18 ans. L'âge le plus jeune est de 2,5 ans et l'âge le plus élevé est de 76 ans.

Les différentes étiologies de l'HTP, décrites au cours de l'HPP, sont rassemblées dans deux tableaux : le tableau 3 concerne l'HTP par bloc infra-hépatique et le tableau 4, l'HTP par bloc intra-hépatique.

Etiologie de la thrombose portale	Nombre de cas
Malformation congénitale ou acquise de la veine porte	13 (dont 6 associées à une HNR)
Thrombus sanguin	4 (dont 1 associé à une malformation de la veine porte)
Non précisée	1
TOTAL	18

HNR= hyperplasie nodulaire régénérative

**Tableau 3 :** Etiologies des HTP par bloc infra-hépatique dans l'HPP. Une seule observation rapporte l'existence d'une thrombose portale d'origine sanguine associée à un état d'hypercoagulabilité : il s'agit d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (présence d'anticorps anti-cardiolipides) secondaire à un lupus érythémateux disséminé. La maladie vasculaire pulmonaire a pour support histologique une artérite thrombotique.<sup>17</sup>

Nature de la maladie hépatique	Nombre	Origine de la cirrhose hépatique	Nombre
Cirrhose hépatique : dont 6 associées à une thrombose portale	100	éthylisme chronique	42
		virale (VHB, VHC)	10
		virale et OH	4
		virale non précisée	3
		malformation des voies biliaires extra-hépatiques	8
		malformation des voies biliaires extra-hépatiques et Sd Budd Chiari	1
		hémosidérose	1
		indéterminée	27
		processus autoimmun	4
Cirrhose hépatique + HCC	6		
Cirrhose hépatique + HCA	6		
Cirrhose hépatique + HCAA	3		
Cirrhose biliaire primitive	6		
HCA	1		
HCAA	3		
Hépatopathie évolutive	1		
Sarcoïdose	2		
Erythroïdose extramédullaire	2		
Glycogénose hépatique	2	dont 1 associée à une hyperplasie nodulaire régénérative	
Fibrose portale non cirrhotique	3		
Fibrose hépatique congénitale	2		
Tumeur hépatocellulaire bénigne du foie	13	dont 11 HNR et 2 HNF dont 6 associées à une hypoplasie de la veine porte	
TOTAL	150		

HCC=hépatocarcinome, OH=éthylisme, HCA=hépatite chronique active, HCAA= hépatite chronique active auto-immune, HNR= hyperplasie nodulaire régénérative, HNF = hyperplasie nodulaire focale.

**Tableau 4 :** Etiologies des HTP par bloc intra-hépatique dans l'HPP. La maladie cirrhotique est la plus fréquente des causes de l'HTP (liée dans 42% des cas à un éthylisme chronique, dans 17% des cas à une infection virale) mais des hépatopathies non cirrhotiques sont rapportées. Des désordres auto-immuns sont rencontrés dans 9,5% des cas d'HPP : ils concernent la CBP, l'HCAA et la sarcoïdose. Toutes sont des affections chroniques.

La CBP et l'HNR peuvent s'associer à une HTAP sans preuve évidente de l'existence d'une HTP. Il semble donc que leur action sur le lit vasculaire pulmonaire soit directe.

## 2. La cirrhose biliaire primitive.

Trois observations rapportent l'association d'une cirrhose biliaire primitive (prouvée par histologie) et d'une HTAP inexpliquée. Dans ces différents cas, le diagnostic de l'HTP n'a pas été posé par l'échodoppler hépatique.<sup>45, 50, 87</sup> De plus, l'exploration hémodynamique splanchnique a été réalisée chez le patient dont Yoshida et coll. rapporte l'observation : le gradient entre la pression veineuse hépatique bloquée et la pression mesurée dans la veine cave inférieure était normal. Mais ce gradient sous-estime la pression portale.<sup>87</sup>

Par ailleurs, chez les patients dont l'observation est rapportée respectivement par l'équipe de Larrey et celle de Mansour, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a été retrouvée. L'augmentation de l'angiotensine II qui en résulte pourrait participer à l'installation de l'HTAP à RVP élevée par vasoconstriction. En effet, la perfusion d'angiotensine a déjà permis l'installation d'une HTAP chez certains patients cirrhotiques.<sup>45,50</sup>



Il semble donc que la CBP ait une influence vasoconstrictrice sur le lit artériel pulmonaire indépendamment de l'HTP. Elle agirait par l'intermédiaire du SRAA pour influencer directement le développement d'une maladie vasculaire hypertensive pulmonaire. La question est celle de la classification de cette association particulière : est-elle à inclure dans la liste des étiologies de l'HTP au cours de l'HPP ou cette hépatopathie est-elle à considérer comme une condition associée à l'HTAP primitive?

### 3. L'hyperplasie nodulaire régénérative.

L'HNR peut se développer dans le cadre d'une HTP infra-hépatique mais elle peut aussi s'installer spontanément. Elle provoque alors une HTP intra-hépatique.

La pathogénie de l'HNR confronte essentiellement deux théories.<sup>14</sup>

La première hypothèse présente l'HNR comme une réponse tissulaire à une ischémie hépatique provoquée par un trouble de la circulation infrahépatique ou supra-hépatique. L'atrophie des aires parenchymateuses hépatiques mal perfusées s'associerait alors à une hypertrophie compensatrice des aires bien perfusées. Dans ces dernières naîtraient de multiples nodules hépatiques qui amèneraient à la description anatomique de l'HNR. Mais les travaux de Kibria et coll. ne soutiennent pas cette hypothèse. En effet, l'obstruction mécanique de la veine porte réalisée sur 23 rats n'a permis le développement d'une HNR ou d'une HTAP chez aucuns spécimens. Pourtant, il existait une HTP soutenue (existence de varices oesophagiennes).<sup>36</sup>

Selon la seconde théorie, l'HNR est le résultat d'un processus hyperplasique (hépatique) primitif à l'image de la pathologie glandulaire affectant la thyroïde ou la prostate.

Quelle que soit la théorie retenue pour le développement de l'HNR, les nodules hépatiques pourraient sécréter *de novo* une substance toxique pour la circulation pulmonaire.<sup>14, 64</sup> Ainsi, sur une série de 24 cas d'HNR rapportée par Colina et coll., 5 observations décrivent l'association de cette hépatopathie à une HTAP inexplicée. Sur les 24 cas totaux, seulement 9 patients présentaient une HTP clinique mais les auteurs ne précisent pas si les 5 cas d'HNR associée à une HTAP présentaient une HTP.

Par ailleurs, la revue de la littérature a relevé 6 observations concernant une HNR d'installation spontanée : l'HTP se manifeste cliniquement et mène au diagnostic de l'HNR. Puis, l'HTP se complique d'une HTAP inexplicée.<sup>68, 47, 2</sup> De plus, 6 autres observations rapportent l'association d'une hypoplasie de la veine porte et d'une HTAP inexplicée. Toutes se compliquent d'une HTP clinique. Le diagnostic de l'HNR est posé sur les données de l'autopsie<sup>77, 8, 43, 88, 59</sup> sauf pour une observation. Pour cette dernière, le diagnostic est posé à la ponction biopsie hépatique.<sup>84</sup> Toutes ces observations (n=12) illustrant l'association d'une HNR et d'une HTAP confirment l'existence concomitante d'une HTP.

En conclusion, de nombreuses observations de la littérature rapportent l'association d'une HNR et d'une HTAP. De plus, selon l'étude de Colina et coll, la prévalence de l'HTAP est élevée dans la population porteuse d'une HNR. Il est donc possible que l'HNR ait une action directe sur le lit vasculaire.

Cependant, l'HNR est une pathologie rare qui éveille l'intérêt scientifique. Ceci expliquerait qu'elle soit particulièrement décrite dans la littérature. De plus, toutes les observations rapportées retrouvent une HTP associée à l'HNR. L'impact direct de l'HNR n'est donc pas argumenté pas la revue de la littérature. L'HNR semble donc intervenir par le biais de l'HTP à laquelle elle s'associe.

#### 4. La cirrhose hépatique.

Par analogie à la CBP, la cirrhose hépatique pourrait avoir une action directe sur le lit artériel pulmonaire. Ceci expliquerait sa forte incidence au cours de l'HPP. Mais, la cirrhose hépatique est aussi la première étiologie des HTP par bloc intra-hépatique entrant ou non dans le cadre d'une HPP.<sup>47</sup> Ceci peut également expliquer l'importante prévalence de la maladie cirrhotique au cours de l'HPP. Aussi, nous proposons-nous d'étudier l'influence de la maladie cirrhotique sur le lit vasculaire pulmonaire à l'aide de l'outil statistique.

Les conséquences de la cirrhose hépatique sur le lit vasculaire pulmonaire peuvent être rapportées directement à l'étiologie de la cirrhose (l'alcool ou le virus puisqu'il s'agit des deux étiologies les plus fréquentes) ou à l'insuffisance hépatique qu'elle provoque.

##### a. Les étiologies de la cirrhose hépatique.

###### *L'éthylisme chronique.*

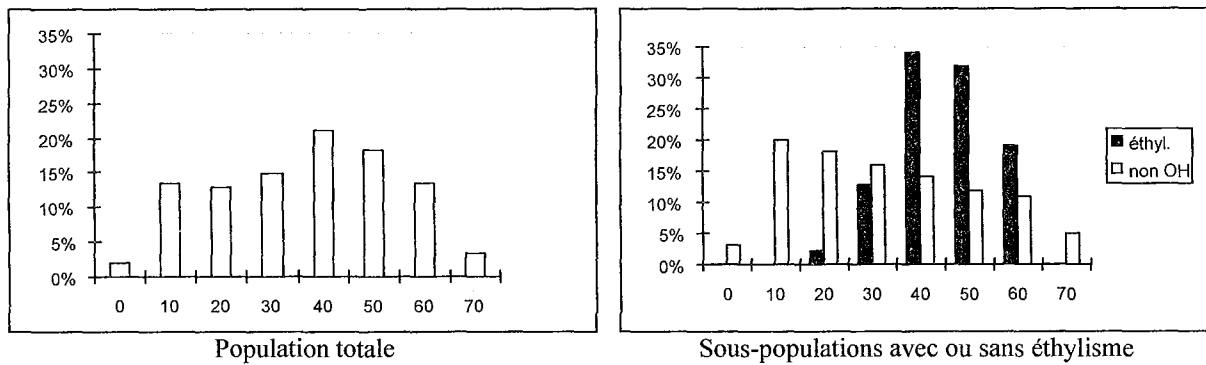
L'alcool est la seconde étiologie de l'hypertension artérielle systémique. Ce toxique a-t-il une action directe sur le lit vasculaire pulmonaire comme il possède une influence néfaste (à forte dose) sur le lit vasculaire systémique ?

La population porteuse d'une cirrhose d'origine éthylique et la population porteuse d'une maladie hépatique sans rapport avec l'éthylisme chronique sont comparées.

La figure 10 présente deux histogrammes :

- le premier concerne la population générale : sa répartition est présentée en fonction de l'âge au moment du diagnostic de l'HTAP.

- le second étudie les deux sous populations : la répartition de la population éthylique et de la population non éthylique est réalisée en fonction de l'âge au moment du diagnostic de l'HPP. Les effectifs sont exprimés en pourcentage de chaque population.



**Figure 10 :** La répartition de la population totale en fonction de l'âge au moment du diagnostic de l'HPP est présentée dans le premier histogramme. Le deuxième histogramme présente cette répartition en séparant les HTP liées à un éthyisme chronique et les HTP sans rapport avec l'éthyisme chronique. Le diagnostic de l'HPP est posé plus tôt chez les patients non éthyliques ( $37 \pm 20$  ans pour 100 cas renseignés) que chez les patients éthyliques ( $50 \pm 10$  ans pour 47 cas renseignés) ( $p < 0,001$ ).

Le tableau 5 compare l'intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et celui de l'HPP dans les deux sous populations :

Sous population	Nombre de cas renseignés	Intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et le celui de l'HPP	Test de Fischer
Ethyisme chronique	26	$6 \pm 5$ ans	
Sans éthyisme chronique	65	$6 \pm 7$ ans	NS

**Tableau 5 :** L'intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et celui de l'HPP est identique dans les deux sous populations. (NS= non significatif)

En conclusion, l'éthyisme chronique qui provoque la maladie cirrhotique n'est donc pas un facteur favorisant l'HTAP, indépendamment de la maladie cirrhotique.

#### *L'origine virale.*

Ito et coll. rapportent l'observation d'une patiente porteuse d'une cirrhose hépatique d'origine virale (virus de l'hépatite B, VHB) avec hépatite chronique (présence d'antigène HBs). A l'autopsie, l'examen histologique des petites artères pulmonaires objective une artérite nécrosante et met en évidence l'antigène HBs dans la paroi vasculaire pulmonaire (au niveau de l'intima, par la coloration à l'orcéine). Cet antigène est également présent au niveau des hépatocytes.

Le VHB peut engendrer différents complexes immuns (en excès d'anticorps) capables de créer des dommages tissulaires comme on les rencontre au cours des angéites nécrosantes. Ainsi, certaines néphropathies membranaires décrites au cours de ces vascularites s'associent-elles à l'antigène HBs (Ag HBs) et non aux complexes immuns. Ces vascularites s'observent parfois au cours de l'infection à VHC. Si l'Ag HBs est capable de provoquer une atteinte du lit vasculaire rénale, il peut agir directement au niveau du lit artériel pulmonaire en créant une lésion vasculaire.<sup>35</sup> Cependant, la mise en évidence de l'Ag HBs au niveau de l'intima pulmonaire est décrite dans un seul cas sur 3 rapportés par l'auteur. De plus, dans la revue de la littérature, ce cas clinique est unique parmi les 17 observations concernant une cirrhose d'origine virale dont dix sont liées au VHB et possèdent une description histologique.

## b. L'insuffisance hépatique.

La cirrhose hépatique est un processus de destruction et de régénération du parenchyme hépatique qui s'associe à une fibrose. Au niveau histologique, la nécrose hépatocytaire confluente (disparition de groupe d'hépatocytes contigus) peut évoluer vers une nécrose en pont (formation de ponts nécrotiques reliant des structures vasculaires adjacentes)<sup>19</sup> qui correspond alors à un shunt portosystémique intra-hépatique anatomique.<sup>72</sup> L'importance de ces anastomoses augmente au cours de l'évolution de la cirrhose.<sup>81</sup> L'insuffisance hépatique s'aggrave donc parallèlement à l'évolution de la maladie cirrhotique.

Si le shunt hépatique provoqué par la circulation portocave extrahépatique favorise l'installation de l'HPP, il est possible que les shunts portocaves intrahépatiques influencent l'apparition de la vasculopathie. Aussi, pour étudier l'implication de ces shunts intrahépatiques, analysons-nous la prévalence de l'HPP observée dans des populations différentes par la degré de l'insuffisance hépatique. Puis, nous étudions les corrélations entre la Papm et le score de Child Pugh. Si les shunts portocaves intrahépatiques favorisent l'installation de l'HPP alors la sévérité de la maladie hépatique est liée au risque de développer une HTAP. En conséquence, l'incidence de l'HPP doit être plus importante dans les populations pour lesquelles le score de Child Pugh est le plus élevé. Et, plus le score de Child Pugh est élevé et plus la Papm doit être élevée.

### La prévalence de l'HPP.

La prévalence de l'HPP a été précisée par différentes études réalisées dans la population porteuse d'une HTP. Une seule enquête comprend 7 cas de thrombose portale sur 507 cas d'HTP.<sup>30</sup> Le résultat de ces études concerne donc la prévalence de l'HPP dans une population porteuse d'une maladie hépatique décompensée.

Le tableau 6 présente la composition des différents échantillons statistiques :

Auteur	Effectif total de patients	Critères d'inclusion Sévérité de l'insuffisance hépatique	Classe selon Child Pugh
Naeije et coll.	100	Candidat à la pose d'un shunt portocave chirurgical non précisé	classe A
Hadengue et coll.	507	Biopsie par voie transjugulaire en raison de trouble de l'hémostase, d'ascite ou pour exploration hémodynamique associée	classe A e B
Castro et coll.	362	Candidat à la transplantation hépatique Classe B : 53% et Classe C : 31%	classe B et C
Taura et coll.	226	Candidat à la transplantation hépatique Moyenne du score de Child Pugh 11,4 ± 0,3	classe C
Plevak et coll.	263	Candidat à la transplantation hépatique non précisé	non précisé
Ramsay et coll.	1 205	Candidat à la transplantation hépatique non précisé	non précisé

**Tableau 6 :** Les patients de la population C ont donc une insuffisance hépatique moins marquée que les malades de la population T.

On peut séparer les différents échantillons statistiques en deux groupes selon la sévérité de l'insuffisance hépatique :

- l'insuffisance hépatique est légère à modérée dans les études réalisées par Hadengue et coll. et par Naeije et coll. Cette sous population est baptisée « population C », C pour cirrhose

- l'insuffisance hépatique est sévère dans les études réalisées par Castro et coll., par Plevak et coll., par Ramsay et coll. et par Taura et coll. Ce sous-groupe est candidat à la transplantation hépatique, cette population est baptisée « population T », T pour transplantation.

Le tableau 7 récapitule les résultats de la prévalence de l'HTAP dans ces différentes études :

Nature de l'étude Durée <sup>Auteur</sup>	Population étudiée Nombre et type	Critères de l'HTAP	Prévalence de l'HPP/ <i>effectif de patients</i>
Autopsie rétrospective 20 ans <sup>Mc Donnell</sup>	2 459 cirrhose hépatique	Artériopathie pléxogénique	0.61%
Autopsie rétrospective 7ans <sup>Rüttner</sup>	11 088 cirrhose hépatique	Artériopathie pléxogénique	0.26%
Hémodynamique prospective ? <sup>Naeije</sup>	100 cirrhose hépatique+HTP	Papm>25	2% <u>2</u>
Hémodynamique prospective 4 ans <sup>Hadengue</sup>	507 HTP	Papm>25 et Pcp<13	1.97% <u>10</u>
Hémodynamique rétrospective 6 ans <sup>Plevak</sup>	263 candidat à la greffe de foie	RVP>120	12.5% <u>33</u>
Hémodynamique rétrospective 11 ans <sup>Ramsay</sup>	1 205 candidat à la greffe de foie	Papm>25 et RVP>120	8.5% <u>102</u>
Hémodynamique rétrospective 8 ans <sup>Castro</sup>	362 candidat à la greffe de foie	Papm>25 et RVP>120	4% <u>15</u>
Hémodynamique rétrospective 4 ans <sup>Taura</sup>	226 candidat à la greffe de foie	Papm>25 Pcp<13	3.5% <u>8</u>

**Tableau 7 :** Etude de la prévalence de l'HPP. Elle se situe entre 1 et 2% dans la population C et entre 5 et 10% dans la population T. Il existe une différence importante de prévalence entre la population C et la population T. Celle-ci n'est pas liée aux critères diagnostiques de l'HTAP ni à la composition des échantillons. Par contre, elle semble être en relation avec le degré de l'insuffisance hépatique. En effet, l'insuffisance hépatique est plus importante dans la population T que la population C. La différence de prévalence entre les différents échantillons de la population T est, en partie, liée à la technique de cathétérisme cardiaque : à distance ou après la perfusion de produits anesthésiants qui modifient le tonus vasculaire.

#### Les résultats des analyses statistiques au cours de l'HPP.

Le tableau 8 présente les résultats statistiques des différentes études concernant l'influence de la sévérité de l'HTP et de la maladie hépatique sur la vasculopathie pulmonaire.

Relation étudiée	Population C	Population T
Insuffisance hépatique	+	++
Papm corrélée à l'insuffisance hépatique	non <sup>Hadengue</sup>	oui <sup>Taura</sup>
IC corrélée à l'insuffisance hépatique	?	?
Papm corrélée à IC	oui (-) <sup>Hadengue</sup>	non <sup>Castro, Ramsay</sup>
Hypertension portale	+	+
Papm corrélée au gradient de pression veineuse hépatique	non <sup>Hadengue</sup>	oui <sup>Taura</sup>

**Tableau 8 :** les différentes corrélations étudiées par analyse statistique sont présentées. Le gradient de pression veineuse sushépatique (GPSH) représente la différence de pression entre la veine cave inférieure et la veine porte. Il n'existe pas de corrélation entre le GPSH et la Papm dans la population C : la gravité de l'HTP chronique ne favorise donc pas l'installation de l'HPP. La corrélation retrouvée entre le GPSH et la valeur de la Papm dans la population T peut correspondre à un biais car il existe une corrélation entre l'insuffisance hépatique et le GPSH et une corrélation entre l'insuffisance hépatique et la valeur de la Papm.

Selon les études menées sur la population C, la maladie hépatique n'est pas impliquée dans le développement de l'HPP car il n'existe pas de corrélation entre le degré de l'insuffisance hépatique et la valeur de la Papm.

Cependant, la prévalence de l'HPP est multipliée par 2,5 dans la population T par rapport à la population C. De plus, dans la population T, il existe une corrélation entre la sévérité de l'insuffisance hépatique et la valeur de la Papm ( $n = 8$ )<sup>79</sup> qui n'a pas été retrouvée dans la population C ( $n = 26$ ).<sup>30</sup> Selon les études réalisées dans la population T, la maladie hépatique semble donc participer à l'installation ou à l'aggravation de l'HPP.

La différence essentielle entre la population T et la population C est la majoration de l'insuffisance hépatique. La sévérité de l'insuffisance hépatique s'explique par l'importance des shunts intrahépatiques anatomiques. Il est donc possible que les shunts intrahépatiques interviennent pour favoriser l'HPP.

Si l'insuffisance hépatique est légère ou modérée, la forme non métabolisée des facteurs provenant du lit intrahépatique a une faible concentration au niveau de la veine porte. Ces facteurs sont encore dilués dans un grand volume plasmatique : celui de la circulation portocave extrahépatique. Arrivés au niveau pulmonaire, leur taux est insuffisant pour exercer leur action toxique. Si l'insuffisance hépatique est sévère, la concentration de ces substances sous forme non métabolisée est importante au niveau portal. Malgré la dilution dans la circulation portocave, ces facteurs atteignent le lit artériel pulmonaire en conservant leur concentration toxique.

Cette hypothèse est argumentée par l'observation de Van der Linden et coll. Cette équipe a étudié les effets hémodynamiques à court et moyen termes du shunt portosystémique intrahépatique posé par voie transjugulaire (TIPSS) chez 16 patients porteurs d'une HTP secondaire à une cirrhose hépatique.<sup>82</sup>

Les résultats hémodynamiques sont regroupés dans le tableau 9 :

Temps de la mesure	Papm (mmHg)	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )
Avant la pose TIPSS	12,3 ± 3,0	4,5 ± 1,2	60,6 ± 29,6
Après TIPSS	20,3 ± 5,3	5,0 ± 1,1 par tachycardie	82,0 ± 34,6
Après occlusion transitoire du ballonnet	14,3 ± 4,0	4,3 ± 1,0	68,8 ± 35,1
Un mois après la procédure	16,7 ± 5,9	5,0 ± 1,2	71,3 ± 27,6

**Tableau 9 :** La pose d'un TIPSS s'accompagne d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire en raison d'une élévation moyenne de 35 % de la RVP. Ce phénomène s'est installé en aigu et a été réversible après occlusion du ballonnet. Il s'agit probablement d'une vasoconstriction.

Les candidats à la pose d'un TIPSS ont une insuffisance hépatique modérée. Les facteurs humoraux amenés par l'artère hépatique subissent encore le métabolisme hépatique. Leur concentration sous forme non métabolisée est faible au niveau de la veine porte. Ces facteurs sont dilués dans la circulation portocave et ne provoquent pas d'élévation de la RVP. La pose du TIPSS a permis à ces substances de rejoindre directement le lit pulmonaire par les veines sus-hépatiques. Le TIPSS a empêché la dilution de ces facteurs dans le volume sanguin de la circulation portocave extra-hépatique. Ces substances ont alors atteint le lit pulmonaire à une concentration suffisante pour provoquer une élévation de la RVP.

Mais il peut encore s'agir d'une substance sécrétée par le foie cirrhotique. Si la maladie cirrhotique est modérée, la faible quantité de substance souffre de la dilution dans la circulation portocave et n'agit pas sur le lit vasculaire pulmonaire. La pose du TIPSS autorise l'action de cette substance en maintenant une concentration suffisante pour permettre son action toxique. Si la cirrhose est évoluée, la sécrétion massive de cette substance autorise une dilution dans la circulation portocave tout en gardant une concentration toxique pour le lit artériel pulmonaire.

## 5. Conclusion intermédiaire.

La maladie responsable de l'HTP peut influencer l'installation de l'HPP :

- la CBP possède une action constrictive sur le lit vasculaire pulmonaire par l'activation du SRAA. Cette hépatopathie semble être un facteur de risque de l'HTAP primitive.
- la thrombose portale pourrait favoriser le développement de l'HNR. Celle-ci serait le siège d'une sécrétion toxique pour la circulation pulmonaire. Cependant, la revue de la littérature n'a pas relevé d'argument pour soutenir cette hypothèse.
- le VHB peut provoquer une lésion vasculaire pulmonaire.
- un dérèglement de l'immunité se rencontre parfois au cours de l'HPP.
- les shunt portocaves intrahépatiques liés à l'existence d'une cirrhose autoriseraient des substances d'origine intrahépatique à rejoindre la circulation pulmonaire sans subir le métabolisme hépatique qui n'existe plus. La cirrhose hépatique pourrait encore être le siège d'une sécrétion active sur la circulation pulmonaire : le seuil toxique de cette substance ne serait atteint qu'en cas de cirrhose hépatique sévère.

Par contre, l'éthylisme chronique n'est pas un facteur favorisant l'HPP.

## CONCLUSION

La rétention hydrosodée observée au cours de la cirrhose hépatique provoque une augmentation du débit pulmonaire. Il en résulte une augmentation de la tension vasculaire pulmonaire. Pour s'en protéger, la paroi des artères musculaires se restructurent. En effet, l'élévation de la tension vasculaire peut provoquer, à l'extrême, une nécrose vasculaire. Ainsi, les forces de frottement exacerbées par l'expansion volumique stimulent l'angiogénèse. En conséquence, les artères musculaires s'hypertrophient et deviennent hyperréactives.

Certains patients ont une prédisposition (génétique) à développer une HTAP. Ils présentent un dysfonctionnement endothélial primaire. Celui-ci provoque une augmentation du tonus vasculaire de base au niveau des artères pulmonaires musculaires. L'installation d'une rétention hydrosodée secondaire à une maladie hépatique provoque une élévation importante de la tension vasculaire. Une nécrose vasculaire peut alors apparaître. La cicatrization du vaisseau se caractérise par l'installation d'une néoformation intinale. Le développement de cette néointima est encore favorisé par les troubles de la coagulation locale et de la prolifération cellulaire, liés tous deux au dysfonctionnement endothélial primaire. L'HPP s'installe, se maintient et s'aggrave toujours davantage.

La maladie hépatique évolue et se complique par une HTP. Une circulation portocave extrahépatique se développe. Il s'installe alors un shunt hépatique pour les substances d'origine portale. Ces dernières promeuvent la lésion vasculaire en provoquant une vasoconstriction et en favorisant un environnement inflammatoire susceptible d'induire une mutation au niveau des gènes régulant le tonus vasculaire, la multiplication cellulaire et/ou la coagulation locale. Si l'artériopathie est déjà installée en raison d'une prédisposition génétique majeure, l'HTAP s'aggrave cliniquement. Si le dysfonctionnement endothélial d'origine génétique est limité, l'HPP s'installe sous l'action conjuguée des différents facteurs décrits.

Enfin, la maladie hépatique se complique par une insuffisance hépatique sévère. La rétention hydrosodée se majore, un état d'hypercinésie circulatoire s'installe et une circulation portocave intrahépatique se développe. Il apparaît alors un shunt hépatique pour les substances contenues dans le sang artériel hépatique. Ces facteurs humoraux provoquent une vasoconstriction. En conséquence, les conditions hémodynamiques qui règnent au niveau des artères musculaires se trouvent à nouveau modifiées ce qui favorise la lésion vasculaire. Sous l'action de l'ensemble des facteurs présentés (rétention hydrosodée majeure, shunt hépatique pour les substances portales et artérielles hépatiques, hypercinésie circulatoire) naît un risque majeur de développer une HPP, peut être en dehors de toute prédisposition génétique.



DEUXIEME PARTIE  
METHODES & RESULTATS

Huit patients porteurs d'une HPP ont été hospitalisés entre janvier 1994 et janvier 2003 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy-Brabois (54). La deuxième partie de cette étude est consacrée au rapport et à l'analyse rétrospective de leurs observations.

Dans le premier chapitre est exposé le bilan qui a permis de poser le diagnostic d'HPP chez ces patients. Puis la méthode de l'analyse statistique de cette série est expliquée. L'objectif principal de ce travail a été de préciser l'influence de la maladie hépatique sur l'altération des échanges gazeux au repos et sur l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort. Le second chapitre présente les résultats obtenus pour chacune de ces études.

## I. Méthodes.

### A. Diagnostic d'une hypertension portopulmonaire.

Le diagnostic d'une HTAP primitive impose d'éliminer toutes les causes connues de l'HTAP. Parallèlement, ce bilan étiologique étudie les différentes conséquences de l'HTAP sur l'organisme et *vice versa*. Puis, les conditions associées à l'HTAP primitive sont recherchées, notamment la présence d'une HTP. Par ailleurs, le bilan d'une HTAP associée à une HTP doit également évaluer la gravité de l'HTP et de l'insuffisance hépatique s'il existe une hépatopathie. En effet, leur degré de sévérité oriente le traitement de l'HTAP (traitement anticoagulant).

Quatre étapes sont donc nécessaires pour préciser au mieux le diagnostic d'une HPP :

- éliminer une HTAP secondaire
- évaluer la gravité de l'HTAP et la réponse aux différents traitements vasodilatateurs
- rechercher les conditions associées à l'HTAP dont l'HTP
- préciser l'étiologie et les signes de gravité de l'HTP.

Huit tableaux sont proposés pour définir cette conduite à tenir (se reporter pages 57 à 61). Les six premiers tableaux récapitulent les données cliniques et paracliniques de l'HTAP. Les deux derniers tableaux présentent l'HTP et l'hépatopathie qui la provoque.

**Le tableau 10** expose les signes de gravité clinique de l'HTAP et les signes de défaillance cardiaque droite.

La gravité de l'HTAP est précisée avant tout par l'interrogatoire qui recherche l'existence :

- d'une dyspnée dont la gravité est quantifiée selon la classification de la NYHA
- d'un angor à coronaire normale par inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène du ventricule droit,
- d'une hémoptysie,
- de syncopes par arythmie auriculaire voire ventriculaire et vasodilatation périphérique.<sup>53</sup>

L'examen clinique recherche des signes d'insuffisance ventriculaire droite (IVD) décompensée.

Le degré de l'HTAP est précisée selon la classification de la NYHA modifiée par la WHO à Evian<sup>63</sup> :

Classe I : patients avec une hypertension pulmonaire sans limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire ne provoque ni dyspnée ni fatigue, ni douleur ou malaise proche de la syncope.

Classe II : patients avec une hypertension pulmonaire résultant en une limitation modérée de l'activité physique. Le repos est confortable. L'activité physique ordinaire provoque de façon exagérée une dyspnée ou une fatigue, une douleur thoracique ou un malaise proche de la syncope.

Classe III : patients avec une hypertension pulmonaire résultant en une limitation marquée de l'activité physique. Le repos est confortable. Une activité moindre que l'ordinaire provoque de façon exagérée une dyspnée ou une fatigue, une douleur thoracique ou un malaise proche de la syncope.

Classe IV : patients avec hypertension pulmonaire ne supportant pas le port de charge ou la moindre activité physique sans symptôme. Ces patients manifestent des signes d'IVD. Une dyspnée et/ ou une fatigue peuvent être présentes au repos. L'inconfort est augmenté par une activité physique quelconque.

**Le tableau 11** présente les résultats des examens paracliniques standards. Ce bilan correspond à l'électrocardiogramme, la radiographie thoracique, la gazométrie en air ambiant et la numération formule sanguine.

A l'électrocardiogramme sont recherchés des signes de dilatation et d'hypertrophie des cavités cardiaques droites. La dilatation ventriculaire droite est mise en évidence par un trouble de la repolarisation dans le territoire précordial droit (V1 à V3). On parle de surcharge des cavités droites. L'hypertrophie ventriculaire droite (HVD) est mise en évidence par une dextrorotation de l'axe QRS (axe QRS supérieur à 110°), une inversion du rapport R/S dans les dérivations précordiales droites (onde R unique en V1, onde S profonde de V3 à V5). L'HVD s'accompagne fréquemment d'un trouble de la conduction (bloc de branche droit complet ou incomplet). L'hypertrophie auriculaire droite (HAD) se caractérise par une augmentation de l'amplitude de l'onde P en D2 (supérieure à 2,5 mm) ou par un aspect pointu en D2, D3.<sup>65</sup>

A la radiographie thoracique sont notés l'existence d'un élargissement hilair par dilatation de l'une voire des deux artères pulmonaires et celle d'une raréfaction vasculaire périphérique. On recherche un débord des cavités cardiaques droites : le bombement de l'arc inférieur droit signe la dilatation de l'oreillette droite, l'aspect de cœur en sabot (= ascension de la pointe cardiaque) est en faveur d'une dilatation ventriculaire droite.

A la gazométrie artérielle, réalisée en air ambiant et au repos, est étudié le retentissement de l'HTAP primitive sur l'hématose. En effet, l'HTAP est l'une des causes de l'IRC qui se définit (arbitrairement) par une  $PaO_2 < 60$  mm Hg. On vérifie également l'absence d'hypercapnie témoin d'une hypoventilation alvéolaire ou d'un effet espace mort. Son existence doit faire rechercher une maladie respiratoire hypoxémiante provoquant l'HTAP.

Le taux d'hémoglobine est précisée. L'IRC liée à l'HTAP provoque une polyglobulie compensatrice mais celle-ci est inconstante. Elle est un facteur d'aggravation de l'HTAP car elle favorise la thrombose *in situ*.

**Le tableau 12** précise le bilan cardiaque effectué chez les 8 patients présentés. Il élimine une maladie cardiaque qui provoquerait l'HTAP. Il étudie également le retentissement de l'HTAP sur les cavités cardiaques droites puis gauches.

Ainsi, grâce à l'échodoppler cardiaque, on estime la sévérité de l'HTAP par la mesure de la Paps. A l'échocardiographie bidimensionnelle est quantifiée la dilatation et l'hypertrophie des cavités droites. L'examen permet également une évaluation de la fonction ventriculaire gauche systolique (calcul du débit cardiaque) et de la fonction ventriculaire gauche diastolique. En effet, la dilatation majeure du ventricule droit peut provoquer des troubles du remplissage ventriculaire gauche liés ou non à la présence d'un septum paradoxal.

Grâce à l'échocardiographie, on recherche :

- une valvulopathie gauche sévère ou une cardiomyopathie hypokinétique gauche qui pourraient provoquer une HTAP postcapillaire par atteinte de la fonction systolique gauche.
- une maladie hypoxémiante non respiratoire (hors HTAP primitive et HTAP-TEC) : elle peut correspondre à une cardiopathie à shunt D-G ou à un shunt intrapulmonaire D-G.

- les cardiopathies à shunt D-G. Le diagnostic de cardiopathie cyanogène est posé dès les premières semaines de la vie et ne fait pas partie du bilan de l'HTAP chez l'adulte. Cependant, chez ce dernier, certaines communications interauriculaires (CIA) à petit shunt peuvent être diagnostiquées. Lorsque le shunt est G-D, elles sont asymptomatiques, de sémiologie discrète et de détection difficile. Quand elle s'associe à une HTAP primitive, elles deviennent patentes en raison de l'hyperpression ventriculaire droite. De plus, le shunt devenu bidirectionnel voire inversé (donc D-G) est responsable d'une hypoxémie. L'élévation majeure de la pression ventriculaire droite face à l'HTAP peut également provoquer une reperméabilisation du foramen ovale avec shunt D-G.<sup>65</sup>

- les shunt D-G intrapulmonaires. Ils sont exceptionnellement secondaires à des fistules artérioveineuses pulmonaires mises en évidence par l'angiographie. Cependant, dans le cadre d'une maladie hépatique, des dilatations capillaires liées à un SHP peuvent se développer. Celles-ci sont à l'origine d'un shunt intrapulmonaire mis en évidence par l'échocardiographie de contraste. Cet examen associe l'échographie bidimensionnelle à l'injection de microbulles (solution saline agitée, Echovist\*) dans une veine périphérique. Les microbulles sont normalement filtrées par la circulation pulmonaire. Le passage des microbulles des cavités droites aux cavités gauches du cœur prouvent l'existence d'un shunt vrai. La visualisation des microbulles dans les cavités gauches avant le troisième cycle cardiaque suivant l'injection est en faveur d'un shunt intracardiaque. Une visualisation des microbulles après le troisième cycle cardiaque suivant l'injection signe la localisation intrapulmonaire du shunt. Cette dernière est alors précisée par l'échocardiographie transœsophagienne.<sup>66</sup> Généralement, l'existence d'un SHP exclut le diagnostic d'une HPP.

**Le tableau 13** présente les examens complémentaires visant à éliminer une pathologie respiratoire et une maladie thromboembolique chronique responsables d'une HTAP.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comprennent une spirométrie, une pléthysmographie, une étude du coefficient de transfert du CO et une oxymétrie nocturne. On leur associe un scanner thoracique en coupes millimétriques qui peut mettre en évidence une pneumopathie chronique interstitielle diffuse débutante (donc non diagnostiquée à la radiographie thoracique).

Grâce à l'oxymétrie nocturne, on précise l'existence de désaturations (baisse minimale de la saturation transcutanée de l'oxygène (SpO<sub>2</sub>) de 4% de la valeur initiale) pendant le sommeil. Si l'HTAP est responsable d'une hypoxémie modérée, il est nécessaire de rechercher une aggravation de l'hypoxémie pendant le sommeil, justiciable d'une oxygénothérapie. En effet, quelle que soit l'origine d'une hypoxémie, celle-ci s'aggrave à l'effort musculaire, au décubitus dorsal et pendant le sommeil. Par ailleurs, dans le cadre d'une HTAP légère à modérée, l'existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée (volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) entre 30 et 80% de la théorique) associée à une hypoxémie diurne modérée doit faire éliminer une hypoxémie franche nocturne. En effet, les désaturations provoquées par le sommeil sont le témoin d'une baisse de la PAO<sub>2</sub>, stimulus de la vasoconstriction hypoxique lorsque la PaO<sub>2</sub> correspondante est inférieure à 55 mmHg ou la saturation artérielle de l'oxygène (SaO<sub>2</sub>) est inférieure à 85%. Ces baisses de la PAO<sub>2</sub> sont responsables d'une HTAP légère à modérée (mais jamais sévère) si la durée cumulée d'hypoxémie franche est supérieure à huit heures, consécutives ou non.<sup>65</sup>

L'oxymétrie nocturne sert également au dépistage du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS); l'examen est sensibilisé par la recherche d'une symptomatologie évocatrice. En effet, le SAOS compliqué par une HTAP peut s'accompagner d'une normalité de la gazométrie artérielle en période diurne. L'hypoxémie liée à l'hypoventilation alvéolaire d'origine périphérique n'apparaît alors qu'au moment des apnées nocturnes. Auquel cas, le patient est paucisymptomatique. Il peut encore s'agir d'un patient obèse présentant un syndrome obésité-hypoventilation (ancien syndrome de Pickwick). Mais dans le cadre d'une surcharge pondérale, il est à noter que le patient présente souvent des désaturations nocturnes en dehors de tout syndrome obésité-hypoventilation.<sup>65</sup>

L'HTAP dans toutes ses formes est à l'origine d'un état prothrombotique. En conséquence, les thromboembolies chroniques (TEC) sont fréquemment retrouvées à l'autopsie des patients porteurs d'une HTAP quelque soit son étiologie. TEC n'est donc pas synonyme d'HTAP-TEC. Au cours de l'HTAP-TEC, la situation est inverse. Ainsi, la projection embolique silencieuse et répétée de thrombus est à l'origine d'une amputation progressive du lit vasculaire et donc d'une HTAP. C'est cette forme précise d'HTAP qu'il convient d'éliminer dans le bilan d'une HTAP primitive :

- par la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. Au cours de l'HTAP-TEC, il existe des zones avasculaires de siège proximal (segmentaires ou lobaires) souvent bilatérales.
- par l'angioscanner thoracique qui recherche des thrombus proximaux.<sup>9</sup>

S'il existe des arguments pour une thrombophilie (tendance aux thromboses récidivantes associée à des anomalies moléculaires congénitales ou acquises prédisposantes) voire pour une thrombophilie familiale (atteinte concernant au moins deux sujets apparentés), le bilan d'hémostase est complété. La recherche de facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse comprend la recherche d'un déficit constitutionnel en protéines inhibitrices de la coagulation (antithrombine III, protéine C et protéine S), d'un dysfonctionnement des systèmes de régulation (résistance à la protéine C activée) ou d'un excès de facteurs de la coagulation (facteur VIII). Mais dans le cadre d'une HTAP, l'augmentation de l'activité du facteur VIII-Willebrand est fréquente : il s'agit d'une preuve de l'altération de la thrombinofomation. La recherche de la mutation du gène du facteur II et le dosage de l'homocystéine plasmatique font également partie du bilan d'hémostase préconisé.<sup>28</sup> Ces recherches n'ont pas été réalisées chez les patients de cette série.

On étudie également l'existence d'un état d'hypercoagulabilité générale liée à la présence d'un anticoagulant circulant entrant dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides (primaire ou secondaire à une connectivite). Pour cela sont recherchés un allongement du temps de céphaline activée (TCA), l'existence d'une sérologie syphilitique dissociée (TPHA négatif et VDRL positif) et la présence par immunoenzymologie d'anticorps anticardiolipides.<sup>20</sup>

**Le tableau 14** présente les données de l'exploration hémodynamique de la circulation pulmonaire.

Au cathétérisme cardiaque droit sont précisés les critères de gravité hémodynamiques de l'HTAP :

- une élévation de la POD >10 mm Hg (POD = pression de l'oreillette droite)
- une diminution de l'index cardiaque IC < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>
- une saturation de sang veineux mêlé en oxygène SvO<sub>2</sub> < 63%.<sup>13</sup>

Lors du cathétérisme cardiaque est évaluée la réversibilité de l'HTAP sous vasodilatateurs. Le traitement testé en premier lieu est le monoxyde d'azote (NO) en inhalation et à concentration croissante. Un patient est répondeur au traitement vasodilatateur s'il présente une baisse de la P<sub>apm</sub> et de la RVP supérieure à 20% par rapport à la valeur de départ.

Si le patient est répondeur à l'inhalation du NO alors un traitement par inhibiteur calcique est introduit. Le choix entre diltiazem et nifédipine s'effectue en fonction de la fréquence cardiaque au repos. Si la fréquence cardiaque est supérieure à 100 battements par minute, un traitement par diltiazem est entrepris. Cependant, parmi les patients répondeurs au NO seuls 20 % des patients sont répondeurs au traitement calcique. De plus, l'instauration d'un traitement par inhibiteur calcique chez un patient non répondeur à cette thérapeutique peut entraîner des effets indésirables. Ceux-ci peuvent ainsi se manifester par une mort subite. Aussi un contrôle de la réponse au traitement calcique est préconisé. Il peut être réalisé au temps du même cathétérisme cardiaque droit par perfusion de diltiazem. Il peut encore se dérouler 3 mois après l'instauration du traitement, soit par cathétérisme soit par échodoppler cardiaque.

Si le patient n'est pas répondeur au NO, deux situations se présentent :

- il existe une baisse significative de la RVP par effet débit sous NO, le test est complété par l'étude de la réversibilité de l'HTAP sous perfusion de diltiazem Tildiem\*. Si le patient est répondeur au diltiazem, le traitement par inhibiteur calcique est introduit au long cours.
- il n'y a pas d'augmentation du débit cardiaque sous NO :
  - l'HTAP est de grade I-II : un traitement par anticoagulant est introduit.
  - l'HTAP est de grade III-IV : un traitement alliant epoprostenol et anticoagulant est débuté. L'epoprostenol est un puissant vasodilatateur systémique et pulmonaire qui possède également une activité anti-agrégante plaquettaire.<sup>13</sup>

Le calcul de la résistance vasculaire systémique (RVS) est obtenu par la formule :

$$RVS = [(P_{\text{ahm}} - \text{POD}) / Q] \times 80 \text{ exprimée en dynes /s.cm}^5$$

où P<sub>ahm</sub> est la pression moyenne de l'artère humérale.

**Le tableau 15** précise les conditions associées à l'HTAP primitive autres que l'HTP.

La recherche des auto-anticorps par immunofluorescence indirecte comprend celles des anticorps anti-nucléaires (AAN), des anticorps anti-mitochondries (cirrhose biliaire primitive) et des anticorps anti-muscles lisses (hépatite chronique autoimmune). En faveur d'une connectivite, seule le dosage de l'anticorps anti ADN natif (maladie lupique) est réalisé systématiquement et de façon concomitante à la recherche des AAN. Les marqueurs biologiques des autres connectivites ne sont étudiés que s'il existe un point d'appel clinique.

En faveur d'une vascularite sont recherchés systématiquement les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) par immunofluorescence indirecte. La méthode ELISA permet de préciser la présence d'anticorps anti-myelopéroxydase MPO (périartérite noueuse), d'anticorps anti-proteinase 3 PR3 (granulomatose de Wegener) et d'anticorps anti-BPI. On note que la granulomatose de Wegener, l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss et la polyartérite microscopique sont les seules vascularites qui se compliquent d'une atteinte du lit artériel pulmonaire.<sup>20</sup> La recherche systématique d'une périartérite noueuse a donc un intérêt limité au cours de l'HPP. En effet, si cette pathologie s'associe à l'anticorps anti HBV et à l'anti HVC (qui peuvent provoquer une HTP), elle épargne le lit artériel pulmonaire et ne provoque donc pas d'HTAP.

Le bilan thyroïdien et la sérologie HIV sont également à effectuer.

**Le tableau 16** présente l'aspect clinique et biologique de l'hépatopathie et de ses deux complications, l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale.

On recherche :

- une thrombopénie  $< 125\ 000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>, plus ou moins liée à un hypersplénisme. Elle indique la présence d'une HTP s'il n'existe pas de facteur susceptible d'induire une thrombopénie (alcool et médicaments).<sup>15</sup>
- une cytolysé hépatique par les dosages des transaminases : glutamo-oxaloacétique (SGOT) et glutamo-pyruvique (SGPT).
- une cholestase par les dosages des  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidases ( $\gamma$ GT), des phosphatases alcalines (PAL) et de la bilirubine totale
- une insuffisance hépatique par le dosage de l'albumine et le temps de Quick selon les critères de la classification de Child Pugh.

**Le tableau 17** récapitule les données de l'interrogatoire et des examens biologiques ainsi que les résultats de l'échographie et du scanner abdominaux qui précisent l'existence d'une cirrhose hépatique et de ses principales étiologies. On recherche également une thrombose portale et une HTP par bloc supra-hépatique.

A l'échographie et au scanner abdominaux, les signes d'HTP sont mis en évidence par l'existence :

- d'une dilatation de la veine porte (diamètre  $>10$ mm),
- d'un flux portal hépatofuge au Doppler,
- d'une anastomose portosystémique abdominale,
- d'une splénomégalie congestive
- d'une ascite, qui représente également un signe d'insuffisance hépatique.<sup>72</sup>

L'étude histologique de la biopsie hépatique est détaillée dans la partie rédactionnelle les concernant. Les signes à prendre en compte pour poser le diagnostic de cirrhose sont : l'aspect fragmenté du prélèvement, l'aspect des septa fibreux du tissu fibreux aux bords des fragments de parenchyme, les anomalies de rapports des vaisseaux, et les modifications parenchymateuses. Des différences nettes de taille et d'aspect des hépatocytes de territoires contigus suggèrent fortement la cirrhose, de même que les foyers de dysplasie hépatocytaire. Les travées hépatocytaires composées de deux cellules (normalement épaisses d'une cellule) témoignent de l'hyperplasie régénérative ; cependant, l'hyperplasie n'est ni uniforme ni continue, et son absence n'exclut donc pas le diagnostic de cirrhose.<sup>72</sup>

## B. Analyse de l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice.

### 1. Procédure.

Un cathétérisme cardiaque à l'effort a été réalisé chez les huit patients en période stable de la maladie vasculaire pulmonaire. Dans un premier temps, les différents paramètres hémodynamiques ont été évalués dans les conditions de repos, en décubitus dorsal et en air ambiant à l'exception de Monsieur M.R. (réalisé sous 4l/min d'O<sub>2</sub>). Puis, les patients ont été soumis à un exercice sur bicyclette ergométrique correspondant à un pédalage à vide ou un pédalage sous une contrainte de 10 watts. L'exercice musculaire a été effectué en position couchée. La durée de cet effort a assuré des conditions d'équilibre hémodynamique nécessaire à une interprétation au plus juste des échanges gazeux et des variations hémodynamiques : l'effort a duré entre 6 et 10 minutes permettant une reproductibilité satisfaisante des mesures.<sup>78</sup>

### 2. Analyse statistique.

#### a. Objectifs.

L'analyse de la série rapportée a eu deux objectifs principaux :

- préciser les altérations des échanges gazeux au repos puis à l'effort parallèlement à l'étude des variations hémodynamiques de la circulation pulmonaire à l'exercice.
- étudier l'influence de la maladie hépatique sur les différents mécanismes de ces perturbations.

Les facteurs de pronostic au cours de l'HPP ont été également analysés.

#### b. Moyens.

La sévérité de l'insuffisance hépatique a été étudiée selon les critères biologiques de la classification de Child Pugh : taux de la bilirubine totale, albuminémie et mesure du TQ.

La sévérité de la l'HTAP a été estimée par la valeur de la Papm et de la RVP.



### *Les altérations des échanges gazeux au repos.*

L'altération des échanges gazeux a été évaluée par la baisse de la PaO<sub>2</sub>, l'augmentation du gradient alvéolo-artériel P(A-a)O<sub>2</sub>, la baisse de la PaCO<sub>2</sub> et l'augmentation du pH.

L'hypoxémie relève de différents mécanismes. Si l'on suit la chaîne de transport de l'O<sub>2</sub> de l'air inspiré au sang artériel, elle peut être provoquée par <sup>24</sup> :

- un trouble de la ventilation par effet shunt (alvéoles mal ventilées et bien perfusées). Pour cette étude, il a été évalué par le VEMS car les patients ne présentent pas de trouble ventilatoire restrictif. La PaO<sub>2</sub> et le P(A-a)O<sub>2</sub> sont mis en corrélation avec le VEMS.

En réponse à la baisse de la PaO<sub>2</sub> s'installe une hyperventilation réflexe qui peut conduire à une alcalose respiratoire. Le pH et la PaCO<sub>2</sub> sont mis en corrélation avec la PaO<sub>2</sub> et le P(A-a)O<sub>2</sub>.

- une inadéquation de la ventilation et de la perfusion : elle correspond à un effet shunt ou à un effet espace mort (alvéoles bien ventilées et mal perfusées). Seule la méthode dite d'élimination des gaz inertes précise le degré de ces inégalités. Cet examen a été réalisé chez une seule patiente (L.N.). En conséquence, ce travail ne peut étudier ce mécanisme particulier.

- un shunt intrapulmonaire : il correspond à la fraction de la perfusion qui échappe au contact avec l'air alvéolaire. Il représente la somme du shunt (anatomique) et de l'effet shunt (fonctionnel). Il est apprécié par le rapport Qs/Qt où Qs est le débit cardiaque au niveau des alvéoles shuntés et Qt est le débit cardiaque total. On le calcule par la formule :

$$Qs/Qt = \frac{CapO_2 - CaO_2}{CapO_2 - CvO_2}$$

où CapO<sub>2</sub> est le contenu capillaire en O<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub> le contenu artériel en O<sub>2</sub> et CvO<sub>2</sub> le contenu du sang veineux mêlé en O<sub>2</sub>. Il est exprimé en %. <sup>58</sup>

La corrélation entre la PaO<sub>2</sub>, le P(A-a)O<sub>2</sub> et le rapport Qs/Qt est étudiée.

- une anomalie de l'adéquation de la diffusion de l'O<sub>2</sub> et de la perfusion pulmonaire. Elle est évaluée par le TLCO qui se définit par le rapport de la surface (fonctionnelle) de la zone d'échange des gaz à son épaisseur. Si les membranes sont un obstacle à la diffusion (par variation de l'épaisseur), toute diminution du volume capillaire pulmonaire aura le même effet par baisse de la surface d'échange. Le rapport TLCO/VA est préféré à l'utilisation du TLCO afin d'écartier une inégalité de la distribution de la ventilation. Une inadéquation de la ventilation et de la perfusion (qui provoque également une baisse de la surface d'échange) est éliminée par la méthode dite en apnée (adjonction d'hélium). Par contre, l'existence d'une insuffisance cardiaque droite doit être prise en compte pour interpréter la baisse du TLCO/VA. En effet,

$$1/TLCO = 1/\text{diffusion membranaire} + [1/\text{affinité entre TLCO et hémoglobine} \times Q] \quad 60, 24$$

L'HTAP se caractérise par une restriction du lit vasculaire périphérique (évaluée par la RVP) qui conduit à une diminution du TLCO/VA. La PaO<sub>2</sub> et le P(A-a)O<sub>2</sub> sont mis en corrélation successivement avec le TLCO/VA puis avec la RVP. De plus, l'existence d'une corrélation entre le TLCO/VA et la RVP est recherchée.

- une anomalie de la convection sanguine : pour répondre aux besoins d'O<sub>2</sub> à l'état basal et donc transporter la même quantité d'O<sub>2</sub> aux tissus, l'existence d'une insuffisance cardiaque droite doit être compensée, théoriquement, par une augmentation de la différence artérioveineuse C(a-v)O<sub>2</sub>. En effet,

$$VO_2 = C(a-v)O_2 \times IC \times 10$$

où VO<sub>2</sub> est la consommation en O<sub>2</sub> par l'organisme, exprimée en l/min et C(a-v)O<sub>2</sub> est la différence de contenu artériel et veineux en O<sub>2</sub> exprimée en vol %.<sup>58</sup>

Par conséquent, en présence d'une IVD, le CvO<sub>2</sub> (qui représente la quantité d'O<sub>2</sub> dissoute et fixée à l'hémoglobine exprimée par unité de volume sanguin) et la PvO<sub>2</sub> (forme dissoute de l'O<sub>2</sub>) diminuent. Comme le temps d'équilibre de l'O<sub>2</sub> (défini par le temps nécessaire pour que la PaO<sub>2</sub> et la PvO<sub>2</sub> s'égalisent) dépend de la PvO<sub>2</sub>, la PvO<sub>2</sub> conditionne directement la pression en O<sub>2</sub> présente en fin de capillaire c'est à dire la PaO<sub>2</sub>. La PaO<sub>2</sub> et le P(A-a)O<sub>2</sub> sont mis en corrélation avec l'IC et la PvO<sub>2</sub>. De plus, une corrélation est recherchée entre l'IC et la PvO<sub>2</sub>.

Après avoir précisé la participation de ces différents mécanismes dans l'altération des échanges gazeux, l'influence de la maladie hépatique est étudiée. Pour savoir s'il existe une influence de la maladie hépatique sur les échanges gazeux, le taux de bilirubine, l'albuminémie et la valeur du TQ sont mis en corrélation avec la PaO<sub>2</sub> et le P(A-a)O<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub>. Pour connaître le mécanisme de l'influence de la maladie hépatique sur ces échanges gazeux, le taux de bilirubine, l'albuminémie et la valeur du TQ sont mis en corrélation avec le VEMS, le Qs/Qt, le TLCO/VA, la Papm et la RVP, l'IC, la PvO<sub>2</sub>.

Les évaluations statistiques portent sur le calcul du coefficient de corrélation entre deux séries de données. Le seuil de probabilité des analyses statistiques a été fixé à 0,05. S'il existe une corrélation, une représentation graphique de la distribution de ces deux séries est apportée et une droite de régression linéaire (ou courbe de tendance linéaire) est calculée par la méthode des moindres carrés. Son équation est également précisée.

#### *Les échanges gazeux et les variations hémodynamiques de la circulation pulmonaire à l'effort.*

Les évaluations statistiques portent essentiellement sur les valeurs moyennes des paramètres gazométriques et hémodynamiques obtenus au repos et à l'effort. Leur comparaison a été réalisée en utilisant le test de Fisher.

Pour étudier l'influence de la maladie hépatique sur l'altération des échanges gazeux et les variations hémodynamiques à l'effort, une étude de corrélation a été réalisée.

## II. Résultats.

En première partie sont rapportées les huit observations. En deuxième partie est présentée une analyse statistique de la série rapportée (n=7) concernant les données du cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort.

### A. Rapport des observations.

Nous rapportons les cas cliniques en trois temps. Premièrement les données du bilan d'HPP réalisé chez les 8 patients étudiés sont récapitulées dans les tableaux de synthèse. Deuxièmement, les résultats du cathétérisme cardiaque à l'effort sont présentés. Troisièmement, l'observation de chaque patient est rédigée classiquement.

#### 1. Résultats du bilan de l'hypertension portopulmonaire.

**Tableau 10 :** Symptomatologie et sémiologie de l'HPP.

Nom	Symptomatologie				Signes cliniques				
	Dyspnée	Douleur thoracique	Syncope	Hémoptysie	Turgescence jugulaire	RHJ	OMI	Eclat B <sub>2</sub>	IT
C.M	II	-	-	-	-	-	-	+	+
L.J	III	-	-	-	-	-	-	+	+
M.J	III	-	+	-	+	-	-	+	-
L.G	III	-	-	-	-	-	-	-	-
L.N	IV	-	-	-	+	-	-	+	+
M.R	III	-	-	-	-	-	+	-	+
P.G	III	-	-	-	-	-	-	-	+
R.D	III	+	-	-	-	-	-	+	+

RHJ=reflux hépatojugulaire OMI=œdème des membres inférieurs IT=insuffisance tricuspidienn

**Tableau 11 :** Les examens paracliniques standards au cours de l'HPP.

Nom	Electrocardiogramme						Radiographie		GDS				NF
	RS	Axe D	HAD	HVD	BBD	N	Elargissement hilaire	ICT >	PaO <sub>2</sub> mmHg 80-100	PaCO <sub>2</sub> mmHg 36-44	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l 25-28	pH 7,38 ±0,02	Hb (g/100ml)
C.M	+	+	-	+	-	-	+	+	67	30	20,3	7,40	13,3
LJ	+	+	-	+	-	-	+	+	58	40	25	7,41	13,3
M.J	+	+	-	-	+	-	+	+	85	28	18	7,42	14,4
L.G	-	+	*	+	+	-	+	-	66	29	21,6	7,48	14,5
L.N°	+	+	-	+	+	-	-	+	50	23	20	7,50	12,7
M.R	+	+	-	+	+	-	+	+	42	37	normal	7,44	15,8
P.G	+	+	-	+	-	-	-	+	84	28	18,7	7,44	14,7
R.D	+	-	-	-	+	-	+	+	75	38	28	7,42	15,4

GDS= gaz du sang NF=formule sanguine RS=rythme sinusal Axe D= axe droit N=normal ICT=index cardiothoracique anormalement élevé Hb=hémoglobine \* présence d'une ACFA ° à distance de l'IRA

**Tableau 12 :** Quantifier l'HTAP, étudier son retentissement cardiaque et éliminer une cause cardiaque à l'HTAP.

Nom	Echographie cardiaque								
	DVD	HVD	IT	Paps	Valvulopathie gauche	Débit cardiaque l/min	Atteinte diastolique G	Shunt D-G	
C.M	+	+	+	115	-	?	-	-	- C
L.J	+	-	+	120	-	?	+	-	
M.J	+	-	+	80	-	?	+	-	
L.G	+	-	+	80	-	?	?	-	
L.N	+	+	+	65	-	2,5	-	-	- C
M.R	+	+	+	80	-	2,5	+	-	- C
P.G	+	+	+	80	-	?	-	-	
R.D	+	+	+	80	-	?	-	-	

DVD=dilatation ventriculaire droite HVD=hypertrophie ventriculaire droite IT= insuffisance tricuspideenne Paps = pression artérielle pulmonaire systolique C= échocardiographie de contraste

**Tableau 13** : Eliminer une origine respiratoire et thromboembolique.

Pathologie respiratoire										Pathologie thromboembolique		
P A T I E N T	EFR				Oxymétrie nocturne			Imagerie	Scinti- graphie pulmonaire de ventilation- perfusion	Angio scanner	Facteurs génétiques de la MTE	
	Tabac quantité actif/↓	CV VEMS % de la valeur théorique  Tiffeneau %	CPT VR % de la valeur théorique	T L C O / V A #	Test de marche distance m ΔSpO <sub>2</sub> % ΔFC %	Temps passé à SpO <sub>2</sub> <90% % du temps d' enregis- trement	Temps passé à SpO <sub>2</sub> <85% % du temps d' enregis- trement	Nombre d'épisodes où il existe une baisse de la SpO <sub>2</sub> à moins de 4% de la SpO <sub>2</sub> de base				TDM thorax coupes fines
C. M	20PA actif	115 124 81	101 81	60	320 ?	1	0	0	non réalisé	-	-	non réalisé
L.J	-	75 61 83	88 normal	67	240 - 6 + 29	100	92	54	-	-	-	-*
M. J	30PA actif	97 80 68	103 103	43	415 - 8 0	4	0	7	ECL	-	-	non réalisé
L. G	40PA ↑14 ans	75 71 73	84 99	59	400 - 7 ?	42	6	0	ECL	-	-	-
L. N	30PA actif	109 96 75	95 125	45	? ?	? ?	? ?	? ?	-	-	non réalisé °	-
M. R	60PA ↑7 ans	84 58 54	93 116	46	230 - 9 ?	24	47	386	ECL PCID	-	-	non réalisé
					(O <sub>2</sub> 5l/min)							
P. G	non	80 84 91	92 100	85	320 - 3 + 12	4	0	0	non réalisé	-	-	non réalisé
R. D	30PA actif	78 74 78	85 99	99	480 0 + 30	2	0	0	-	-	non réalisé	-

# exprimé en pourcentage de la valeur théorique

ECL= Emphysème centrolobulaire PCID=pneumopathie chronique infiltrative diffuse

MTE =maladie thromboembolique \* : incomplet car AVK en cours ° : phlébocavographie normale

**Tableau 14 :** Estimer la gravité de l'HTAP et étudier sa réversibilité sous traitement.

Cathétérisme cardiaque droit au repos										
Nom	FC bpm 60-80	PA mmHg <140 / 90	RVS dyn.s <sup>-1</sup> cm <sup>-5</sup> 1400-1800	IC l/min/m <sup>2</sup> 2,5-3,5	SvO <sub>2</sub> %	Papm mmHg 10-15	POD mmHg <10	Pcp mmHg 8-12	RVP dyn.s <sup>-1</sup> cm <sup>-5</sup> 50-120	Réversibilité
C.M	87	120/80	1721	1,9	54	56	10	6	1212	-NO, Pgl <sub>2</sub>
L.J	64	160/80	2545	2,1	52	52	12	8	1067	-NO
M.J	80	100/70	1600	2,4	66	48	5	5	839	-NO
L.G	75	157/85	2180	2,0	64	41	7	11	608	+NO
L.N°	88	108/65	1973	1,8	64	42	7	4	1013	-NO, Pgl <sub>2</sub> , phentolamine, diltiazem, nitrés
M.R*	110	145/113	2000	2,4	42	61	12	12	937	-NO
P.G	70	166/118	3889	1,7	62	50	6	2	1269	-NO, Pgl <sub>2</sub> , diltiazem
R.D	67	123/89	995	3,8	75	37	8	13	265	-NO, Pgl <sub>2</sub> +diltiazem

PA= pression artérielle systémique FC= fréquence cardiaque Papm= pression artérielle pulmonaire moyenne  
 IC= index cardiaque Pcp= pression capillaire pulmonaire RVP= résistance vasculaire pulmonaire POD= pression auriculaire droite SvO<sub>2</sub> = saturation du sang veineux mêlé en oxygène RVS= résistance vasculaire systémique  
 NO= monoxyde d'azote Pgl<sub>2</sub> = prostacycline ° : réalisé sous O<sub>2</sub> à 3l/min \*: réalisé sous O<sub>2</sub> à 4l/min

**Tableau 15:** Rechercher une condition associée à l'HTAP primitive.

Nom	Age ans	Antécédents	Conditions associées					Hépatopathie Classe de Child Pugh	Δt (HTP- HTAP) années	Δt (HTAP- décès) années
			Raynaud	Prise d'anorexigène	AAN ACAN titrage+	V I H				
C.M	56	Maladie de Crohn	-	-	-	-	A	4	2,1	
L.J	63	HTA compliquée Hashimoto	-	-	256	-	A	10	1,8	
M.J	48	BPCO légère, ACC	+	-	64	-	A	0	vivant >3,5	
L.G	67	Coronaropathie sévère BPCO modérée	-	-	-	-	B	-7,5	vivant >2,5	
L.N	39	-	-	-	256	-	B	4	vivant >8	
M.R	60	BPCO modérée Asbestose, SAOS	-	-	128 ?	?	A	-2	vivant >4	
P.G	59	-	-	+	-	-	A	-3,5	vivant >7,5	
R.D	41	Bronchite chronique obstructive	-	-	32	-	A	-6	vivant >6	

Age = age au moment du diagnostic de l'HTAP, =non précisé, \* non calculable  
 BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive, ACC= anticoagulant circulant  
 AAN = anticorps antinucléaire VIH = virus de l'immunodéficience humaine  
 Δt (HTP, HTAP) = intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et de l'HTAP  
 Δt (HTAP, décès) = intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTAP et le décès.

**Tableau 16 :** Suspecter l'existence d'une hépatopathie et d'une HTP aux données de l'interrogatoire, de la clinique et de la biologie sanguine.

Nom	ATCD		Signes cliniques					Biologie sanguine							
	HD	OA	AS	I	HMG	SMG	A	Plaquettes	SGOT 5-35 UI/l	SGPT 5-40 UI/l	γGT 8-47 UI/l	PAL 70-260 UI/l	BT 2-11 mg/l	Alb >35 g/l	TQ %
C.M	+	+	-	-	+	-	-	84 000	74	42	42	182	10	35	56
L.J	-	+	-	-	+	+	-	131 000	23	14	51	125	7	36	*
M.J	-	-	-	-	+	-	-	75 000	37	21	43	301	13	43	*
L.G	-	-	+	-	+	-	-	364 000	24	12	99	117	13	34	81
L.N	-	+	-	-	+	-	-	78 000	43	34	176	384	10	34	47
M.R	-	-	-	-	+	-	-	272 000	16	12	130	358	13	35	88
P.G	-	-	-	-	+	-	-	291 000	17	9	137	105	6	38	93
R.D	-	-	-	-	-	-	-	195 000	105	67	172	257	10	41	86

HD=hémorragie digestive OA=décompensation oedématoascitique AS= angiome stellaire I=ictère A= ascite  
BT=bilirubine totale Alb=albumine TP=temps de prothrombine, \*= traitement AVK en cours

**Tableau 17 :** Poser le diagnostic de l'HTP par l'imagerie abdominale et préciser son étiologie.

Nom	Nature de l'hépatopathie					Signes d'HTP						
	OH g d'alcool pur /j actif/ sevré	VHB VHC	Fer sérique 0,6-2 mg/l céruleo plasmine	α <sub>1</sub> anti- trypsine	Cause biliaire extra hépatique	A u t o A c	Cirrhose Th. portale	Dilatation veine porte	Flux hépat fuge	S M G	Anasto -mose porto -cave	A
C.M	80 sevré	-	0,9 normal	-	-	-	Cirrhose	?	?	+	+	-
L.J	40 actif	-	0,5 ?	?	-	-	Cirrhose	-	?	-	-	-
M.J	20 actif	+	0,87 ?	-	-	-	Cirrhose	?	+	+	+	-
L.G	60 sevré	-	0,38 ?	?	-	-	Fibrose	-	?	-	-	-
L.N	120 sevré	-	0,72 ?	?	-	-	Cirrhose	?	+	+	+	-
M.R	100 actif	-	1,27 ?	-	-	-	Budd Chiari	?	-	-	-	-
P.G	45 actif	-	1,6 ?	?	-	-	Stéatose	-	-	-	-	-
R.D	80 actif	?	1,17 ?	?	-	-	Stéatose	-	?	-	-	-

OH= éthyliste chronique VHB= virus de l'hépatite B VHC= virus de l'hépatite C  
Auto Ac = recherche d'auto anticorps SMG= splénomégalie A=ascite ?= non précisé

## 2. Résultats de l'exploration hémodynamique de la circulation pulmonaire à l'effort.

Les résultats du cathétérisme cardiaque droit à l'exercice obtenus chez les huit patients sont précisés dans le tableau 18. Le premier volet présente les données caractérisant les échanges gazeux et le second volet les paramètres hémodynamiques.

Cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort							
Patient âge poids	SaO <sub>2</sub> %	SvO <sub>2</sub> %	PvO <sub>2</sub> mmHg	C(A-v)O <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> ml/min ml/kg/min % VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> max ml/kg/min	Qs/Qt %
C.M° 58 ans 69 kg	91 / 88 - 3	58 / 43 - 25	33 / 27 - 18	6,0 / 8,3 + 38	259 / 424 6,1/kg 22 %	28,1	21 / 21 0
L.J.° 64 ans 69 kg	80 / 79 - 1	52 / 31 - 40	31 / 23 - 26	4,9 / 8,7 + 78	161 / 356 5,2/kg 17 %	30,6	42 / 31 - 26
M.J* 47 ans 62 kg	93 / 91 - 2	66 / 47 - 28	36 / 28 - 22	5,6 / 8,9 + 59	228 / 443 7,1/kg 21 %	34,1	20 / 18 - 10
L.G° 67 ans 77 kg	91 / 93 + 1	64 / 50 - 22	34 / 29 - 15	6,0 / 9,5 + 58	238 / 380 4,9/kg 21 %	23,1	25 / 14 - 44
L.N* 47 ans 56 kg	82 / 70 - 10	51/24 - 53	33 / 21 - 36	7,0 / 10,8 + 54	168 / 389 6,9/kg 22 %	30,6	37 / 39 0
M.R* 60 ans 74 kg	70 / 69 - 27	42 / 23 - 45	26 / 19 - 27	6,3 / 10,8 + 71	279 / 497 6,7/kg 25 %	27	51 / 40 - 22
P.G* 60 ans 73 kg	92 / 92 0	59 / 41 - 30	35 / 27 - 23	7,0 / 11,1 + 59	203 / 422 5,8/kg 22 %	25,8	20 / 44 - 30
R.D* 42 ans 70 kg	96 / 95 - 1	75 / 62 - 17	42 / 35 - 17	4,8 / 7,7 + 60	355 / 631 9/kg 24 %	36,9	17 / 13 - 23

**Tableau 18 volet A :** Les échanges gazeux au repos et à l'effort chez les patients étudiés.

° = pédalage à vide \* = épreuve sous une contrainte de 10 watts

SaO<sub>2</sub> = saturation en O<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> = saturation du sang veineux mêlé en O<sub>2</sub>

PvO<sub>2</sub> = pression du sang veineux en O<sub>2</sub> C(A-v)O<sub>2</sub> = différence artério-veineuse en O<sub>2</sub>

VO<sub>2</sub> = consommation en O<sub>2</sub> Qs/Qt = shunt intrapulmonaire

Pour chaque donnée : valeur mesurée au repos / valeur mesurée à l'exercice

**% de variation à l'effort**

à l'exception de la VO<sub>2</sub> : valeur mesurée au repos / valeur mesurée à l'exercice

*variation de la VO<sub>2</sub> exprimée en ml/kg/ min*

**variation de la VO<sub>2</sub> exprimée en pourcentage de la VO<sub>2</sub>max**

où VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min) = 60-0,55 âge (ans) pour l'homme  
= 48-0,37 âge (ans) pour la femme<sup>24</sup>



Cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort							
Patient âge poids	IC l/min/m <sup>2</sup>	FC bpm	VS ml	POD mm Hg	Papm mm Hg	Pcp mm Hg	RVP dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup>
C.M° 58 ans 69 kg	2,5 / 2,9 <b>+16</b>	65 / 70 <b>+8</b>	66 / 73 <b>+10</b>	17 / 25 <b>+47</b>	64 / 68 <b>+6</b>	8 / 9 <b>+12,5</b>	1042 / 925 <b>-11</b>
L.J.° 64 ans 69 kg	2,1 / 2,6 <b>+23</b>	64 / 86 <b>+34</b>	52 / 47 <b>+10</b>	12 / 26 <b>+116</b>	52 / 58 <b>+11</b>	8 / 11 <b>+37,5</b>	1067 / 917 <b>-14</b>
M.J* 47 ans 62 kg	2,4 / 2,9 <b>+21</b>	79 / 93 <b>+18</b>	52 / 53 <b>+2</b>	5 / 16 <b>+220</b>	48 / 56 <b>+17</b>	5 / 5 <b>0</b>	839 / 916 <b>-3</b>
L.G° 67 ans 77 kg	2,0 / 2,1 <b>+5</b>	75 / 81 <b>+8</b>	53 / 49 <b>-8</b>	7 / 14 <b>+100</b>	41 / 49 <b>+20</b>	11 / 15 <b>+36</b>	608 / 686 <b>+12</b>
L.N* 47 ans 56 kg	1,5/2,3 <b>+53</b>	65/88 <b>+35</b>	37/41 <b>+11</b>	4/12 <b>+200</b>	62/77 <b>+24</b>	6/10 <b>+25</b>	1867/1489 <b>+20</b>
M.R* 60 ans 74 kg	2,4 / 2,5 <b>+4</b>	109 / 125 <b>+15</b>	40 / 37 <b>-7</b>	12 / 23 <b>+91</b>	61 / 59 <b>-3</b>	12 / -	937 / -
P.G* 60 ans 73 kg	1,7 / 2,2 <b>+29</b>	70 / 81 <b>+16</b>	42 / 47 <b>+12</b>	6 / 13 <b>+117</b>	60 / 60 <b>0</b>	14 / 4 <b>-71</b>	1269 / 1179 <b>-7</b>
R.D* 42 ans 70 kg	3,8 / 4,2 <b>+11</b>	67 / 87 <b>+30</b>	111 / 95 <b>-14</b>	8 / 15 <b>+88</b>	37 / 57 <b>+54</b>	13 / 20 <b>+54</b>	265 / 363 <b>+37</b>
Moyenne	+ 16 ± 9	+ 18 ± 10	+ 7 ± 5	+ 111 ± 53	+ 18 ± 19	+ 35 ± 21	- 9 ± 5

**Tableau 18 volet B :** Les variations hémodynamiques à l'effort chez les patients étudiés.

° = pédalage à vide \* = épreuve de 10 W

Pour chaque donnée : valeur mesurée au repos / valeur mesurée à l'exercice

**% de variation à l'effort**

VS=volume systolique POD=pression de l'oreillette droite

### 3. Présentation rédactionnelle des observations

#### **Observation n°1 : Monsieur C.M. né le 27.06.1939**

Monsieur C.M., 56 ans, technicien dans le commerce de la marbrerie, est admis en novembre 1996 dans le service de médecine interne, d'immunologie clinique et d'allergologie de l'Hôpital Central du CHU de Nancy pour bilan étiologique d'une HTAP précapillaire sévère.

En octobre 1996, le patient est hospitalisé à l'hôpital de Saint-Dié des Vosges (88) pour un épisode de décompensation cardiaque globale. L'échocardiographie pose alors le diagnostic d'HTAP dont le siège précapillaire est précisé par le cathétérisme cardiaque droit. Le dosage des D dimères est mesuré à 1296 µg/l (normale < 500 µg/l), il existe un thrombus semi récent de la veine tibiale antérieure droite et la scintigraphie pulmonaire de perfusion note plusieurs défauts segmentaires postérieurs droits. Cependant, ceux-ci sont retrouvés au temps de la ventilation en raison d'un épanchement pleural homolatéral. Malgré tout, la migration d'une thrombose veineuse du membre inférieur droit reste l'origine la plus probable de la défaillance cardiaque globale. Le diagnostic de cœur pulmonaire chronique postembolique est, par contre, écarté car un seul territoire est atteint. Enfin, aucun trouble ventilatoire n'est mis en évidence par les EFR. Un traitement par molsidomine (Corvasal\*) est introduit ainsi qu'une héparinothérapie à dose curative. Le patient est alors transféré dans le service du CHU de Nancy.

Ce patient y est suivi depuis 1980 pour une maladie de Crohn évolutive. Il a été traité respectivement par sulfasalazine (Salazopyrine\*) *per os* et mésalazine (Pentasa\*) ou hydrocortisone (Proctocort\*) par voie locale, par corticothérapie orale au long cours, par hémicolectomie droite en 1982 et enfin, par mésalazine (Pentasa\*) *per os*. La corticothérapie générale s'est compliquée en 1990 par une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche. Cette dernière a indiqué la pose d'une prothèse totale de hanche (PTH). En avril 1993, le descellement septique (à Staphylocoque doré) de l'implant prothétique nécessite une dépose-repose du matériel en deux temps. Le traitement chirurgical s'est associé à une bi-antibiothérapie par ciprofloxacine (Ciflox\*) 750 mg ×2 /j et minocycline (Mynocine\*) 100 mg ×2 /j pendant un an. Il existe un tabagisme actif, quantifié à 20 PA.

En septembre 1992, le patient présente une hémorragie digestive haute sur rupture de varices œsophagiennes (de grade III et IV). L'éradication des varices œsophagiennes est réalisée par sclérothérapie (octoxysclerol puis polidocanol 1%). L'hépatopathie est probablement une cirrhose hépatique car il existe une HTP sévère ainsi qu'une insuffisance hépatique. Son origine n'est pas clairement établie. En effet, la prise d'alcool avouée est modérée et les principales étiologies de la cirrhose sont éliminées. Une maladie de von Gierke est également écartée. L'hyperplasie nodulaire régénérative décrite dans la maladie de Crohn est un diagnostic peu probable car l'insuffisance hépatique y est rare. La description d'hépatite chronique active, de cholangite sclérosante primitive et de cirrhose biliaire primitive est rapportée dans la rectocolite hémorragique. Ces diagnostics ont été écartés par la recherche négative des auto-anticorps (dont les anticorps anti microsomes LKM). Une biopsie hépatique est réalisée par voie transpariétale : le prélèvement très exigu n'apporte ni espace porte ni veine centrolobulaire mais les petites plages hépatocytaires ne présentent ni souffrance, ni inflammation ni surcharge. En novembre 1993, un premier épisode de décompensation œdématoascitique est favorisé par un apport hydrosodé important, contemporain au geste chirurgical de dépose-repose de la PTH et à l'antibiothérapie intraveineuse.

Traitement d'entrée :	prednisone	Cortancyl* 10 mg	1/j
	mésalazine	Pentasa* 500	8/j
	spironolactone	Aldactone* 75mg	1/j
	furosémide	Lasilix* 40mg	1/j et Kaleorid 1000 1/j
	molsidomine	Corvasal* 2mg	3/j
	nadroparine	Fraxiparine* 0,3ml	1 injection sous cutanée/j

A l'admission, l'état général est conservé. Le patient pèse 62 kg pour une taille de 165 cm. La tension artérielle est de 100/60 mmHg, le pouls est régulier à 82 battements par minute (bpm). La coloration des téguments est respectée, il n'y a pas d'hippocratisme digital. Le patient présente une dyspnée d'installation et d'aggravation progressive depuis plusieurs semaines, actuellement de stade II (mais une boiterie limite les efforts physiques). Il n'existe pas de toux ni d'expectorations chroniques. On ne retrouve pas de signes de gravité clinique de l'HTAP. L'examen ne note plus de signes congestifs droits ni de signes manifestes de thrombose veineuse profonde. L'auscultation cardiaque note un éclat de B2 et une IT. L'auscultation pulmonaire retrouve un murmure vésiculaire symétrique dans les deux champs sans râle ni bruit surajouté. L'hépatopathie est manifeste sans signe d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une circulation collatérale abdominale. L'orifice d'une fistulisation entérocutanée est observé en fosse iliaque droite, il n'est pas infecté.

Sur le plan biologique, on note une thrombopénie isolée. Il existe une cytolysé hépatique légère sans cholestase avec une baisse spontanée du TP et une diminution de l'albuminémie. Le dosage du facteur V est normal. On retrouve une hypergammaglobulinémie polyclonale sans bloc  $\beta$ - $\gamma$  et sans syndrome inflammatoire associé. Le bilan thyroïdien est normal. Des complexes immuns circulants de grande taille (excès d'anticorps) sont mis en évidence. Ils activent la voie alterne du complément. Il existe ni baisse du complément total ( $CH_{50}$  à 46 UI) ni diminution de ses fractions ( $C_3$  à 0,91 g/l et  $C_4$  à 0,27 g/l).

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

D'après le centre de pharmacovigilance, la mésalazine et la sulphasalazine n'ont ni toxicité hépatique ni toxicité vasculaire pulmonaire. L'implication de la ciprofloxacine et de la minocycline est également peu probable. Dès lors, le tableau clinique est celui d'une hépatopathie compliquée (par une HTP sévère et une insuffisance hépatique de classe B), associée à une HTAP inexplicée et à une granulomateuse autonome de localisation intestinale. Le bilan étiologique de l'HTAP conclut à une HPP. Cependant, l'hépatopathie n'est pas formellement identifiée. Aussi, le bilan sanguin est complété pour rechercher une hépatite granulomateuse non liée à la maladie de Crohn.

Une origine tuberculeuse est écartée devant la négativité de l'intradermoréaction à la tuberculine. La normalité de la calcémie (86 mg/l), du dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (24 nmol/ml/min pour une référence à  $20 \pm 8$  nmol/ml/min) et le scanner thoraco-abdominal réfutent le diagnostic de sarcoïdose à localisation hépatique. Le diagnostic de vascularite granulomateuse est écarté tant par la clinique que par la biologie. La numération formule sanguine, l'EPP et la recherche d'une protéinurie ne trouvent pas d'argument pour une amylose secondaire à une hémopathie ou à un myélome. Un lupus avec syndrome des anticorps antiphospholipides est écarté par la recherche d'anticorps anti ADN, l'étude du TCA, la recherche d'anticorps anticardiolipides et d'une sérologie syphilitique dissociée. La recherche des facteurs rhumatoïdes est négative. Les données cliniques ainsi que l'absence d'anticorps anti-Scl 70 et anti centromère écartent un CREST syndrome.

Devant ce bilan sanguin négatif, une biopsie hépatique est réalisée à visée diagnostique : elle recherche une granulomatose mais aussi une amylose ou une maladie veino-occlusive.

La carotte biopsique obtenue par voie transjugulaire est de bonne qualité, de 1,5 cm et comporte 4 espaces portes. Il existe une fibrose disséquante isolant des nodules de régénération avec une désorganisation modérée de la trame hépatocytaire sans stigmates d'affection virale. Les sinusoides sont légèrement congestifs, aucun infiltrat interstitiel n'est observé ni de granulome. Il existe une fibrose des espaces portes, siège d'une inflammation polymorphe (histiocytes, plasmocytes, lymphocytes) déterminant une nécrose parcellaire périportale marquée mais sans remaniement vasculaire ou des canaux biliaires. Les colorations au rouge Congo et à la thioflavine T n'objectivent pas de dépôts amyloïdes. La mesure du gradient de pression veineuse sushépatique n'a pas été réalisée.

Les résultats histologiques réfutent les différentes hypothèses diagnostiques et prouvent l'existence d'une cirrhose hépatique bien qu'aucune orientation étiologique ne soit apportée.

Le test de réversibilité de l'HTAP sous vasodilatateurs est réalisé en décembre 1996 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois. L'inhalation de NO à une concentration de 20 ppm ne provoque pas de baisse de la Papm (56→53 mmHg) mais entraîne une baisse de 11% de la RVP ( $1250 \downarrow 1111 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) par effet débit ( $3,2 \uparrow 3,6 \text{ l/min}$ ). La perfusion de Pgl<sub>2</sub> (epoprostenol sodium Flolan\*) à une concentration de 10 ng/kg/min n'entraîne pas de diminution de la Papm (56→56 mmHg) mais s'accompagne d'une baisse de la RVP de 37% ( $1250 \downarrow 784 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) par effet débit ( $3,2 \uparrow 5,1 \text{ l/min}$ ). L'effet débit observé sous NO motive l'introduction d'un traitement par inhibiteur calcique après arrêt du traitement nitré. La présence de l'HTAP fait discuter l'indication d'un traitement par AVK mais cette dernière n'est pas retenue en raison de la pathologie digestive évolutive. Le traitement est remplacé par une héparinothérapie de bas poids moléculaire à dose isocoagulante.

**En conclusion :** Ce patient âgé de 56 ans est porteur d'une cirrhose hépatique d'origine éthylique de classe A (score 6) compliquée par une hypertension portale sévère et une insuffisance hépatique au moment du diagnostic de l'HTAP. Monsieur C.M. présente une maladie de Crohn ayant nécessité, directement ou non, divers traitement médicamenteux au long cours (sulfasalazine, mésalazine, ciprofloxacine et minocycline). Quatre ans après avoir posé le diagnostic de l'HTP, ce malade présente une décompensation cardiaque globale favorisée par une projection embolique minime. En effet, le patient a plusieurs facteurs de risque acquis de la maladie thromboembolique : l'âge, une pathologie inflammatoire évolutive, l'insuffisance cardiaque droite et la sédentarité en raison d'une boîterie. Une HTAP de grade clinique IV est découverte. L'HTP est la seule condition associée à l'HTAP (une maladie de von Gierke a été éliminée). Au cathétérisme cardiaque, l'HTAP est sévère et possède tous les critères de gravité hémodynamiques. Elle n'est pas réversible sous vasodilatateur. La fonction ventriculaire diastolique gauche est conservée. Par ailleurs, il n'existe pas d'hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie.

Malgré l'importance du tabagisme toujours actif, il n'existe pas de symptomatologie bronchitique, pas de trouble ventilatoire obstructif à la spirométrie. La courbe débit-volume vérifie l'absence d'obstruction bronchique périphérique (DEM<sub>50</sub> à 140% de la valeur théorique). Il n'existe donc pas de maladie respiratoire hypoxémiante. L'HTAP engendre une hypoxémie modérée au repos qui ne s'aggrave pas à l'effort ni pendant le sommeil. La baisse de la PaO<sub>2</sub> s'accompagne d'une alcalose respiratoire compensée.

Le traitement de sortie associe :	diltiazem	Tildiem* 60mg	2 cp × 3/j
	digoxine	Digoxine*	1 cp /j
	furosemide	Lasilix *40mg	1 cp/j + Kaléorid1/j
	mésalazine	Pentasa*500mg	2 cp × 3/j
	flunitrazépan	Rohypnol* 1mg	1 cp au coucher
	nadroparine	Fraxiparine* 0,3ml	1 injection sous cutanée/j

Evolution : se reporter au tableau page présenté en page suivante.

L'HTAP s'aggrave progressivement : il existe une majoration de la dyspnée (stade II à III en 09.97) qui s'associe à une augmentation de la Paps estimée par échocardiographie (70 à 110 mm Hg en 09.97). Il n'existe pas de nouvelle cause d'HTAP.

La fistulisation entéro-cutanée située au niveau de la FID devient invalidante. Elle est, de plus, à l'origine de surinfections cutanées récidivantes. Malgré une corticothérapie générale à forte dose pendant trois semaines, la fistule s'aggrave. L'indication d'un geste chirurgical est alors posée. Le 18.11.98, la suppression de la fistule est complétée par le rétablissement de la continuité digestive : en conséquence, l'intestin grêle et le rectum sont réséqués. Dans les suites opératoires, le patient présente une décompensation ascitique avec encéphalopathie dans un contexte septique. La cicatrice de laparotomie se désunit en raison de l'écoulement du liquide ascitique infecté provoquant une éviscération d'aggravation constante. Une reprise de l'ancienne incision est réalisée le 4.12.98. En postopératoire immédiat, le patient présente une détresse respiratoire avec acidose métabolique. L'aggravation de l'état respiratoire conduit au décès le 06.12.98 soit 2,1 ans après le diagnostic de l'HTAP.

L'autopsie n'a pas été réalisée.

**Monsieur C.M. né le 27.06.1939**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s : estimée par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Conclusion
11.96	Corvasal 2mg 3/j Lasilix 40 1/j Aldactone 75 1/j Fraxi 0,3 2/j Cortancyl, Pentasa	65 13,4	II	320 >94 70 à 120	78	32	66	Papm= 56 Paps= 70	1,9 1212	Introduction <b>Tildiem et Fraxiparine</b>
03.97	(↑corvasal et aldactone) <b>Tildiem 60 2cp×3/j</b> Digoxine 1/j Lasilix 40 1/j <b>Fraxiparine 0,3 1/j</b>	69 13,3	II mais améliorée	340 91 60↑92	65	29	79	Papm= 64 Paps= 115	2,5 1042	Rectorragies :↓ <b>Fraxiparine</b> Inhibiteur calcique+3mois : ↑ HTAP → ↑hypoxémie : ↓ <b>Tildiem</b>
09.97	(↓Tildiem et Fraxi) Digoxine 1/j Lasilix 40 1/j	67 -	III	320 91 ↑110	82	30	83	Paps= 110		Stabilité HTAP et amélioration troubles de la diffusion et de l'hypoxémie
10.97	Digoxine Lasilix40 1/j	67 -	III	280 95 70↑120	73	27		Paps= 110		Introduction <b>Adalate 10mg</b> (1gel×4/j) puis interruption en raison d'OMI
12.97	(↓ <b>adalate</b> ) Digoxine Lasilix40 1/j	66 -	III	280 >94	66	32				
06.98	Digoxine Lasilix40 1/j	68 16,6	III	280 pas de désaturation	80	32	87	Paps= 95		Stabilité de la clinique (pas d'IVD ni signes gravité HTAP), de l'hématose et de la Paps : surveillance simple.

## **Observation n°2 : Madame L.J. née le 21.06.1934**

Madame L.J., 63 ans, sans activité professionnelle, est admise en novembre 1997 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois pour bilan étiologique d'une HTAP sévère.

En juillet 1997, la patiente présente un premier épisode de décompensation cardiaque globale qui conduit au diagnostic de l'HTAP à l'échodoppler cardiaque. La défaillance cardiaque a été favorisée par une mauvaise observance de son traitement antihypertenseur systémique.

En effet, la patiente est porteuse d'une HTA sévère, compliquée par une hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance coronarienne (angor stable). En dehors de l'HTA, les facteurs de risque athéromateux sont nombreux : l'âge, le surpoids, les troubles métaboliques à type de dyslipidémie et de diabète non insulino-dépendant. Il existe un éthylysme chronique sans tabagisme associé. La consommation avouée est de 40 g d'alcool pur/j. L'exogénose est à l'origine d'une hépatopathie alcoolique probablement cirrhotique car la patiente a présenté un premier épisode d'insuffisance hépatique (à type de décompensation oedématoascitique) en 1987. Cette complication de la maladie hépatique a été suivie par plusieurs autres épisodes de décompensation dont le nombre et le type ne peuvent être précisés par la patiente.

Traitement d'entrée : labetalol           Trandate\*           1/j  
ramipril           Triatec\* 2,5mg   1/j  
furosémide       Lasilix\* 40mg   1/j (+ Diffu K)  
trinitrine 10 mg en dispositif transdermique  
gliclazide       Diamicron\*     1cp × 3/j  
vitaminothérapie B<sub>1</sub>B<sub>6</sub>

A l'admission, il n'existe pas d'altération de l'état général. La patiente pèse 68 kg pour une taille de 142 cm. La tension artérielle, tout au long du séjour hospitalier, oscille entre 180/100 et 220/100 mm Hg. Le pouls est régulier à 60 bpm. On note une cyanose centrale. La patiente se plaint d'une dyspnée à l'effort, d'installation insidieuse depuis trois ans, de stade III à l'examen clinique. Il n'existe pas d'orthopnée, pas de toux ni d'expectorations chroniques. Il n'y a pas de signes de gravité clinique de l'HTAP. En effet, les douleurs coronariennes sont sans recrudescence et cèdent rapidement à la prise de trinitrine sublinguale. On ne retrouve pas de signes de décompensation cardiaque droite. L'auscultation cardiaque note une éclat de B2 et une insuffisance tricuspidiennne. A l'auscultation pulmonaire est perçue une baisse diffuse du murmure vésiculaire. La maladie hépatique est décelable cliniquement ainsi que l'hypertension portale (splénomégalie). Il n'existe pas de signe d'insuffisance hépatique. La palpation cervicale est sans particularité.

Sur le plan biologique, une leucopénie (3 600 leucocytes/mm<sup>3</sup> avec formule normale) associée à une thrombopénie indique un hypersplénisme. Il n'existe ni cytolysse hépatique ni cholestase. Le TQ est abaissé par le traitement AVK. Le taux d'albumine est normal. On note une hypergammaglobulinémie polyclonale sans bloc  $\beta$ - $\gamma$  et sans syndrome inflammatoire (VS à 16/36 mm mais PCR, taux du fibrinogène à 3,9 g/l, taux des  $\alpha_2$  globulines normaux). La glycémie à jeûn est de 0,69 g/l et la recherche d'une microalbuminurie est négative. Le dosage des CPK est normal.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

Le bilan d'hémostase retrouve un TCA allongé (41s pour un témoin à 37s) mais la recherche d'un anticoagulant circulant phospholipide-dépendant est négative. En outre, le dosage en antithrombine III et la sensibilité à la protéine C activée sont normaux. Les recherches d'un déficit en protéine C et protéine S, toutes deux vitamine K-dépendantes, ne sont pas interprétables en raison de l'introduction d'un traitement par acenocoumarol (Sintrom\*).

La recherche d'AAN est positive au titre 256. La fluorescence a un aspect homogène. La recherche des autres anticorps est négative. La recherche de c-ANCA est négative, mais la présence de p-ANCA au titre 64 mène à compléter le bilan de vascularite. Il n'existe pas de signes cliniques en faveur d'une périartérite noueuse qui s'accompagne volontiers de p-ANCA et la recherche de l'anticorps anti-MPO est négative. Par ailleurs, les recherches de l'anticorps anti-PR3 et de l'anticorps anti-BPI sont également négatives.

Le bilan thyroïdien objective une hypothyroïdie périphérique : la T<sub>4</sub> est normale (dosée à 16,7 pmol/l) et la THS ultrasensible est élevée (15,22 mUI/l).

Les autoanticorps antithyroïdiens sont présents : les anticorps antiperoxydase sont augmentés (>3000 UI/ml pour une normale <60 U/ml) ainsi que les anticorps antithyroglobuline (1800 U/ml pour une normale <50U/ml). L'iodurie sur 24 heures est diminuée à 12 µg/l (normale entre 100 et 400 µg/l). L'échographie thyroïdienne met en évidence un nodule de structure hétérogène situé au niveau du lobe gauche, de 11 × 11mm sans adénopathie satellite. Le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto est posé. Cette hypothyroïdie symptomatique (bradycardie, allongement du segment Q-T) peut aggraver les désaturations nocturnes mises en évidence à l'oxymétrie nocturne (par hypopnées centrales).

L'étude histologique d'une biopsie hépatique obtenue par voie transjugulaire est peu contributive : la ponction biopsie amène six petits fragments, un seul espace porte est analysable. Il n'y a pas de signes d'inflammation ni de fibrose. Les veines centrolobulaires ont une paroi fine. Les travées hépatocytaires sont régulières avec une trame réticulinique grêle, les hépatocytes sont sensiblement normaux avec une discrète surcharge intracytoplasmique ferrique et des microvacuoles stéatosiques, sans cytolysse ni foyer inflammatoire. La mesure du gradient de pression veineuse sushépatique n'a pas été réalisée. L'aspect fragmenté de la carotte biopsique, les antécédents d'insuffisance hépatique (décompensation oedemato-ascitique) et l'aspect scannographique sont des arguments pour une cirrhose hépatique. Le diagnostic d'HTP est certain car la NFS objective un hypersplénisme et les antécédents note des épisodes de décompensation oedématoascitique. Le bilan étiologique de cirrhose hépatique est négatif, l'origine éthylique est retenue.

Le test de réversibilité de l'HTAP sous vasodilatateurs est réalisé en février 1998. L'inhalation de NO ne modifie pas la P<sub>apm</sub> ni la RVP. L'HTAP est fixée. (compte rendu du test non retrouvé).

**En conclusion :** Madame L.J. âgée de 63 ans reçoit un traitement  $\beta$ bloquant pour une HTA systémique compliquée par une hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance coronarienne (angor stable). Elle est porteuse d'une cirrhose hépatique (classe non calculée car TQ spontané non retrouvé) décompensée par une hypertension portale manifeste (hypersplénisme avec splénomégalie) et une insuffisance hépatique au moment du diagnostic de l'HTAP. Dix ans après avoir porté le diagnostic clinique d'une HTP, un épisode d'IVD conduit au diagnostic de l'HTAP de classe IV. Chez cette patiente, la fonction systolique ventriculaire gauche est préservée malgré l'existence d'une cardiopathie hypertrophique secondaire à l'HTA systémique.



De plus, il n'existe pas de cardiopathie gauche dilatée d'origine ischémique. Une thyroïdite d'Hashimoto est retrouvée parmi les conditions associées à l'HTAP autres que l'HTP.

Au cathétérisme cardiaque, l'HTAP est sévère et présente tous les critères de gravité hémodynamique. L'HTAP est non réversible sous vasodilatateur. Il n'existe pas d'hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie mais on retrouve une augmentation de la RVS compatible avec la présence d'une HTA systémique. La fonction diastolique ventriculaire gauche est altérée.

Il existe une hypoxémie de repos franche qui s'aggrave nettement à l'effort et pendant le sommeil. La surcharge pondérale s'associe à un trouble ventilatoire restrictif minime et il n'existe pas de syndrome obésité-hypoventilation. Il n'existe pas d'antécédent tabagique. Les résultats de l'épreuve d'hyperoxie, de l'échocardiographie de contraste et de la scintigraphie avec balayage corporel total n'ont pas été retrouvés. Ces examens auraient pu préciser l'existence d'un shunt D-G. Cependant, la correction de l'hypoxémie sous faible débit d'O<sub>2</sub> rend son existence peu probable.

Devant ce tableau d'IRC, une oxygénothérapie est introduite à 1l/min pendant le sommeil. Le traitement par IEC est majoré en raison du déséquilibre de l'HTA. Un traitement par inhibiteur calcique est introduit à visée vasodilatatrice systémique et pulmonaire. Un traitement par AVK à dose prophylactique minimale (INR entre 1,5 et 2) s'y ajoute. Cette faible dose est justifiée par le déséquilibre de l'HTA (risque d'AVC hémorragique) dans un contexte de débit cardiaque droit conservé. Le traitement antidiabétique est interrompu mais la surveillance glycémique est resserrée.

Le traitement de sortie associe :	labetalol	Trandate*	1/j
	nifédipine	Adalate* 20mg LP	2/j
	ramipril	Triatec* 5mg	2/j
	furosémide	Lasilix* 40mg	1/j (+ Diffu K)
	acenocoumarol	Sintrom*	½ /j
	trinitrine 10 mg	en dispositif transdermique	
	oxygène pendant le sommeil		1l/min

Evolution : se référer au tableau présenté en page suivante.

L'HTAP s'aggrave cliniquement alors que l'estimation de la Paps par échographie ne varie pas. Il n'existe pas de nouvelle cause d'HTAP.

En mai 1999 soit 1,8 ans après le diagnostic de l'HTAP, la patiente décède dans un tableau de détresse respiratoire au décours d'une décompensation cardiaque globale.

Une autopsie est réalisée. Il existe un état d'anasarque marqué par une infiltration diffuse des téguments et l'existence d'un épanchement pleuropéricardique ainsi que d'une ascite. L'examen ne trouve pas de thrombus récent à la partie proximale du lit artériel pulmonaire. La veine porte extrahépatique est libre. Il n'est pas observé de varices oesophagiennes patentes mais la coloration du tiers inférieur de l'œsophage est violacée. L'aspect gastrique est normal. Le foie présente de multiples petits nodules de quelques millimètres de diamètre. Les canaux biliaires extra-hépatiques sont perméables. Une splénomégalie congestive est isolée. L'étude histologique n'a pas été réalisée.

**Madame L.J. née le 21.06.1934**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques
12.97	Trandate 1/j Triatec 2,5 1/j Lasilix 40 1/j Trinitrine 10mg Diamicron, B1B6	69 13,3	III	240 87↓83 70↑90	58	40		Paps= 120		↑Triatec 5 2/j Introduction <b>Adalate LP 2/j</b> <b>+Sintrom+</b> <b>O<sub>2</sub> nuit 1l/min</b> + Levothyrox 25 µg
02.98	Trandate 1/j Triatec 5 2/j Lasilix 40 1/j <b>Adalate LP 2/j</b> <b>Sintrom</b> <b>O<sub>2</sub> nocturne 1l/min</b> Levothyrox 25 µg	69 12,5	III	240 >83 70↑90	52 75 sous 1,5l/min O <sub>2</sub>	37 43 sous 1,5l/min O <sub>2</sub>	67	Paps= 105  Papm= 52	2,1  1067	Oxymétrie de contrôle sous O <sub>2</sub> : SpO <sub>2</sub> <90 pour 65% temps et SpO <sub>2</sub> <85 pour 31% temps Aggravation de l'hypoxémie de repos avec trouble ventilatoire obstructif (VEMS 69 CVF77 Tiffeneau 73 ) d'où <b>O<sub>2</sub> 18/24h</b>
09.98	Idem sauf ↑ <b>Adalate</b> <b>OLD 1,5 l/min</b> Levothyrox 75 µg	66 10,3	III	185 92↓84 64↑90	60 1,5l/min O <sub>2</sub>	39 1,5l/min O <sub>2</sub>		Paps= 120		↓ <b>Adalate</b> car OMI iatrogène Hyperthyroïdie iatrogène <b>Pertes de connaissance</b> , IVD (TJ) et aggravation de la Paps sans retentissement sur hématose. Indication de la Pgl <sub>2</sub> mais refus par la patiente.
01.99	Idem sauf ↓ Levothyrox 50 µg	63 11,3	III	210 96↓85 72↑92	65 1,5l/min O <sub>2</sub>	43 1,5l/min O <sub>2</sub>				Stabilité clinique de l'HTAP. Stabilité de l'hypoxémie.

### **Observation n°3 : Monsieur M.J. né le 15.01.1952**

Monsieur M.J., 48 ans, chaudronnier, est admis en juin 1999 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois (54) pour prise en charge thérapeutique d'une hypertension portopulmonaire.

Son passé médico-chirurgical est sans événement notable. Il existe un tabagisme actif, quantifié à 30 PA associé à un éthyliisme avoué à 20 grammes d'alcool pur /jour.

Lors des six derniers mois, le patient a présenté trois syncopes à l'effort (à la montée d'escaliers, à la marche rapide sur terrain plat). Son hospitalisation à l'Hôpital Public de Santé de Fresnes (94) a été motivée par une lipothymie lors de la toilette, d'une durée inférieure à 5 minutes, avec palpitations et sans perte de connaissance. Ce malaise s'intègre dans un tableau de dyspnée à l'effort, d'aggravation progressive depuis neuf mois, de stade III à l'examen. Le patient est porteur d'une bronchite chronique posttabagique. L'EFR objective un trouble ventilatoire obstructif minime (VEMS à 80, CVF à 97, coefficient de Tiffeneau à 68% et VR à 103 % de la valeur théorique) sans distension thoracique (CPT 103% de la valeur théorique) Il existe donc une BPCO légère. On note une cassure nette de la courbe expiratoire avec effondrement des débits à bas volume (DEM<sub>25/75</sub> à 24% et DEM<sub>50</sub> à 32% de la valeur théorique) alors que le débit de pointe est conservé (DEP à 91% de la valeur théorique). Cette observation est plus en faveur d'un collapsus des voies aériennes lié à un emphysème que d'une obstruction bronchique périphérique. Un emphysème centrolobulaire diffus (avec une bulle sous pleurale latérobasale droite de 3 cm de grand axe) est ainsi mis en évidence au scanner thoracique. Le degré de la BPCO est insuffisant pour provoquer une dyspnée aussi invalidante. En effet, la gêne respiratoire au cours de la BPCO s'observe pour une amputation de 50% du VEMS et/ou en présence d'une distension thoracique. Par ailleurs, on observe une hypoxémie légère avec alcalose respiratoire chronique. Cette hypoxémie s'aggrave nettement à l'effort car il existe une atteinte de la diffusion des gaz sévère. L'échographie cardiaque pose le diagnostic d'HTAP sans mise en évidence de valvulopathie ou de cardiopathie gauches. La Paps est estimée à 70 mm Hg. Par ailleurs, la scintigraphie de ventilation/perfusion, l'angioscanner thoracique et l'angiographie pulmonaire éliminent une maladie thromboembolique chronique. Le diagnostic d'HTAP primitive est donc posé. Une condition associée est recherchée.

Il existe une hépatosplénomégalie avec hypersplénisme marquée (48.000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, le myélogramme précise l'origine périphérique). Le TP spontané est mesuré à 51% d'activité par rapport au témoin mais sans insuffisance hépatocellulaire (facteur V à 83% d'activité). On retrouve une cholestase anictérique. L'hypertension portale se manifeste en outre par la présence de varices oesophagiennes à la fibroscopie gastrique. Aucune autre condition associée à l'HTAP primitive n'est mise en évidence : la sérologie HIV est négative, le bilan thyroïdien est normal et les recherches d'anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroxine sont négatives, il n'existe pas d'argument clinique en faveur d'une connectivite. Le patient est adressé pour prise en charge thérapeutique de cette hypertension portopulmonaire.

Son traitement d'entrée comprend :	digoxine	Digoxine*	1/j
	furosémide	Lasilix* 20mg	1/j et DiffuK 1/j
	acenocoumarol	Sintrom*	½ /j
	propranolol	Avlocardyl*	¼ ×3/j
	miansérine	Athymil* 30mg	1/j
	zolpidem	Stilnox*	1/j

A l'admission, l'état général est conservé. Le patient accuse un poids de 62 kg pour 173 cm. Il est apyrétique, la tension artérielle est de 100/70 mmHg et le pouls à 80 bpm. Il n'existe pas de cyanose mais on note un hippocratisme digital. Il présente une dyspnée de stade III à l'examen. Il a présenté deux syncopes depuis l'introduction du traitement par propranolol Avlocardyl\*. Il existe une discrète toux chronique, peu productive. Le patient décrit un phénomène de Raynaud, exclusivement au froid mais on ne peut écarter un syndrome du marteau hypothénarien compte tenu de la profession. L'examen révèle une turgescence jugulaire spontanée, isolée chez ce patient emphysémateux. L'auscultation cardiaque note un éclat de B2 sans souffle valvulaire. L'auscultation pulmonaire est normale. On palpe une hépatomégalie sans signe d'insuffisance hépatique ni d'hypertension portale.

Sur le plan biologique, il existe une thrombopénie modérée associée à une macrocytose (VGM à 94  $\mu^3$ ). On retrouve une cholestase anictérique sans cytolyse. Le profil de l'électrophorèse des protéines sériques est normal sans bloc  $\beta$ - $\gamma$ . Le TQ est abaissé par le traitement AVK, il existe un allongement du TCA (48s pour un témoin à 37s) lié à la présence d'un anticoagulant circulant phospholipide dépendant. L'absence de diminution du facteur V élimine une insuffisance hépatique. On note une élévation du taux d'activité coagulante du facteur VIII sans syndrome inflammatoire associé (>202 % du taux d'activité du plasma témoin). En effet, la VS est légèrement accélérée à 19 / 41 mm mais les dosages de la PCR, du fibrinogène et des  $\alpha_2$  globulines sont normaux. A la recherche d'autoanticorps, seul le dosage des AAN est significatif au titre 64, l'aspect de la fluorescence est non homogène.

Bilan HTAP : se reporter aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

A l'échodoppler hépatique, le foie est d'allure cirrhotique. Le tronc porte et la veine splénique sont perméables, la circulation portale est hépatofuge, il existe un reperméabilisation de la veine ombilicale. De plus, le scanner abdominal objective une splénomégalie, des varices péricardiales. L'endoscopie oesogastroduodénale retrouve une gastropathie hypertensive et des varices oesophagiennes (de grade I et II). Le bilan étiologique de la cirrhose met en évidence la présence d'anticorps anti HBs et anti HBc totaux mais l'absence d'antigène HBs et d'antigène Hbe. La présence d'anticorps anti Hbe est douteuse.

Le test de réversibilité de l'HTAP sous inhalation de NO est négatif (valeurs non retrouvées).

**En conclusion :** Ce patient âgé de 48 ans est porteur d'une BPCO légère, postabagique, liée à une bronchite chronique compliquée par un emphysème centrolobulaire. Un bilan de malaise à répétition s'associant à une dyspnée d'aggravation progressive conduit au diagnostic d'une HTAP de grade clinique III. L'HTAP est d'allure primitive car l'hypoxémie engendrée par une BPCO légère est insuffisante pour provoquer une HTAP par vasoconstriction hypoxique.

A la recherche d'une condition associée est découverte une HTP secondaire à une cirrhose hépatique (classe non précisée car TQ spontanée non retrouvé). Il existe des signes biologiques d'une infection à HVB (présence d'anticorps antiHBs). Cependant, on ne retrouve pas de signes d'activité virale (pas de cytolysse, recherche de l'antigène HBs négative et de l'antigène Hbe négative). L'origine éthylique est retenue.

Au cathétérisme cardiaque, l'HTAP ne possède pas de signes de gravité hémodynamiques. L'HTAP n'est pas réversible sous inhalation de NO. Il n'existe pas d'hypercinésie circulatoire liée à l'HTP. Il existe une atteinte de la relaxation ventriculaire gauche.

Il existe une hypoxémie de repos légère (la carboxyhémoglobine est mesurée à 5% d'où PaO<sub>2</sub> estimée à 80 mmHg) associée à une alcalose respiratoire chronique. L'hypoxémie s'aggrave à l'effort, elle ne se majore pas pendant le sommeil.

La présence de varices œsophagiennes associée à une thrombopénie modérée réfutent l'indication du traitement anticoagulant. Le traitement  $\beta$ bloquant est interrompu, relayé par un traitement nitré : isosorbide mononitrate Monicor\* LP 1cp $\times$ 2/j.

L'évolution de la maladie est présentée dans le tableau en page suivante.

Il existe une amélioration de la dyspnée alors que l'estimation de la Paps par échographie ne varie pas et que le trouble ventilatoire obstructif s'aggrave (VEMS 80  $\downarrow$  67 de la valeur théorique en 02.2002). Il n'existe pas de nouvelle pathologie susceptible d'induire une HTAP.

Le patient est vivant 3,5 ans après le diagnostic de l'HTAP.

**Monsieur M.J. né le 15.01.1952**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Conclusion Remarques
06.99	Digoxine 1/j Lasilix 20 1/j Sintrom Avlocardyl ¼ ×3/j Athymil, Stilnox	62 14,4	III	415 92↓85 stable	84	28	47	Papm= 48	2,4 839	↑progressif Avlocardyl Introduction <b>Monicor20</b>
10.99	(↓avlocardyl, Sintrom) <b>Monicor 20 2/j</b> Digoxine 1/j Lasilix 20 1/j	62 18,1	III amélioration	490 97↓90 95↑120	-	-		Paps= 80		
02.00	idem	62 18	III	520 96↓92 90↑120	75	33		Paps= 80		Masse globulaire isotopique: 37ml/kg Polyglobulie favorisée par le taux important de l'HbCO (5%) lié au tabagisme actif
09.00	idem	62	II	540 96↓92 ↑140	103	33		Paps= 75		
02.02	idem	57 17,2	II		95	35				L'HTP et la fonction hépatique sont stables L'HTAP est stable cliniquement mais il existe une perte de poids . L'HTAP n'engendre pas de retentissement sur l'hématose.

## **Observation n°4 : Monsieur L.G. : né le 09.03.1931**

Monsieur L.G., 67 ans, enseignant retraité, est admis en mars 1998 dans le service de maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois (54) pour bilan étiologique d'une HTAP.

Le patient présente une dyspnée de stade II depuis deux ans. Celle-ci s'est aggravée progressivement pour atteindre un stade III au moment de l'hospitalisation. La gêne respiratoire s'associe à une hypoxémie modérée ( $\text{PaO}_2 = 74 \text{ mmHg}$ ) avec effet shunt. L'hypoxémie ne s'aggrave pas à l'oxymétrie nocturne. Il s'agit d'un patient ancien fumeur dont le tabagisme, estimé à 40 PA, est interrompu depuis 14 ans. L'EFR note un syndrome obstructif léger (VEMS à 71 %, CV à 75 % de la valeur théorique et Tiffeneau à 73) sans distension thoracique. Ce trouble ventilatoire n'explique pas la dyspnée qui apparaît pour une baisse de 50% du VEMS. Par ailleurs, la notion d'antécédents coronariens fait rechercher l'existence d'une cardiomyopathie dilatée gauche d'origine ischémique. L'échocardiographie élimine sa présence. Par contre, l'examen met en évidence une HTAP. La Paps est estimée à 50 mm Hg en mai 1995; elle est mesurée à 60 mm Hg peu avant l'hospitalisation. L'origine thromboembolique de cette HTAP a été éliminée par une scintigraphie pulmonaire et un angioscanner thoracique. Un traitement alliant IEC et diurétiques a été introduit.

Ses antécédents sont marqués par un angor instable qui a nécessité un double pontage aortocoronarien en juillet 1985. Il n'existe plus, actuellement, d'insuffisance coronarienne clinique. On note, par contre, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs s'installant sur un terrain à risque athéromateux : hérédité, âge, sexe masculin, dyslipidémie, HTA, tabagisme et éthylisme avoué à 60g d'alcool pur /j (sevré en juin 92). Monsieur L.G. présente également une ACFA chronique : trois tentatives de cardioversion électrique ont échoué. Enfin, on retient une hyperuricémie chronique avec plusieurs accès goutteux et une infection à VHA à l'âge de 17 ans.

Son traitement comprend :	molsidomine	Corvasal*4 mg	3/j
	perindopril	Coversyl*4 mg	1/j
	digoxine	Digoxine*	1/j
	furosémide	Lasilix*40 mg	1/j
	aspirine	Aspegic* 250 mg	1/j
	pentoxifylline	Torental*400 mg	3/j
	naftidrofuryl	Praxilène* 200 mg	3/j
	bézafibrate	Befizal* 400 mg	1/j
	allopurinol	Zyloric*100 mg	1/j
	hydroxysine	Atarax*	1/j

A l'admission, l'état général est conservé. Le patient pèse 78 kg pour 174 cm, il n'existe pas de surcharge pondérale (poids idéal 80 kg selon la formule de Lorentz). La tension artérielle est mesurée à 110/60 mm Hg, le pouls est irrégulier aux alentours de 80 bpm. Monsieur L.G. présente une cyanose centrale sans hippocratisme digital. Il ne décrit ni toux ni expectorations chroniques. Il n'existe pas de signes de gravité clinique de l'HTAP. On ne retrouve pas de signes de décompensation cardiaque droite. L'auscultation cardiopulmonaire est sans particularités. L'inspection cutanée note la présence d'angiomes stellaires et la palpation abdominale isole une hépatomégalie sans signe d'hypertension portale.

Le bilan sanguin objective un taux d'hémoglobine à la limite inférieure (14,5g/dl) associé à une légère hypochromie (CCHM à 33 g/dl). Les autres lignées cellulaires sont normales ainsi que la formule leucocytaire. Il existe une cholestase anictérique sans cytolyse. La protidémie est normale (70 g/l) mais il existe une hypoalbuminémie légère (34g/l). Le taux normal du facteur V élimine une insuffisance hépatique. On ne note pas de protéinurie ni d'atteinte de la fonction rénale. On retrouve un syndrome inflammatoire discret (VS non retrouvée, PCR à 12 mg/l, fibrinogène à 5,1 g/l) mais l'EPP met en évidence une normalité du taux des immunoglobulines. Cependant, il existe une hétérogénéité des  $\gamma$ globulines associée à 2 pics monoclonaux  $\gamma_2\kappa_2$  et  $\gamma_2\lambda_2$ . Il n'existe pas de point d'appel clinique pour un myélome à chaîne légère (peu probable devant l'absence de protéinurie mais la protéinurie de Bence Jones n'a pas été recherchée) ou une autre néoplasie évolutive.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

A la recherche d'auto-anticorps en immunofluorescence indirecte, seule la détection de p-ANCA est positive au titre 16. Par contre, les recherches d'anticorps anti MPO, anti PR3 et anti BPI sont négatives. Un CREST syndrome est suspecté en raison de l'existence d'une douleur oesophagienne post prandiale : il est éliminé par l'absence d'autres arguments cliniques et la recherche négative d'anti Scl 70. En outre, la recherche de l'anticorps anti JO1 est négative. Le bilan thyroïdien est normal et on ne note pas d'anticorps anti thyroglobuline.

La description de phlébites récidivantes dans la fratrie du patient conduit à la réalisation du bilan de thrombophilie. Aucune anomalie des inhibiteurs de la coagulation n'est détectée (antithrombine III, protéine C et protéine S) et l'anticoagulant lupique est absent (étude du TCA). Le facteur VIII-Willebrand est augmenté (253 % du témoin) dans ce contexte d'HTAP.

La sérologie HVA affirme une infection ancienne : les anticorps totaux sont positifs mais les anticorps anti HAV de type IgM sont négatifs. Les autres marqueurs infectieux sont négatifs. A l'échographie abdominale, le tronc porte n'apparaît pas dilaté, la rate est de taille normale et aucune anastomose portocave n'est mise en évidence. Par contre, le scanner objective une dysmorphie hépatique cirrhotique isolée. La fibroscopie œogastrique élimine la présence manifeste d'une hypertension portale mais il existe une antrite érythémateuse.

L'étiologie de cette hépatopathie n'est pas définie : seul l'aspect scannographique est en faveur d'une cirrhose hépatique. En effet, on ne note pas d'insuffisance hépatique biologique (facteur V normal) bien que l'inspection retrouve des angiomes stellaires. De plus, il n'existe pas de preuve manifeste d'hypertension portale. L'éthylisme interrompu depuis 6 ans était modéré (durée non précisée) et les principales étiologies de l'hépatopathie ont été éliminées hormis la maladie de Wilson.

Une biopsie hépatique par voie pariétale est donc réalisée à visée étiologique. Le prélèvement obtenu est long de 3 cm. Il intéresse un parenchyme hépatique à l'architecture générale conservée. Les espaces portes présentent parfois un infiltrat mononucléé peu dense. Une fibrose collagène se développe autour des veines centrolobulaires et le long des parois des sinusoides. La fibrose prédomine dans les territoires péri-centro-lobulaires. Les travées hépatocytaires sont parfois épaissies de 2 cellules parenchymateuses. Des cellules parenchymateuses sont en voie de nécrose avec parfois, une réaction macrophagique de résorption. Une cholestase intra-hépatocytaire modérée est notée de façon focale. Il n'existe pas de surcharge hémossidérémique. Enfin, il n'est pas observé de dilatation sinusoidale significative ni d'atrophie systématisée hépatocytaire.



L'étude histologique de la biopsie hépatique note une nécrose active avec processus de régénération et une fibrose en faveur d'un processus cirrhotique. Cependant, le siège de la fibrose est péri-centro-lobulaire : il pourrait s'agir d'une cirrhose d'origine cardiaque mais il n'est pas observé de dilatation sinusoidale significative ni d'atrophie systématisée hépatocytaire. Une origine médicamenteuse reste possible mais le patient ne suit pas de traitement incriminé dans le développement de la cirrhose toxique. Il n'a pas été mis en évidence de granulome. Enfin, la coloration au rouge Congo ou à la thioflavine n'ont pas été réalisées pour éliminer formellement une amylose secondaire à un myélome.

L'inhalation de NO provoque une baisse significative de la Papm de 20 % (41 ↓ 33 mmHg) associée à une diminution de la RVP de 39 % (608 ↓ 370 dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>) alors que l'effet débit observé est minime (IC 2,0 ↑ 2,1 l/min). L'HTAP étant réversible sous NO, un traitement par inhibiteur calcique est introduit. Le traitement par dérivés nitrés est interrompu, l'antiagrégant plaquettaire remplacé par un anticoagulant.

Le traitement de sortie associe :

diltiazem	Tildiem* 60mg	6/j
perindopril	Coversyl* 4 mg	1/j
digoxine	Digoxine*	1/j
furosémide	Lasilix* 40 mg	1/j
acenocoumarol	Sintrom*	¼ /j

+ Torental\*, Praxylène\*, Befizal\*, Zyloric\*, Atarax\*.

**En conclusion :** Ce patient âgé de 67 ans a des antécédents de coronaropathie sévère et de tabagisme (40 PA) associé à un trouble ventilatoire obstructif léger. Le bilan d'une dyspnée d'aggravation progressive conduit au diagnostic d'une HTAP de classe III. L'HTAP est inexpliquée car il n'existe pas d'atteinte de la fonction cardiaque G secondaire à une cardiomyopathie ischémique silencieuse ni de trouble ventilatoire sévère. Parmi les conditions associées, une hypertension portale est suspectée. Celle-ci n'est pas mise en évidence (échographie, scanner, œsogastroduodenoscopie) par contre une hépatite chronique persistante avec fibrose péri-centro-lobulaire est isolée en histologie. La maladie hépatique de classe B (score 7) selon Child Pugh s'associe à une gammopathie monoclonale bénigne..

Au cathétérisme cardiaque droit, l'HTAP est modérée. La baisse de l'IC est le seul signe de gravité observé. L'HTAP est réversible sous inhalation de NO. La fonction ventriculaire diastolique gauche n'a pas été évaluée.

L'hypoxémie de repos engendrée par l'HTAP est modérée mais s'aggrave à l'effort et pendant le sommeil.

L'évolution de la maladie est exposée dans le tableau présenté en pages suivantes.

**Monsieur L.G. né le 09.03.1931**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/V A (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques Conclusion
04.98	Corvasal 4 3/j Coversyl 4 1/j Digoxine 1/j Lasilix 40 1/j Torental, Praxylène	77 13,6	III-IV	400 92↓86	64	31	59	Paps= 80 Papm= 41	2,0 608	Introduction <b>Tildiem 60</b>
09.98	(↓ Corvasal) <b>Tildiem 6/j</b> <b>Sintrom</b>	74 13,6	III-IV		61	30		Paps= 65		Tildiem +3mois : baisse de 18% de la Paps, le patient est répondeur.
11.99	idem	74 13,2			55 2l/min O <sub>2</sub> 68	28 31		Paps= 70		<b>IRC</b> avec IVD d'où ↑diurétiques et <b>OLD 18h/24</b>
04.00	Idem+ ↑Lasilix 40 1½/j <b>OLD 2l/min.</b>	74 13	IV	240 93↓88 80 stable 2l/minO <sub>2</sub>	75 sous O <sub>2</sub>	30	48	Paps= 70 Papm= 36	2,3 502	Facteur V 85% Echographie : pas d'HTP <b>Lipothymie</b> =aggravation clinique de l'HTAP d'où <b>Beraprost de sodium</b>
05.00	↓ <b>Tildiem</b> <b>Beraprost de sodium</b> 4 × 80 µg /j		IV							Troubles digestifs depuis introduction beraprost : diminution du traitement

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par echographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques Conclusions
06.00	<b>Béraprost de Na 80µg ×4 /j</b> Lasilix 40 1½ /j Coversyl 2mg 1/j Digoxine 1/j Sintrom OLD 2l/min	72	III		62 sous 2l/minO <sub>2</sub>	30		Papm= 43	1,9  670	Majoration de l'HTAP avec ↓IC d'où ↓ <b>Béraprost</b> I. rénale iatrogène créatinine 18mg/l d'où ↓Coversyl 2mg/j mais ↑Lasilix 80 mg car ↑pression de remplissage
07.00	(↓ <b>Béraprost</b> ) <b>Tildiem 60 6/j</b> Lasilix 40 2 /j Coversyl 2mg ½ /j	73,5  13	III		63 sous 2l/minO <sub>2</sub>	33				Créatinine 16 mg/l Echographie rénale normale protéinurie des 24h=0,14g/l
01.01	Idem sauf ↑Lasilix 40 2/j +Enantone LP 1 injection/3mois Casodex 50 1/j	72	IV aggravée	250 95↓89 82↑84 sous O <sub>2</sub>	59 sous O <sub>2</sub> 2,5l/min			Papm= 41	1,8  708	EOA prostate depuis le 08.00 VEMS 66 CVF 72 Tiffeneau 71 VR 89 CPT 74 <b>Apparition sd restrictif :</b> O <sub>2</sub> 3l/min <b>HTAP grade IV Flolan</b>
05.01	(↓ <b>Tildiem</b> ) <b>Flolan le 23.01.01</b>	70 13,1	IV	280 96↓86 97↑120 sous O <sub>2</sub>				Paps= 65		<b>Flolan+ 3 mois : HTAP stable</b>

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques Conclusions
11.01	Flolan 20ng/kg/mn Coversyl 2mg ½ /j Hemigoxine 1/j Lasilix 40mg 2/j Sintrom ¼ /j OLD 3l/min Zyloric, Atarax Enantone Casodex	- 11,7	IV	240 94↓84 sous O <sub>2</sub>	62 sous O <sub>2</sub> 3l/min	30		Paps= 75		OGD :antrite Urée 0,64 Créatinine 14 mg/l Anémie VGM 85 CCHM 32 arégénérative <b>VS 23/51 PCR 17 mg/l</b> <b>Hyperprotidémie 88 g/l en 09.01)</b> <b>Septicémie à Pseudomonas aeruginosa</b> avec porte d'entrée cutanée
01.02	Flolan 22ng/kg/mn	70 12,6	III	300 ↓84 ↑110 4l/min	64 sous O <sub>2</sub> 3l/min	31	48	Paps= 60 Papm= 37	2,5 416	Plaquettes 202 000 <b>Flolan +1an</b> : ↓10% de la Papm avec ↓RVP par effet débit. <b>Syndrome interstitiel au scanner thoracique : fibrose pulmonaire ?</b>
06.02	Flolan 25ng/kg/min Aldactone 75 2/j Lasilix 60 1/j OLD 4l/min	74 10,3	III		76 sous O <sub>2</sub> 7l/min	30		Paps= 55		IRA liée à OAP sur TACFA <b>Septicémie à Escherichia Coli</b>
10.02	Idem sauf Flolan 26ng/kg/min ↑Aldactone ↑furosémide 500mg ¼ /j OLD 5l/min	74 10,7	IV		50 FiO <sub>2</sub> 60%	28				<b>Thrombopénie 137 000</b> <b>urée 0,76 créatinine 17</b> <b>PCR=78 mg/l</b> OAP Introduction Risordan 20 2/j ↓OLD 3l/min

En janvier 2002, un syndrome interstitiel est observé au scanner thoracique (il était absent à l'examen datant d'avril 1998). Celui-ci prédomine aux bases pulmonaires. Il s'accompagne d'un trouble ventilatoire mixte (VEMS à 62%, CVF à 65 % pour un coefficient de Tiffeneau à 73 et CPT à 79% de la valeur théorique), d'une aggravation du trouble de la diffusion des gaz (TLCO/VA 59% en 1998↓ 48% 2002). Le scanner thoracique souligne l'existence d'un épaississement des septa en faveur d'une origine cardiaque. Cependant le cathétérisme cardiaque note une amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche sous Flolan. Par contre, les pressions de remplissage du ventricule droit ont augmenté depuis la découverte de l'HTAP : la POD s'est élevée et la Pcp se rapproche des valeurs normales hautes alors que l'IC reste dans les limites normales : il existe donc une altération de la fonction diastolique du ventricule gauche (se référer au tableau présenté ci-dessous).

	IC l/min/m <sup>2</sup> repos/effort	POD mmHg repos/effort	Pcp mmHg repos/effort	Syndrome interstitiel radiologique	Traitement (en dehors de Digoxine et Coversyl)
Avril 1998	2,0 / 2,1	7 / 14	11 / 15	non	Corvasal 4mg 3/j + Lasilix 40mg 1/j
Avril 2000	2,3 / 2,3	6 / 12	9 / 13	non	Tildiem 60 6/j + Lasilix 40mg 1½ /j
Juin 2000	1,9 / 1,9	9 / 19	14 / -	non	Beraprost 80µg 4/j +Lasilix 40mg 1½ /j
Janvier 2001	1,8 / 1,9	13 / 21	11 / 16	non	Tildiem 60 6/j + Lasilix 40mg 2/j
Janvier 2002	2,5 / 2,6	10 / 18	13 / 20	oui	Flolan 22ng/kg/min + Lasilix 40mg 2/j

De plus, l'infiltrat interstitiel persiste malgré le renforcement du traitement diurétique. L'origine cardiaque est peu probable, une pneumopathie chronique interstitielle diffuse (PCID) est donc recherchée. Le scanner thoracique note l'apparition de ganglions latérotrachéaux et d'un ganglion calcifié hilair gauche sans autre argument pour une sarcoïdose. Le patient ne reçoit pas de traitement par cordarone malgré l'existence d'une ACFA chronique. Il n'a pas été exposé aux poussières organiques ou minérales susceptibles d'induire une PCID. L'existence d'un lupus ou d'un CREST syndrome a déjà été éliminée. Les résultats du lavage broncho-alvéolaire n'apportent aucune contribution au diagnostic : il n'existe pas de lymphocytose ni de surcharge macrophagique. Par contre, il existe un syndrome inflammatoire chronique (VS à 23 / 51 mm, PCR à 17,4 mg/l retrouvé en 09.2001 et PCR à 78 mg/l en 10.2002) associée à une anémie normochrome normocytaire arégénérative à distance de tout épisode infectieux. On note également une hyperprotidémie croissante aux alentours de 85 mg/l dans un contexte de gammopathies monoclonales bénignes avec une insuffisance rénale légère fluctuante, à priori d'origine iatrogène (échographie rénale normale en 07.2000). Le patient a présenté deux épisodes de septicémie respectivement en novembre 2001 et juin 2002. Ces différents arguments font suspecter l'évolution de la gammopathie vers un myélome à chaîne légère (qui ne s'accompagne pas d'élévation franche de la VS). La pathologie myélomateuse pourrait être à l'origine de la PCID par dépôts amyloïdes. La PCID peut encore correspondre à une fibrose pulmonaire idiopathique.

En octobre 2002, 7,5 ans après le diagnostic de l'HTAP, un hypersplénisme (bicytopénie) signe la présence de l'HTP. Mais il est possible que le patient présente une thrombopénie induite par l'epoprostenol et une anémie inflammatoire. Le patient est actuellement vivant.

## **Observation n° 5 : Madame L.N. née le 05.01.1955**

Madame L.N., 39 ans, sans activité professionnelle, est hospitalisée dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois en janvier 1994 pour bilan étiologique d'une HTAP inexplicée associée à une hypoxémie sévère.

Fin décembre 1993, la patiente voit apparaître une dyspnée à l'effort alors qu'elle s'affaire à des travaux de peinture débutés depuis quinze jours. L'aggravation nette de la dyspnée sur 48 heures motive son hospitalisation dans le service de cardiologie du CHG de Lunéville (54) le 4 janvier 1994. Elle présente alors une dyspnée de stade IV s'intégrant dans un tableau d'insuffisance cardiaque droite. La gazométrie artérielle met en évidence une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) associée à un effet shunt ( $\text{PaO}_2$  à 32 mmHg et  $\text{PCO}_2$  à 18 mmHg). L'absence d'antécédents respiratoires et d'hypercapnie, une auscultation cardiopulmonaire normale et un parenchyme pulmonaire intact à la radiographie thoracique font suspecter le diagnostic d'embolie pulmonaire. Une héparinothérapie intraveineuse et une oxygénothérapie sont alors introduites. L'échographie cardiaque objective une reperméabilisation du foramen ovale et une HTAP : la Paps est estimée à 65 mmHg. Il existe une hypertrophie des cavités cardiaques droites en faveur d'une HTAP chronique. La phlébocavographie complétée par une angiographie pulmonaire n'isole pas de thrombus proximal. L'EFR note un trouble ventilatoire obstructif minime (VEMS à 95%, CV à 100%, coefficient de Tiffeneau à 70% et VR à 112% de la valeur théorique) sans distension thoracique significative (CPT à 110% de la valeur théorique). Le bilan biologique retrouve une thrombopénie, une cytolysse et une cholestase légères ainsi qu'une insuffisance hépatocellulaire (TP spontanée à 47% et facteur V diminué à 48 % de la valeur théorique). L'échographie abdominale objective un aspect cirrhotique du foie et le scanner thoraco-abdominal sans particularités à l'étage thoracique prouve l'existence d'une HTP. La fibroscopie œsogastrique met en évidence des varices œsophagiennes de grade I-II. Une nouvelle exposition aux vapeurs toxiques pendant dix jours (retour au domicile) provoque un nouvel épisode de décompensation cardiaque droite. Le 26 Janvier 1994, la patiente est transférée au CHU de Nancy pour bilan étiologique de cette IVD s'associant à une HTAP compliquée par un shunt D-G.

La cirrhose hépatique d'origine éthylique a été révélée en 1990 lors d'une décompensation oedématoascitique. L'éthylisme est sevré depuis cet événement, il est avoué à 120 grammes d'alcool pur/j et s'associe à un tabagisme encore actif, estimé à 20 PA. La patiente présente par ailleurs une dysménorrhée pour laquelle elle reçoit un traitement progestatif depuis un an.

Traitement d'entrée :	spironolactone	Aldactone* 50	1/j
	nomegestrol	Lutenyl*	1/j
	oxygénothérapie nasale		2 litres/min

A l'admission, la patiente est apyrétique. Elle pèse 58 kg pour une taille de 163 cm, l'état général est conservé. La tension artérielle est mesurée à 100/60 mm Hg, le pouls est régulier à 80 bpm. Il n'existe pas de trouble de la conscience. La patiente présente une cyanose centrale sous oxygénothérapie sans hippocratisme digital. On ne retrouve ni polypnée ni tirage susclaviculaire. La dyspnée est de stade IV sans toux ni expectorations, sans autres signes de gravité de l'HTAP. On note une turgescence jugulaire spontanée et isolée. L'auscultation cardiaque révèle un éclat de B2 et une IT. A l'auscultation pulmonaire est perçue une baisse du murmure vésiculaire diffuse. Le foie est palpable mais il n'existe pas de signes d'insuffisance hépatique ou d'HTP.

Il existe une thrombopénie modérée et une macrocytose ( $99\mu^3$ ), une cholestase anictérique et une cytolysse (prédominance à SGOT) légères. Le TQ est spontanément allongé, on note une hypoprotidémie à 59g/l et une hypoalbuminémie. Le facteur V est abaissé à 57% de la valeur théorique (normal entre 70 et 120%). Le profil de l'EPP est sans particularités et on ne retrouve pas de syndrome inflammatoire. Le bilan thyroïdien est normal.

L'aggravation rapide de la dyspnée, l'exposition à des vapeurs toxiques, l'importance de la baisse du coefficient de transfert au CO (TLCO/VA à 45% de la valeur théorique) font suspecter une lésion de la membrane alvéolo-capillaire induite par les composants de peinture ou autres produits utilisés (white spirit, talc). La fibroscopie bronchique visualise un arbre trachéobronchique normal. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est constitué de 260 000 éléments nucléés avec une formule normale (91 % de macrophages, 7% de lymphocytes et 2% de polynucléaires neutrophiles). Il existe quelques sidérophages. L'absence de lymphocytose et l'absence d'un taux significatif de sidérophages n'écartent pas formellement les diagnostics respectifs d'alvéolite allergique et d'hémorragie intraalvéolaire. En effet, le LBA a été réalisé à distance de l'IRA.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

L'échographie abdominale met en évidence une HTP par l'existence d'un flux portal inversé, une volumineuse veine coronaire stomacique et une splénomégalie homogène. L'examen objective également un syndrome de Budd Chiari partiel. Aussi un état d'hypercoagulabilité est recherché. Une CIVD contemporaine à l'IRA est éliminée par les dosages normaux du fibrinogène, des produits de dégradation du fibrinogène et du monomère de fibrine. La recherche d'AAN est positive au titrage 256 mais celle des autres anticorps est négative. Les recherches de l'anticoagulant lupique, des anticorps anti-cardiolipides et des agglutinines froides sont négatives. Il n'existe pas de facteurs rhumatoïdes. On retrouve un déficit minime en protéine C (64% d'activité pour un témoin entre 70 et 140%). Les autres inhibiteurs de la coagulation n'ont pas été dosés. L'activité du facteur VIII est normal (120% par rapport au plasma témoin). Le temps de thrombine est de 22s (normal à 20). L'activité du facteur de Willebrand est augmenté à 250% de la valeur théorique. Il n'existe pas d'altération de l'agrégation plaquettaire.

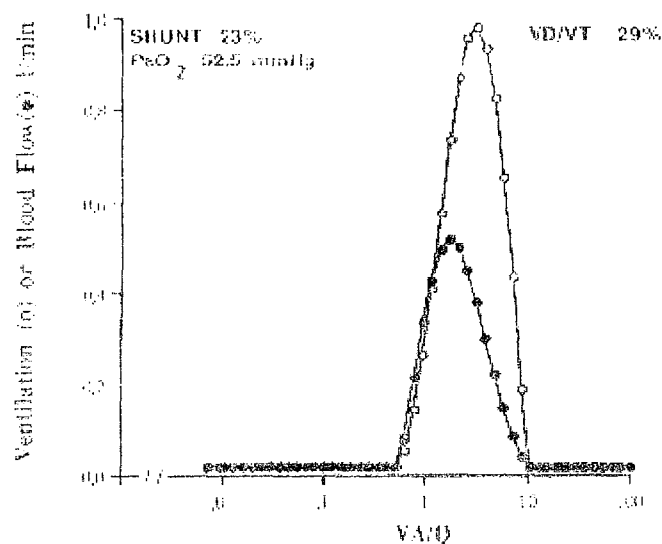
Après quinze jours de traitement anticoagulant, un scanner abdominal et une IRM sont réalisés. Ils objectivent une reperméabilisation de la veine sushépatique droite, les autres veines sushépatiques ne sont pas visualisées. Les examens notent également la présence d'anastomoses splénorénales indirectes.

Le test de réversibilité de l'HTAP sous vasodilatateurs est réalisé en mai 1994. La perfusion d'epoprostenol Flolan\* à 10 mg/kg/min entraîne une baisse de 14% de la Papm (42 ↓ 36 mmHg) et une baisse de 21% de la RVP ( $1013 \downarrow 800 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) alors qu'il existe une amélioration non significative du débit cardiaque ( $3,0 \uparrow 3,2 \text{ l/min}$ ). La perfusion de diltiazem s'accompagne d'une baisse de 11% de la Papm (42 ↓ 37 mmHg) et d'une diminution de 40% de la RVP ( $1013 \downarrow 600 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) par effet débit ( $Q 3,0 \uparrow 5,0 \text{ l/min}$ ). L'HTAP est fixée.

Le tabagisme actif est associé à un syndrome obstructif minime qui ne rend pas compte de l'hypoxémie franche inhabituelle au cours de l'HTAP. Elle ne s'explique plus par un shunt D-G intracardiaque : l'échocardiographie de contraste ne retrouve plus le caractère perméable du foramen ovale alors que la Paps est stable depuis l'hospitalisation à Lunéville (65 → 65 mmHg). Cependant, le test en hyperoxie prouve l'existence d'un shunt vrai fonctionnel. En effet, la correction de la PaO<sub>2</sub> est partielle sous oxygène à haut débit (PaO<sub>2</sub> à 55 mmHg sous FIO<sub>2</sub> à 21%, PaO<sub>2</sub> à 139 mmHg sous FIO<sub>2</sub> à 100% alors qu'elle devrait atteindre 500 à 600 mmHg en l'absence de shunt). Par ailleurs, la patiente présente une cirrhose hépatique de classe B. En conséquence, l'hypoxémie peut, aussi, être la conséquence d'un shunt intrapulmonaire qui s'intégrerait dans un SHP. Cependant, le SHP s'associe habituellement à un état d'hyperdébit cardiaque et à une baisse de la RVP alors que la patiente présente une HPP liée à une augmentation de la RVP qui provoque un bas débit cardiaque. Est-il possible que la patiente présente une association HPP-SHP ? Le siège de ce shunt intrapulmonaire D-G est activement recherché car de son existence découle une thérapeutique spécifique (transplantation pulmonaire).

Lors de la ventriculographie isotopique le rapport du débit pulmonaire / débit systémique est calculé à 1. La scintigraphie pulmonaire avec clichés d'acquisitions centrés également sur le crâne et l'abdomen (reins) ne décèle pas d'activité importante du marqueur en dehors des champs pulmonaires. Une étude des rapports ventilation-perfusion selon la méthode des gaz inertes est réalisé en juillet 1994. Les résultats sont présentés ci-dessous.

	Air ambiant		Oxygène pur	
	artériel	veineux	artériel	veineux
pH	7,46	7,43	7,44	7,41
PO <sub>2</sub>	51,5	29,5	106	37
PCO <sub>2</sub>	25	30,5	28	32,5
SO <sub>2</sub>	87,5	58,5	98	70
Admission veineuse	31,5 %		Shunt à l'O <sub>2</sub>	28,5 %
DAV	5,7 ml/100ml		DAV	5,5 ml/100ml



Courbe de distribution des rapports ventilation – perfusion obtenue pour la patiente L.N.



Cet examen prouve une altération de l'oxygénation artérielle liée à la présence d'un shunt pur à 23%. L'égalité des chiffres d'admission veineuse et du shunt pur à l'O<sub>2</sub> laisse supposer l'absence de perfusion dans les territoires à bas rapport ventilation /perfusion. Le shunt à l'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) est légèrement inférieur à celui de l'O<sub>2</sub> pur dans la limite de 5% (shunt physiologique), ce qui est insuffisant pour évoquer la présence d'un shunt extrapulmonaire. La PO<sub>2</sub> calculée (52,5 mm Hg) est identique à la PO<sub>2</sub> mesurée (54,5 mm Hg), ce qui valide la présence exclusive d'un shunt intra-pulmonaire.

En août 1994, un test à l'almitrine Vectarion\* est réalisé à la posologie de 1mg/kg en une heure. Le traitement provoque une aggravation nette de l'HTAP (Paps =55↑90 mmHg) contemporaine à une baisse du débit cardiaque (4,1↓2,8 l/min). Ce bas débit s'accompagne d'une majoration de l'hypoxémie (51↓42 mmHg). Le traitement a donc eu une action constrictive sur les vaisseaux pulmonaires et non sur le shunt.

En décembre 1994, l'échographie transœsophagienne avec injection de produit de contraste note un passage plus important du produit au niveau de la veine pulmonaire inférieure droite. Le shunt pourrait se localiser à ce niveau. Cependant, l'angiographie distale de l'artère lobaire inférieure droite montre une normalité de la perfusion des quatre territoires opacifiés. Un angioscanner thoracique est réalisé à faible débit d'injection de produit de contraste. Il ne montre pas de défaut intravasculaire mais les branches vasculaires sont augmentées de volume et très nettement au niveau de la lobaire inférieure droite. Malgré le faible débit d'injection, les densités obtenues sont importantes mais aucun shunt intrapulmonaire n'est visualisé. L'existence de forte densité est en faveur d'un ralentissement circulatoire.

**En conclusion :** cette patiente âgée de 39 ans est porteuse d'une cirrhose hépatique de classe B (score 7) d'origine éthylique compliquée par une hypertension portale sévère (présence de varices œsophagiennes) et une insuffisance hépatique au moment du diagnostic de l'HTAP. Quatre ans après le diagnostic de l'HTP, elle présente une IRA peut-être secondaire à une lésion de la membrane alvéolo-capillaire. Une HTAP de classe IV avec reperméabilisation du FO est alors mise en évidence. L'insuffisance cardiaque D décompensée s'est compliquée par un syndrome de Budd Chiari. L'HTP est la seule condition associée à l'HTAP.

Au cathétérisme cardiaque, l'HTAP est moyenne. Elle s'associe à une baisse de l'IC comme critère de gravité. L'HTAP est fixée. Il n'y a pas d'hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie. La fonction diastolique du VG est normale.

Il existe une hypoxémie franche sans maladie respiratoire hypoxémiante. En effet, le tabagisme actif s'associe d'un trouble ventilatoire obstructif minime sans syndrome bronchitique. Par contre, le test en hyperoxie prouve la persistance d'un shunt vrai fonctionnel. La recherche approfondie de sa localisation s'est révélée infructueuse mais l'étude des rapports ventilation-perfusion est en faveur d'un siège intrapulmonaire.

L'hormonothérapie est interrompue. Le traitement anticoagulant discuté car il existe une thrombopénie modérée, une baisse spontanée du TQ et des varices œsophagiennes de grade I à II. Cependant l'aggravation constante de l'HTAP avec bas débit cardiaque droit, déjà compliqué par une thrombose veineuse sushépatique, justifie un traitement anticoagulant à dose minimale (objectif d'INR entre 1,5 et 2).

Le traitement par diltiazem *per os* à dose maximale engendrera une aggravation de l'hypoxémie comparable à celle observée lors du cathétérisme cardiaque. Un traitement à posologie réduite (à raison de 3cp de Tildiem\* 60mg /j) est alors introduit avec amélioration de l'hématose. L'oxygénothérapie est réservée à la déambulation en raison de son faible bénéfice au repos.

Evolution : se référer aux tableaux présentés en pages suivantes.

L'HTAP s'aggrave progressivement : en 12.2002, l'estimation de la Papm est de 62 mmHg et l'IC est effondré ( $1,51/\text{min}/\text{m}^2$ ) entraînant une augmentation majeure de la RVP ( $1867 \text{ dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ). Deux mois avant cette exploration hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit, l'échocardiographie de contraste a mis en évidence un shunt intracardiaque D-G. La patiente ne présente pas de syndrome bronchitique. Il existe par contre un trouble ventilatoire obstructif modéré : le VEMS est mesuré à 67% de la théorique, la CVF à 99% de la théorique et le coefficient de Tiffeneau calculé à 58%. Le VR est mesuré à 164 % mais il n'y a pas de distension thoracique significative (CPT à 120 % de la valeur théorique). Il n'y a pas de nouvelle cause de l'HTAP.

La patiente est vivante 8 ans après le diagnostic de l'HTAP.

**Madame L.N. née le 05.01.1955**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s=estimation échographique	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>2</sup> )	Remarques Conclusions
01.94	Aldactone 50 1/j Lutenyl 1/j	58 14	IV		55	26	45	Paps= 55 Papm= 38	2,2 711	<b>OLD à 3 l/min</b>
Début 04.94	Aldactone 50 OLD 3l/min	59	III		54 2,5l/min 54	23 2,5l/min 21		Paps= 50		Découverte d'un sd Budd Chiari partiel favorisé par IVD initiale <b>Calciparine</b> 0,4ml × 3/j
06.94	Aldactone 50 OLD 3l/min		variable		54	23	55	Paps= 55 Papm= 42	1,8 1013	Pressions de remplissage VD normales : <b>Tildiem, Sintrom</b> <b>OLD réservée à l'effort</b> car hypoxémie réfractaire
07.94	Idem + <b>Tildiem 60 3/j</b> <b>Sintrom ¼ j</b>	63 14	IV		51	23		Paps= 55 Papm= 52	2,45 1410	<b>Shunt D-G intrapulmonaire estimé à 23%</b>
12.94	Idem	70	II-III		60	24	64	Papm= 49	2,1 822	Augmentation de la Pcp (13mmHg) et IVD avec aggravation de la fonction hépatique : <b>Lasilix 20</b>
12.95	Idem.	69	III	320 91↓ 76 94↑ 100	66	29		Paps= 70		

Date	Traitement	Poids (kg) Hb g/100ml	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s:estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques Conclusions
02.98	Tildiem 3/j Digoxine 1/j Lasilix 20 1/j Sintrom OLD effort	63 17,3	II	320 89↓64 82↑93	62	25	76	Paps= 70		Volume globulaire isotopique: 30ml/kg Signes radiologiques d'HTAP
11.99	idem	63 16,7	III	420 91↓73 74↑90	62	26		Paps= 85		
04.02	idem	57 16,5 Ht=47,7	II	400 89↓71 90↑110	50	31	68			<b>Anesthésie générale</b> pour ablation de condylomes
10.02	idem	59 16,7 Ht=49%	II	395m 89↓72 74↑91	47	27		Paps= 85		FiO <sub>2</sub> 21% 100% SpO <sub>2</sub> 89 - assis 84 99 couché <b>Aggravation de l'hypoxémie : mise en évidence d'un shunt majeur D-G intracardiaque</b>
12.02	idem	59 16,8	II	350m 85↓68	49	27	75	Papm= 62	1,5 1867	↑ sévère de la RVP avec ↓ sévère de l'IC, NO négatif POD=4 mmHg et SvO <sub>2</sub> 51% Refus de l'OLD et de la Pgl <sub>2</sub> par la patiente

## **Observation n°6 : Monsieur M.R. né le 06.06.1938**

Monsieur M.R, 60 ans, exerçant la profession de plombier depuis 35 ans, est admis en novembre 1998 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois pour bilan étiologique d'une dyspnée d'aggravation récente.

Ce patient est suivi depuis 1990 pour une bronchite chronique obstructive posttabagique associée à une hypoxémie modérée. Le tabagisme est sevré depuis 1991 et estimé à 60 PA. En mars 1997, il présente une pneumopathie infectieuse affectant le lobe moyen. Le scanner thoracique élimine un carcinome pulmonaire sous-jacent mais note l'existence d'un emphysème centrolobulaire. A cette époque, un SAOS est suspecté devant l'aggravation de l'hypoxémie (devenue franche : la PaO<sub>2</sub> est de 56 mm Hg) et la description de troubles du sommeil (sommolence diurne, ronflements et apnées nocturnes). En décembre 1997, le patient est hospitalisé pour une oxymétrie nocturne couplée à l'étude du flux respiratoire (enregistrement par MESAM) : les résultats confirment la suspicion du SAOS. Le patient décrit une dyspnée de stade III et la radiographie thoracique met en évidence une hypertrophie hilairale droite au dépend de l'artère pulmonaire sans atteinte du parenchyme pulmonaire. L'EFR note un trouble ventilatoire modéré (VEMS à 54%, CVF à 77% de la valeur théorique et coefficient de Tiffeneau à 55%) avec une augmentation du VR à 129% ne provoquant pas de distension thoracique (CPT à 100% de la valeur théorique) : le trouble ventilatoire explique mal la sévérité de l'état dyspnéique. Il existe une altération nette de la diffusion des gaz (coefficient de transfert au CO mesuré à 64% de la valeur théorique). Le patient est hospitalisé pour bilan de cette dyspnée probablement associée à une HTAP.

Ses habitudes sont marquées par un éthylysme chronique avoué à 100 g d'alcool pur/j.

Le traitement d'entrée comporte :	formotérol	Foradil*	1 inhalation ×2/j
	budésonide	Pulmicort* 400 mg	2 bouffées ×2/j
	cromoglycate		
	de sodium	Lomudal*	2 inhalations ×3/j
	théophylline	Euphylline* 200 mg	1 gélule ×2/j

A l'admission, le patient présente une surcharge pondérale malgré un amaigrissement de 11kg en un an : il pèse 74 kg pour une taille de 165 cm. On note une tachycardie à 105 bpm, la tension artérielle est mesurée à 140/90 mm Hg. Il n'existe pas de cyanose, pas de signe de gravité de cette probable HTAP. On retrouve des OMI isolés, une hépatomégalie indolore sans signe d'HTP ni d'insuffisance hépatique.

La biologie sanguine note une macrocytose (VGM à 96 μ<sup>3</sup>) isolée. Une cholestase est présente sans cytolysse. Une hypoprotidémie (54 g/l) s'observe sans hypoalbuminémie ni baisse spontanée du TQ. La fonction rénale est normale, le résultat de la protéinurie des 24 heures n'a pas été retrouvé. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire (VS 1/4, PCR à 11 mg/l). Par ailleurs, la recherche d'AAN est positive au titrage 128, l'aspect de la fluorescence est réticulé. La recherche des autres anticorps est négative (ACAN non compris). Les résultats du bilan thyroïdien n'ont pas été retrouvés.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

La gazométrie artérielle note une hypoxémie grave ( $\text{PaO}_2 = 42 \text{ mmHg}$ ) associée à une normocapnie. Cette hypoxémie de repos s'aggrave nettement à l'effort ( $\text{SpO}_2 88 \downarrow 76\%$ ) et la diminution du coefficient de transfert s'est encore aggravée ( $\text{TLCO}/\text{VA} 64 \downarrow 46\%$  de la valeur théorique). Le trouble ventilatoire obstructif est stable, non réversible sous bronchodilatateurs. Au scanner thoracique, l'emphysème centrolobulaire prédomine aux sommets : sa localisation et l'absence de déficit en  $\alpha_1$  anti-trypsine confirme l'implication du tabagisme. De plus, l'examen note une atteinte fibrosante du parenchyme pulmonaire avec un aspect en verre dépoli diffus, un épaississement net des septa péri-lobulaires et sous-pleuraux. L'atteinte affecte la plèvre puisqu'elle présente un aspect épaissi et qu'il existe des brides pleuromédiastinales. Des adénopathies médiastinales pré-carinaires et latéro-trachéales droites sont isolées. Parmi les étiologies des pneumopathies interstitielles chroniques diffuses, le diagnostic d'asbestose est retenu compte tenu de la profession du patient. Une oxygénothérapie est indiquée au vu de la gravité de l'IRC, elle est introduite à fort débit en raison de la correction partielle de l'hypoxémie ( $\text{PaO}_2 42$  en air ambiant  $\uparrow 56 \text{ mmHg}$  sous  $4\text{l}/\text{min}$ ). L'échocardiographie de contraste écarte l'existence d'un shunt D-G intrapulmonaire ou intracardiaque.

L'enregistrement polysomnographique note de nombreuses apnées obstructives (213) et des hypopnées (135) associées à des périodes de ronflements et à des réactions musculaires à la reprise ventilatoire. Ces événements respiratoires ne s'accompagnent pas de désaturations significatives car le patient est placé sous oxygénothérapie. La destruction du sommeil est marquée par l'exclusivité de sommeil lent entrecoupé d'éveils. Le diagnostic de SAS est confirmé, il est assez sévère : l'index d'apnées / hypopnées est de  $68,4 / \text{heure}$ .

Le cathétérisme cardiaque droit met en évidence une HTAP sévère de siège précapillaire mais les pressions de remplissage sont à la limite de la normale ( $\text{Pcp}$  à  $12 \text{ mmHg}$  et  $\text{POD}$  élevée à  $12 \text{ mmHg}$ ). Les signes de gravité hémodynamique de l'HTAP sont tous présents hormis la baisse de l'IC. L'inhalation de NO à une concentration de  $40 \text{ ppm}$  s'accompagne d'une baisse de la RVP de  $17,6 \%$  ( $710 \downarrow 585 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) et d'une baisse de la  $\text{Papm}$  de  $12 \%$  ( $49 \downarrow 43 \text{ mmHg}$ ) sans effet débit ( $\text{IC} 2,4 \rightarrow 2,4 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). La réversibilité de l'HTAP sous NO n'est pas significative.

**En conclusion**, ce patient âgé de 60 ans présente une BPCO sévère (présence d'une IRC) liée à une bronchite chronique obstructive posttabagique compliquée par un emphysème centrolobulaire. Il existe également un SAOS. L'aggravation d'une hypoxémie franche à grave conduit au diagnostic d'une asbestose et à celui d'une HTAP de grade III.

Au cathétérisme, l'HTAP est sévère et s'accompagne d'une élévation majeure de la RVP. Or, l'HTAP par vasoconstriction hypoxique est une HTAP de grade léger à modérée (jamais sévère) et s'associe à une élévation modérée de la RVP. En conséquence, l'HTAP présentée par Monsieur M.R. n'est pas liée à l'IRC obstructive. La maladie vasculaire pulmonaire présentée par ce patient est une HTAP apparentée à la forme primitive ou liée à une maladie thromboembolique chronique. Cependant l'angioscanner élimine ce dernier diagnostic, l'HTAP apparaît inexplicée. De plus, l'altération de la membrane alvéolocapillaire est aggravée par la présence d'une pneumoconiose : l'asbestose participe donc à l'HTAP. En conclusion, l'HTAP est multifactorielle : il s'agit d'une forme apparentée à l'HTAP primitive, aggravée par une asbestose.

Une hépatopathie alcoolique est suspectée car il existe un éthyisme chronique conséquent, une hépatomégalie indolore ainsi qu'une perturbation des paramètres biologiques hépatiques. Cependant, l'échographie abdominale ne note pas de dysmorphie hépatique (contours réguliers, taille normale et échogénéicité homogène) ni de signe d'HTP (flux portal hépatopète et rate de taille normale).

Une oxygénothérapie longue durée (4l/min) est introduite puis une ventilation à pression positive continue nocturne ( $8 \pm 3$  mbar). Le traitement par théophylline est augmenté.

Le traitement de sortie associe :	formotérol	Foradil*	1 inhalation $\times 2/j$
	budésonide	Pulmicort*400	2 bouffées $\times 2/j$
	théophylline	Euphylline*400mg	1gélule $\times 2/j$
	losartan	Cozaar*50	1cp/j
	oxygénothérapie longue durée		4 l/min

Le suivi du patient est résumé dans le tableau présenté en pages suivantes.

Le patient est vivant quatre ans après le diagnostic échographique de l'HTAP. Le diagnostic de l'HTP est posé deux ans après le diagnostic radiographique de l'HTAP et un an après le diagnostic échographique de l'HTAP.

L'évaluation récente du trouble ventilatoire obstructif n'a pas été retrouvée ainsi que les résultats de la sérologie du VIH, du dosage des ACAN et du bilan thyroïdien.

**Monsieur M.R. né le 06.06.1938**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s:estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> )  RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Conclusion Remarques
11.98	Foradil Pulmicort 400 Lomudal Euphylline 200	74  15,8	III	- ↓74 3l/min	42  56 4l/min	37  44	46			Hypoxémie grave : <b>O<sub>2</sub> à fort débit 4l/min</b> Plaquettes 272 000 Echographie abdominale pas HTP ni hépatopathie
01.99	↓Lomudal ↑Euphylline400 <b>OLD 4l/min</b>	77 -	III	- ↓80 - 4l/min	52 4l/min	43		Paps= 75		Confirmation du SAOS : <b>PPCN</b> Hypoxémie persistante : ↑ O <sub>2</sub> 5l/min Diagnostic échographique de <b>l'HTAP</b>
04.99	OLD 5l/min <b>PPCN 8mbar+3-3</b>	75  14,8	III	230m 92↓84 5l/min	57 4l/min	37		Papm= 49	2,4  891	↑pression de remplissage Lasilix / <b>Aprovel 150 2/j</b> PPCN 9 ± 3 mbar Oesogastrosopie : Pas d'HTP <b>Previscan 1/j en 11.99</b>
01.00	↑Aprovel ↑Euphylline (surdosage) <b>Previscan</b> <b>Lasilix20 ½/j</b> PPCN 9mbar+3-3	72  11,4	IV	250m ↓80 - 5l/min	78 5l/min	42		Paps= 60		<b>Malaises</b> lors d'effort de toux <b>Plaquettes 135 000</b> <b>Hypersplenisme=HTP</b>



Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> )  RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Conclusion Remarques
09.00	Previscan Lasilix40 1/j Foradil Pulmicort400 Atrovent OLD 5l/min PPCN9mbar	82 15	IV	190 ↓83 100↑120 6l/min	50 5l/min	38				Plaquettes 165 000 <b>Echographie abdo: Cirrhose, ascite, SMG</b> <b>Lipothymies à l'effort</b> <b>Cirrhose décompensée par HTP, insuffisance hépatique</b> Refus de la Pgl <sub>2</sub> par le patient
03.01	Idem	78 13,6	IV	190 83↓69 109↑126 7l/min	67 7l/min	40		Papm= 51 Paps= 70	2,3  RPT= 951	<b>Flolan 10ng/kg/min</b> le 05.03.2001
06.01	<b>Flolan</b> <b>15ng/kg/mn</b> OLD 7l/min	89 13,3	IV	105 92↓79 100↑120 7l/min	?	?		Paps= 70		OGD :2VO grade I Décompensation oedémato – ascitique d'origine cardiaque ↑Lasilix et introduction Aldactone
10.01	Idem sauf Flolan 16ng/kg/mn Lasilix40 3/j Aldactone75 2/j OLD 7l/min Mopral	77 13,3	IV	215m 90↓80 100↑120 8l/min				Paps= 80 Papm= 48	2,2  RPT= 967	<b>Douleur thoracique</b> <b>Echocardiographie de</b> <b>contraste</b> : pas de shunt D-G Introduction Hémigoxine <b>Flolan + 4 mois</b> : baisse de 6% de la Papm mais ↓ IC
01.02	Idem+ <b>Hémigoxine 1/j</b> Flolan 22ng/kg/mn	73	IV	195m 82↓70 - 9l/min	64 9l/min	46				Flolan 23ng/kg/min Lasilix 500 ¼ cp/j OLD 9l/min Facteur V 75%

## Observation n° 7 : Madame P.G. née le 15.04.1937

Madame P.G., 59 ans, institutrice retraitée, est hospitalisée en février 1997 dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois pour prise en charge thérapeutique d'une HTAP primitive.

En 1987, la patiente séjourne dans un centre d'amaigrissement où elle bénéficie d'un traitement par anorexigène (dexfenfluramine Isomeride\*) adjuvant d'un régime alimentaire hypocalorique. Le traitement médicamenteux est poursuivi pendant au moins un an. Il est interrompu devant l'installation d'une dyspnée d'effort pour la montée en côte. Le bilan cardiopulmonaire réalisé alors ne décèle aucune pathologie. En mars 1995, le traitement est réintroduit en raison d'une nouvelle prise de poids. Après quinze jours de traitement, la patiente présente une décompensation œdémato-ascitique qui motive son hospitalisation dans le service de cardiologie du CHR de Thionville (57). La gazométrie artérielle de repos note un effet shunt (PaO<sub>2</sub> à 66 mm Hg, PCO<sub>2</sub> à 30 mm Hg). L'échodoppler cardiaque pose le diagnostic d'HTAP et estime la Paps à 70 mm Hg. Il n'existe pas de cardiopathie ou de valvulopathie gauche ni de shunt G-D patent. Le cathétérisme cardiaque droit met en évidence une HTAP modérée associée à un index cardiaque effondré. On ne retrouve pas d'argument pour une projection embolique à la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. L'EFR n'objective pas de trouble ventilatoire significatif. Enfin, le bilan biologique met en évidence une cholestase anictérique (bilirubine normale,  $\gamma$ GT à 242 UI/l) isolée (pas de cytolyse, pas d'hypoprotidémie ni de trouble de l'hémostase). L'échographie abdominale montre l'existence d'une stéatose hépatique sans ascite ni splénomégalie. La patiente est adressée pour avis thérapeutique.

Les antécédents médicaux sont marqués par une HTA associée à d'autres facteurs de risque athéromateux : âge > 50ans, hypercholestérolémie, tabagisme occasionnel, éthylisme chronique (avoué à 45 g d'alcool pur/j) et surcharge pondérale. Sur le plan chirurgical, on note une plastie mammaire. La patiente a également subi une hystérectomie totale qui s'est compliquée par un prolapsus vésical traité par chirurgie. Elle bénéficie d'une hormonothérapie substitutive.

Traitement à l'entrée :	quinapril	Acuitel*20mg	1/j
	furosémide	Lasilix* 40mg	1/j
	spironolactone	Aldactone* 75mg	1/j
	aspirine	Kardegic*160mg	1/j
	théophylline	Euphylline*LP300mg	1/j
	progestérone	Utrogestan 100mg	2/j
	estradiol	Oesclim 50 $\mu$ g/24h	2 / semaine

A l'admission, la patiente est apyrétique. Elle pèse 73 kg pour une taille de 162 cm. La tension artérielle est mesurée à 100/60 mm Hg et le pouls est régulier à 84 bpm. Il n'existe pas de cyanose ni d'hippocratisme digital. La patiente décrit une toux sèche à prédominance vespérale, une dyspnée de stade III sans autre signe de gravité clinique de l'HTAP. L'examen ne relève pas de signes d'IVD. L'auscultation cardiaque note une insuffisance tricuspidiennne. Les aires pulmonaires sont libres. Par ailleurs, une hépatopathie est manifeste sans signes d'HTP ni d'insuffisance hépatique.

La biologie note une insuffisance rénale (urée dosée à 1,35g/l et créatinine à 32mg/l) sans hématurie ni protéinurie. Elle est régressive à l'allègement du traitement antihypertenseur.

Il existe une cholestase sans cytolyse. Le taux d'albumine et le TQ sont normaux. Le taux du facteur V est normal (activité à 120 % par rapport au témoin). Le tracé de l'EPP présente un profil normal sans bloc  $\beta$ - $\gamma$ . Il n'existe pas de syndrome inflammatoire et la recherche des auto-anticorps est négative. Le bilan thyroïdien n'a pas été retrouvé.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

Au cathétérisme cardiaque droit, l'inhalation de NO (40 ppm) ne provoque pas de baisse de la Papm (50→50mmHg) mais entraîne une diminution de la RVP de 12% (1280↓1129 dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>) par effet débit (1,7↑1,9 l/min/m<sup>2</sup>). La perfusion de Pgl<sub>2</sub> à 10 ng/kg/min ne s'accompagne pas de diminution de la Papm (50→54mmHg). On observe par contre une baisse significative (35 %) de la RVP (1269 ↓ 816 dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>) par amélioration du débit (1,7 ↑ 2,8 l/min/m<sup>2</sup>). Aussi la réponse au diltiazem intraveineux est-elle testée : à Tildiem 12 µg/kg/min, la baisse de 37 % des RVP (1606 ↓ 1006 dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>) par effet débit (2,5↑ 3,6l/min) s'accompagne d'une stabilité de la Papm (53 →50mmHg). L'HTAP est fixée.

**En conclusion** : cette patiente âgée de 59 ans est porteuse d'une HTA non compliquée. Elle a suivi un traitement par anorexigène (Isoméride\*) pendant plus d'un an. La réintroduction de ce traitement provoque une IVD qui conduit au diagnostic d'une HTAP de grade IV.

La surcharge pondérale modérée ne provoque pas de trouble ventilatoire restrictif et l'interrogatoire aidé par l'oxymétrie nocturne ne retrouve pas d'argument pour un syndrome obésité-hypoventilation. Au moment du diagnostic de l'HTAP, la prise d'anorexigène est la seule condition associée à l'HTAP évidente mais une hépatopathie alcoolique (de classe A score 5 selon Child Pugh) est suspectée. En effet, l'échographie abdominale note une stéatose hépatique. Par contre, il n'existe pas d'argument pour une cirrhose hépatique car on ne note pas d'insuffisance hépatique et on ne retrouve pas de dysmorphie hépatique au scanner abdominal. Initialement, l'HTP (qui accompagne également les hépatopathies alcooliques non cirrhotiques) n'est pas mise en évidence chez cette patiente (biologie, échographie et scanner).

Au cathétérisme cardiaque droit, les critères de gravité de l'HTAP sont marqués par une baisse de l'IC et de la SvO<sub>2</sub>. L'HTAP est non réversible sous vasodilatateur. Par ailleurs, il n'existe pas d'hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie mais une élévation majeure de la RVS compatible avec l'HTA systémique. L'HTAP s'accompagne d'une hypoxémie légère de repos, sans désaturation à l'effort ou au sommeil.

Le traitement antihypertenseur est diminué, la théophylline est interrompue car il n'existe pas de trouble ventilatoire obstructif. Un traitement par AVK est introduit après arrêt du traitement par aspirine.

Le traitement de sortie comprend :

furosémide Lasilix*	40mg	1/j
spironolactone Aldactone*	75mg	1/j
acenocoumarol Sintrom*		½ /j
traitement oestroprogestatif		

L'évolution de la maladie est présentée dans le tableau situé en pages suivantes.

L'HTAP est stable depuis son diagnostic (Paps mesurée à 90 mmHg en 09.02). L'HTP complique la maladie vasculaire depuis 09.98, son diagnostic est biologique. Il n'existe pas d'autres causes à l'HTAP.

La patiente est vivante 7,5 ans après le diagnostic de l'HTAP.

**Madame P.G. née le 15.04.1937**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100 ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s:estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Conclusion Remarques
02.97	Lasilix 40 1/j Aldactone 75 1/j Acuitel 20 1/j Kardegic 160 1/j Euphylline 300 1/j Utrogestan 100 2/j Oesclim 50 2/sem	73 14,7	III	-	84	28	85	Paps= 85 Papm= 60	1,7 1270	↑ majeure de la RVP par effondrement de IC.
03.98	(↑Acuitel, Kardegic ↓Euphylline) +Sintrom Gopten	73 17	III mais majoration	360m 93↓84 140↑150			98	Paps= 95		Plaquettes 180 000 <b>Passage en ACFA</b> avec IVD : refus cardioversion d'où <b>Digoxine</b> HTAPs'aggrave : ↓Oesclim
09.98	Idem + <b>Digoxine 1/2/j</b>	73 15	III	340m 90↓77 ↑130	66	24	85	Paps= 90		<b>Thrombopénie</b> 118 000 sans leucopénie : <b>HTP</b>
08.00	Hémigoxine 1/j Lasilix 40 8/j Aldactone 75 1/j Sintrom	63 12	II	240m 96↓89	75	33		Paps= 85		Pas de thrombopénie
09.02	Idem sauf ↑Lasilix 40 pour Furosémide 500 1/2/j	74	III-IV		70	27		Paps= 88		Circulation collatérale abdominale à l'inspection . Taux plaquettaire normal Echographie : HMG avec hypertrophie du segment I en faveur d'une <b>cirrhose</b> , pas d'HTP

## **Observation n° 8 : Monsieur R.D. né le 19.11.1955**

Monsieur R.D, 41 ans, cuisinier, est hospitalisé dans le service des maladies respiratoires et de réanimation respiratoire du CHU de Nancy-Brabois en juin 1997 pour bilan étiologique et avis thérapeutique d'une HTAP inexpliquée.

Ce patient est porteur d'une bronchite chronique liée à un tabagisme actif quantifié à 30 PA. La symptomatologie bronchitique évolue depuis 8 ans, elle s'accompagne d'une dyspnée à l'effort. En septembre 1996, l'aggravation progressive de cette dyspnée vers un stade III et l'apparition de douleurs thoraciques conduisent le patient à consulter. L'échocardiographie réalisée alors objective une HTAP. La Paps est estimée à 50 mm Hg. Un premier bilan élimine la participation d'une vasoconstriction hypoxique chronique liée à un trouble ventilatoire sévère ou à une hypoxémie franche nocturne. De plus, les diagnostics de maladie thromboembolique chronique, de cardiopathies et de valvulopathies gauches sont écartés. Le cathétérisme cardiaque précise le siège précapillaire de l'HTAP. Par ailleurs, une macrocytose et une cholestase sont mises en évidence. Un traitement associant propranolol Avlocardyl\* et méprobamate Méprobamate\* est introduit. Le patient est adressé pour avis thérapeutique en raison de l'aggravation progressive de l'HTAP : la nouvelle estimation de la Paps approche 70 mm Hg en juin 1997.

Les antécédents médicaux sont marqués par un rhumatisme articulaire aigu alors que le patient était âgé de 10 ans. Il présente un déficit moteur du membre inférieur gauche en séquelle d'une encéphalopathie infantile anoxique (maladie de Little). Sur le plan chirurgical, on note une cholecystectomie et une discectomie L4-L5 en 1991. Il existe un éthylisme chronique actif, avoué à 80g d'alcool pur/j.

Traitement à l'admission :	propranolol	Avlocardyl*	¼ cp × 3/j
	cystine, pyridoxine	Cystine B6*	2cp × 2/j
	zopiclone	Imovane*	1cp au coucher
	salbutamol	Combivent*	2 bouffées × 3/j
	ipatropium bromure		
	béclométasone	Bécotide*250µg	1 bouffée × 3/j

A l'admission, le patient est apyrétique. Il présente une altération de l'état général marqué par un amaigrissement de 7 kilogrammes en un an. Il pèse 70 kg pour une taille de 170 cm. Il n'existe pas de cyanose ni ictère cutanéomuqueux. Il présente actuellement une dyspnée de stade III. On retrouve une toux fréquente qui rapporte de façon inconstante une expectoration séromuqueuse. Il n'y a pas de signes physiques de défaillance cardiaque droite. L'auscultation cardiaque révèle une insuffisance tricuspidiennne et un éclat de B2. L'auscultation pulmonaire note un murmure vésiculaire symétrique sans bruit adventice. Il n'existe pas de signes cliniques de maladie hépatique compensée ou non.

Sur le plan biologique, on relève une macrocytose (VGM à 104 µ<sup>3</sup>) ainsi qu'une cytolysse sans cholestase. Le TQ et l'albuminémie sont normaux. L'EPP note une hypergammaglobulinémie polyclonale associée à un syndrome inflammatoire léger : VS est à 21/45 et PCR à 11mg/l, mais les taux de fibrinogène et des alpha2 globulines sont dans la fourchette de variations. Les dosages du complément total CH50 et des fractions C3 (1,32g/l) et C4 (0,38 g/l) sont sans particularités. Des complexes immuns circulants sont mis en évidence (dosés à 3,6 ng/l pour une normale < 1,5) mais le taux des complexes immuns PEG est normal.

La recherche des AAN est positive au titrage 32, celle des ANCA par immunofluorescence et par méthode ELISA est négative. En outre, la recherche des facteurs rhumatoïdes, de l'anticorps anti-RO de l'anti Scl 70 et de l'anti JO1 est infructueuse.

Bilan HTAP : se référer aux tableaux présentés en pages 57 à 61.

Il existe un trouble ventilatoire mixte léger (VEMS à 73%, CVF à 78% et coefficient de Tiffeneau à 78%) sans distension thoracique (VR à 98%, CPT à 85%). La spirométrie et la pléthysmographie sont plus en faveur d'un trouble ventilatoire restrictif mais la boucle débit-volume note l'existence d'une obstruction bronchique au niveau périphérique : il existe une baisse du  $DEM_{25/75}$  à 27% de la théorique et un  $DEM_{50}$  à 48%. Le scanner thoracique n'objective pas de lésions emphysémateuses.

Les dosages de l'antithrombine III, de la protéine C et protéine S sont dans les normes. Il n'existe pas de résistance à la protéine C activée et la recherche d'un anticoagulant circulant (étude du TCA) est négative. L'activité du facteur de von Willebrand est augmenté à 228 % de la valeur théorique (normale <150%).

L'inhalation de NO à 40 ppm ne provoque pas de variation significative de la  $P_{apm}$  (37 ↓34 mmHg) ni de la RVP (265 ↑284  $\text{dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ). Le débit cardiaque est stable (IC 3,8 ↓3,6  $\text{l/min/m}^2$ ). La perfusion de  $P_{gl_2}$  à une concentration 10 ng/kg/min s'accompagne d'une baisse significative (22%) de la RVP (265 ↓ 206  $\text{dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) par effet débit (IC 3,8 ↑5,3  $\text{l/min/m}^2$ ). Aussi la réponse au diltiazem intraveineux est testée : à la concentration de 8 ng/kg/min, la baisse de 10 % des RVP (390 ↓ 350  $\text{dyn.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$ ) s'accompagne d'une baisse de 10 % de la  $P_{apm}$  (39 ↓35 mmHg) et d'une stabilité du débit cardiaque (8,6 →8,6  $\text{l/min}$ ).

**En conclusion** : ce patient âgé de 41 ans est porteur d'une bronchite chronique obstructive débutante liée à un tabagisme actif. Le bilan de douleurs thoraciques associées à une dyspnée croissante conduit au diagnostic de l'HTAP de grade III. Une hépatopathie alcoolique non cirrhotique est mise en évidence. Elle est de classe A score 5 selon Child Pugh . En effet, l'échographie abdominale objective un aspect stéatosique du foie et il n'existe pas d'argument en faveur d'une cirrhose (pas d'insuffisance hépatique ni d'HTP sévère, pas d'aspect évocateur au scanner abdominal). Il existe aucune preuve d'HTP à l'imagerie abdominale.

Au cathétérisme cardiaque droit, l'HTAP est modérée sans signes de gravité. Elle est réversible sous perfusion de diltiazem. On retrouve un état d'hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie. Il existe une hypoxémie modérée de repos, non majorée par l'effort ou le sommeil. On ne note pas d'atteinte de la fonction ventriculaire diastolique gauche.

Le traitement par Avlocardyl\* a été interrompu avant la réalisation du cathétérisme cardiaque.

Le traitement de sortie associe :	diltiazem	Tildiem*60 mg	6cp / j
	fluindione	Previscan	1cp / j

Le suivi de Monsieur R.D. est résumé dans le tableau présenté en page suivante. L'HTAP est stable. Il n'existe pas de nouvelle cause d'HTAP. Une HTP est diagnostiquée à la biologie en 11.98 et une cirrhose hépatique compliquée par une HTP, toutes deux manifestes à l'échographie, est mise en évidence en 11.02.

Le patient est vivant six ans après le diagnostic de l'HTAP.

**Monsieur R.D né le 19.11.1955**

Date	Traitement	Poids (kg) Hb (g/100ml)	Dyspnée (NYHA)	Test de 6 min distance (m) SpO <sub>2</sub> (%) FC (bpm)	PaO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg	TLCO/VA (% de la valeur théorique)	Pap (mmHg) s: estimation par échographie	IC (l/min/m <sup>2</sup> ) RVP (dynes/s.cm <sup>5</sup> )	Remarques Conclusion
06.97	<b>Avlocardyl</b> ¼ ×3/j <b>Combivent</b> <b>Becotide 250</b> <b>CystineB6</b> <b>Imovane</b>	70 15,4	IV	480 <93 ↑86	75	38	99	Papm=37 après ↓βbloquant  Paps= 80	3,8  265	Introduction <b>Tildiem,Previscan</b>
10.97	<b>Tildiem60</b> 6/j <b>Previscan</b>	86 14,8	III	520 m 90 stable 100↑125	94	36		Paps= 75		
11.98	Idem	81 14,8	II	480 m 95↓92	85	35	104	Paps= 75		<b>Plaquettes 151 000 : HTP</b>
11.02	Idem	86	II	435m 96↓90 90↑110	74	35	95	Paps= 70 Papm= 41	3,4 370	A tildiem+5,5ans, l'HTAP reste modérée, l'augmentation de la RVP est liée à la baisse de l'hypercinésie circulatoire. L'hypoxémie s'est aggravée parallèlement à l'obstruction bronchique <b>Cirrhose</b> clinique (Gynécomastie Erythrose palmaire) et <b>HTP</b> échographique

## B. Analyse de la série rapportée.

### 1. Patients.

L'observation de M.R. est exclue de l'étude. En effet, chez ce patient, l'HTAP est également provoquée par une asbestose. Par contre, les cas de L.J. et P.G. sont retenus car les dysthyroïdies et la prise d'anorexigène ne sont pas des causes d'HTAP mais des conditions associées à la maladie vasculaire pulmonaire.<sup>34</sup> Le tableau 19 présente les principales caractéristiques de la série étudiée.

Caractéristiques	Patients			Moyenne ± écart-type	Limites de variation
	Cas renseignés	effectif	%		
Age	7			53 ± 11 ans	39-67
Sexe	7				
Masculin		4	57	...	...
Féminin		3	43	...	...
Classe de Child Pugh	7				
A		5	71	...	...
B		2	29	...	...
Score de Child Pugh	7			6 ± 1	5-7
Varices œsophagiennes	4				
Présence		3	75	...	...
HTP	7				
Présence		3	43		
Nature de l'hépatopathie	7				
Cirrhose éthylique		4	57	...	...
Hépatopathie alcoolique		3	43	...	...
Tabagisme	7				
Actif		4	57	27,5 ± 5 PA	20-30
Sevré		1	14	40 PA	...
Néant		2	29	...	...
VEMS / CV	7			78 ± 7	68-91
Obstruction		6	86	% de la valeur théorique	...
CPT	7			93 ± 8	84-103
Restriction		0	0	% de la valeur théorique	...
TLCO/VA	7			65 ± 20	43-99
%				% de la valeur théorique	
Oxymétrie nocturne	7				
Temps				26 ± 40	
d'enregistrement à SpO <sub>2</sub> <90		7	100	% du temps d'enregistrement	1-100
Temps				49 ± 61	
d'enregistrement à SpO <sub>2</sub> <85		2	34	% du temps d'enregistrement	6-92
PaO <sub>2</sub>	7			69 ± 13 mmHg	50-85
PaCO <sub>2</sub>	7			31 ± 6 mmHg	23-40
P(A-a)O <sub>2</sub>	7			42 ± 15 mmHg	27-71
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	7			21,7 ± 3,6 mmol/l	18-28
pH	7			7,44 ± 0,04	7,40-7,50
SvO <sub>2</sub>	7			62 ± 8 %	52-75
IC	7			2,2 ± 0,7 l/min/m <sup>2</sup>	1,7-3,8
Papm	7			47 ± 7 mmHg	37-56
POD	7			8 ± 2 mmHg	5-12
RVP	7			896 ± 357 dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup>	265-1269

**Tableau 19 :** Les principales caractéristiques de la série étudiée au temps du diagnostic de l'HTAP.



La population étudiée est âgée de  $53 \pm 11$  ans au moment du diagnostic de l'HTAP. La patiente la plus jeune a 39 ans et le patient le plus âgé a 67 ans. La série rapportée est constituée de 4 hommes et de 3 femmes.

Pour l'ensemble de ces patients, l'hépatopathie est d'origine alcoolique. Elle correspond à une cirrhose pour 4 d'entre eux, une fibrose sans cirrhose vraie pour un patient et une stéatose pour 2 autres. La moyenne du score de Child Pugh est calculée à  $6 \pm 1$  : cette population présente donc une insuffisance hépatique légère. L'évaluation hémodynamique de l'HTP n'a pas été réalisée. Cependant, l'HTP est sévère pour 3 patients car des varices œsophagiennes ont été mise en évidence par l'endoscopie œsogastroduodénale. Pour une quatrième patiente, l'existence de l'HTP est prouvée par une thrombopénie associée à des antécédents de décompensation oedémato-ascitique. Dans ce sous-groupe de 4 patients, l'intervalle de temps  $\Delta t$  (HTP-HTAP) est calculé à  $4,5 \pm 4,1$  ans. Concernant les 3 autres patients, l'HTP est suspectée au moment du diagnostic de l'HTAP alors que l'hépatopathie est mise en évidence par la clinique, la biologie et l'échographie abdominale. Le suivi de ces patients montre qu'une HTP complique la maladie hépatique dans un délai de  $5,7 \pm 2,0$  ans.

Deux patients sont non fumeurs, 5 présentent un tabagisme modéré : la consommation moyenne est estimée à  $30 \pm 7$  PA. La moyenne du VEMS / CV est calculée à  $78 \pm 7$  % de la valeur théorique, la moyenne du VEMS est de  $84 \pm 21$  % de la valeur théorique : il existe un trouble ventilatoire obstructif léger. Aucun patient ne présente de trouble ventilatoire restrictif. La moyenne du coefficient de transfert est calculée à  $65 \pm 20$  % de la valeur théorique prouvant l'existence d'une atteinte de la diffusion des gaz. La gazométrie artérielle met en évidence une élévation du gradient  $P(A-a)O_2$  dont la moyenne est mesurée à  $42 \pm 15$  mmHg et une hypoxémie modérée ( $69 \pm 13$  mmHg) associée à une alcalose respiratoire ( $PCO_2$  à  $31 \pm 6$  mmHg, pH à  $7,44 \pm 0,04$ ). Deux patients sont normoxémiques (mais hypocapniques) et deux patients ont une hypoxémie de repos franche. Ainsi, L.J. présente une hypoxémie à 58 mmHg corrigée par une oxygénothérapie de faible débit. Aussi l'existence d'un shunt vrai D-G est peu vraisemblable (test en hyperoxie, échocardiographie de contraste et scintigraphie avec balayage corporel total non réalisés). L.N. présente une  $PaO_2$  de 50 mmHg liée à la présence d'un shunt vrai D-G intrapulmonaire. Par ailleurs, la radiologie thoracique met en évidence une cardiomégalie et un élargissement hilair à l'exception de L.N. (élargissement hilair isolé). L'échocardiographie montre une dilatation ventriculaire droite associée ou non à une hypertrophie. L'oxymétrie nocturne enregistre une baisse de la  $SpO_2$  inférieure à 90 % chez tous les patients. Seule L.J. présente une surcharge pondérale pouvant favoriser l'hypoxémie nocturne. Chez elle, la  $SpO_2$  est inférieure à 90 % pour la totalité du temps enregistré et inférieure à 85 % pour 92 % du temps enregistré. La scintigraphie de ventilation-perfusion pulmonaire ne montre de séquelles de maladie thromboembolique chronique chez aucun patient. On ne retrouve pas d'argument clinique et biologique pour une connectivite ou une vascularite. Cependant, L.J. est porteuse d'une maladie autoimmune (thyroïdite d'Hashimoto). Enfin, P.G. a suivi un traitement par anorexigène pendant plus d'un an. Aucun patient ne présente une infection par le VIH.

L'HTAP se manifeste par une dyspnée de stade III-IV à l'exception de C.M. (stade II). R.D. se plaint de douleur thoracique et M.J. a présenté plusieurs syncopes. Aucun épisode d'hémoptyisie n'est rapporté. Aucun patient ne présente d'IVD décompensée.<sup>5</sup> Au cathétérisme cardiaque droit, la moyenne de la  $P_{apm}$  est calculée à  $47 \pm 7$  mmHg. L'HTAP s'associe à une baisse de l'IC (moyenne à  $2,2 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>) à l'exception de R.D qui présente une hypercinésie circulatoire liée à la maladie hépatique (IC à  $3,8$  l/min/m<sup>2</sup> et RVS à  $995$  dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>). La moyenne de la RVP est calculée à  $896 \pm 354$  dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>.

## 2. Résultats statistiques.

L'interprétation des résultats statistiques est à considérer avec réserve car l'effectif de la série est faible, variant entre 5 et 7 patients.

### a. La circulation pulmonaire au repos.

La valeur moyenne des paramètres gazométriques et hémodynamiques pulmonaires à l'état basal en position couchée est donnée avec l'écart type correspondant dans le tableau 20. Pour simplifier la présentation, les mêmes renseignements obtenus à l'exercice leur sont opposés.

Variabiles	Moyenne au repos	Valeur de p	Moyenne à l'effort
pH	7,42 ± 0,02	ns	7,40 ± 0,02
SaO <sub>2</sub> (%)	89 ± 6	ns	87 ± 9
SvO <sub>2</sub> (%)	61 ± 8	p < 0,01	43 ± 12
PvO <sub>2</sub> (mmHg)	35 ± 4	p < 0,01	27 ± 4
C(a-v)O <sub>2</sub> (vol%)	5,9 ± 0,9	p < 0,001	9,3 ± 1,3
VO <sub>2</sub> indexée (ml/min)	230 ± 66	p < 0,001	435 ± 91
CapO <sub>2</sub> (vol%)	20,8 ± 2,3	ns	21,1 ± 2,2
Qs / Qt	26 ± 10	ns	21 ± 10
FC (/min)	69 ± 8	p = 0,001	84 ± 7
VS (ml)	59 ± 25	ns	58 ± 19
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2,28 ± 0,75	ns	2,74 ± 0,71
Papm (mmHg)	52 ± 11	ns	61 ± 9
POD (mmHg)	8,8 ± 4,2	p < 0,01	17,3 ± 5,7
Pcp (mmHg)	9,3 ± 3,4	ns	10,6 ± 5,6
Papm-Pcp (mmHg)	43 ± 12	ns	50 ± 12
RVP (dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup> )	994 ± 508	ns	925 ± 355

**Tableau 20 :** Les variations des paramètres hémodynamiques au cours de l'effort (pédalage à vide ou puissance de 10 watts) chez les patients porteurs d'une HPP. n=7.

SaO<sub>2</sub> saturation artérielle en O<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> saturation du sang veineux mêlé en O<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub> pression du sang veineux mêlé en O<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub> différence artérioveineuse en O<sub>2</sub>, CapO<sub>2</sub> contenu capillaire en O<sub>2</sub>, Qs/Qt shunt intrapulmonaire, FC fréquence cardiaque, VS volume systolique, ns=non significatif

La VO<sub>2</sub> de repos est de 129 ± 27 ml/min/m<sup>2</sup> pour une normale située entre 120 et 150 ml/min/m<sup>2</sup>.<sup>58</sup> Il n'y a pas d'acidose métabolique, le métabolisme cellulaire se déroule en aérobie. L'hypoxémie de repos qui caractérise le groupe de patients s'associe à une baisse de la SaO<sub>2</sub> (89 ± 6 % *versus* 97% chez le sujet sain). A niveau de VO<sub>2</sub> constant, l'IVD secondaire à l'HTAP a entraîné une légère augmentation de la différence artérioveineuse C(a-v)O<sub>2</sub> (5,9 ± 0,9 vol% pour une normale entre 4 et 5 vol%). La baisse du CvO<sub>2</sub> est due à une baisse de la PvO<sub>2</sub> (35 ± 4 mmHg pour une normale à 40 mmHg) et en conséquence, à l'existence d'une SvO<sub>2</sub> basse (61 ± 8 % *versus* 75% chez le sujet sain). Chez les patients étudiés, l'hypoxémie de repos et la baisse de l'IC sont associées à une augmentation du C(a-v)O<sub>2</sub> pour assurer un métabolisme de base en aérobie (n=7).

### Les mécanismes de l'hypoxémie.

Les paramètres de l'oxygénation artérielle sont mis en corrélation avec les données gazométriques évaluant la ventilation. Les résultats sont présentés dans le tableau 21 :

	PaCO <sub>2</sub>	pH
PaO <sub>2</sub>	0,02	- 0,44
P(A-a)O <sub>2</sub>	- 0,52	0,69*

**Tableau 21 :** Coefficient de corrélation entre la PaO<sub>2</sub>, la P(A-a)O<sub>2</sub> et le PaCO<sub>2</sub>, le pH. n=7 Seule la corrélation entre le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> et le pH est significative (\* : p<0,05).

La baisse de la PaO<sub>2</sub> n'est pas corrélée à la baisse de la PaCO<sub>2</sub>. Si l'hypoxémie stimule la commande respiratoire, elle n'est pas seule à contrôler l'hyperventilation de repos décrite chez les patients étudiés. Par ailleurs, il existe une corrélation entre l'augmentation du gradient P(A-a)O<sub>2</sub> et l'élévation du pH (p<0,05) qui pourrait être lié à l'hyperventilation. En effet, l'augmentation de la ventilation augmente d'une part la PAO<sub>2</sub> et donc le gradient P(A-a)O<sub>2</sub>, et d'autre part le pH. Cependant, la corrélation entre la baisse de la PaCO<sub>2</sub> et l'augmentation du gradient P(A-a)O<sub>2</sub> n'est pas significative(n=7).

Les données caractérisant les échanges gazeux sont mises en corrélation avec les paramètres de la fonction respiratoire et les variables hémodynamiques pulmonaires. Les résultats sont présentés dans le tableau 22.

	VEMS	TLCO/VA	Qs/Qt	Papm	RVP	IC	PvO <sub>2</sub>
PaO <sub>2</sub>	- 0,09	0,34	- 0,65	- 0,16	- 0,02	0,13	0,69
P(A-a)O <sub>2</sub>	0,32	- 0,59	0,38	0,37	0,30	- 0,59	- 0,68
PaCO <sub>2</sub>	- 0,50	0,60	0,57	- 0,19	- 0,33	0,54	- 0,25
pH	- 0,09	- 0,33	0	- 0,54	- 0,31	- 0,19	0,27

**Tableau 22 :** Coefficient de corrélation entre les variables caractérisant les échanges gazeux et les paramètres de la fonction respiratoire et les paramètres hémodynamiques pulmonaires. n=7 sauf n=6 sans le cas de L.N. (exploration hémodynamique réalisée sous O<sub>2</sub>). La corrélation entre la PaO<sub>2</sub> et le Qs/Qt est significative pour un seuil de probabilité bas (p<0,1). Il en est de même pour la corrélation entre la PaO<sub>2</sub> et la PvO<sub>2</sub> et entre le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> et la PvO<sub>2</sub> également (p<0,1).

Il n'existe pas de corrélation entre le VEMS et la PaO<sub>2</sub>, le P(A-a)O<sub>2</sub>, la PCO<sub>2</sub> et le pH. L'altération des échanges gazeux observée chez les patients étudiés n'est pas liée au trouble ventilatoire obstructif léger(n=7).

Les coefficients de corrélation entre le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> et le TLCO/VA d'une part, entre la PaCO<sub>2</sub> et le TLCO/VA d'autre part, sont élevés (R= -0,59 et 0,60) et logiquement inverses. Cependant, la probabilité est non significative. Par contre, il n'existe pas de corrélation entre l'hypoxémie et l'atteinte de la diffusion des gaz (n=7).

Aussi, la corrélation retrouvée entre l'augmentation du gradient  $P(A-a)O_2$  et la baisse du  $TLCO/VA$  est liée à l'hyperventilation qui augmente la  $PAO_2$  et non à la baisse de la  $PaO_2$ .

Il n'existe pas de corrélation entre le gradient  $P(A-a)O_2$  ou la  $PaO_2$  d'une part et la  $Papm$  ou la  $RVP$  d'autre part. L'altération des échanges gazeux n'est donc pas corrélée à la gravité de l'HTAP ni à la restriction du lit vasculaire pulmonaire. Il n'existe pas de corrélation entre la  $PaCO_2$ , le pH et la  $RVP$ . L'hyperventilation n'est donc pas proportionnelle à l'effet espace mort induit par l'obstruction artérielle (n=6).

Le paramètre évaluant l'atteinte de la diffusion des gaz est mis en corrélation avec les paramètres évaluant l'insuffisance cardiaque et la restriction du lit vasculaire pulmonaire liée à l'HTAP. Les résultats sont présentés dans le tableau 23.

	IC	Papm	RVP
TLCO/VA	0,52	- 0,43	- 0,30

Tableau 23 : Coefficient de corrélation entre le coefficient de transfert du CO et l'IC, la  $Papm$  et la  $RVP$ . n=6 sans le cas de L.N. (exploration hémodynamique réalisée sous  $O_2$ ). Aucun résultat n'est significatif.

L'insuffisance cardiaque participe à la baisse du  $TLCO/VA$  par définition cependant il n'existe pas de corrélation entre l'IC et le  $TLCO/VA$ . La baisse du  $TLCO/VA$  est donc multifactorielle. Il n'existe pas de corrélation entre le  $TLCO/VA$  et la  $RVP$  : la restriction du lit vasculaire n'explique pas la perturbation de la diffusion des gaz. Les autres facteurs physiques et chimiques étudiés par le  $TLCO/VA$  (grâce à la méthode d'apnée pour seulement 2 patients) pourraient intervenir dans la baisse du  $TLCO/VA$  et celle de la  $PaCO_2$  (n=6).

Il existe une corrélation entre la  $PaO_2$  et le  $Qs/Qt$  ( $p < 0,1$ ). Le shunt intrapulmonaire pourrait donc participer à l'hypoxémie observée chez les patients étudiés (cas de L.N. non inclus). La moyenne du  $Qs/Qt$  est calculée à  $23 \pm 10$  % pour la série rapportée alors qu'il est estimé à 5% chez l'individu normal. Chez ces patients, il existe donc une augmentation des zones pulmonaires perfusées mais non ou pauvrement ventilées. De plus, le coefficient de corrélation qui existe entre la  $PaCO_2$  et le  $Qs/Qt$  est élevé. L'augmentation anormale du shunt intrapulmonaire qui élève la concentration en ions  $H^+$  du sang veineux mêlé et augmente la  $PvCO_2$  stimule les centres respiratoires (n=6).

Le coefficient de corrélation entre le gradient  $P(A-a)O_2$  et l'IC est élevé. De plus, on note une corrélation entre le gradient  $P(A-a)O_2$  et la  $PvO_2$  ( $p < 0,1$ ) et une corrélation entre la  $PvO_2$  et l'IC ( $p < 0,1$ ). L'insuffisance cardiaque influence l'élévation du gradient  $P(A-a)O_2$  par l'intermédiaire de la  $PvO_2$ . En effet, s'il n'existe pas de corrélation entre l'IC et la  $PaO_2$ , il existe par contre une corrélation entre la  $PvO_2$  et la  $PaO_2$  ( $p < 0,1$ ). On en conclut que l'insuffisance cardiaque droite s'accompagne d'une diminution de la  $PvO_2$  qui induit une baisse de la  $PaO_2$ . Cette dernière participe à l'augmentation du gradient alvéolo-artériel (n=6).

### *Influence de la maladie hépatique.*

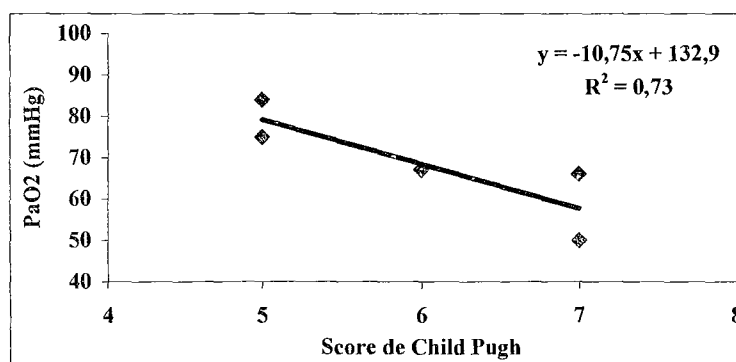
Les paramètres évaluant la gravité de l'hépatopathie sont mis en corrélation avec les variables étudiant les échanges gazeux. Les résultats sont présentés dans le tableau 24 .

	PaO <sub>2</sub>	P(A-a)O <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH
Bilirubine	0,06	0,09	- 0,31	0,25
Albumine	0,78*	- 0,78*	0,24	- 0,48
TQ	<u>0,88**</u>	<u>- 0,85*</u>	<u>0,55</u>	<u>- 0,24</u>
Score de Child Pugh	- <u>0,85*</u>	<u>0,87*</u>	- <u>0,65</u>	<u>0,63</u>

**Tableau 24 :** Coefficient de corrélation entre les paramètres de l'insuffisance hépatique et les données gazométriques. n=7 sauf n=5 (car TQ non précisé pour L.J. et M.J. ) Les corrélations existant entre le taux d'albumine et la PaO<sub>2</sub>, le P(A-a)CO<sub>2</sub> sont significatives (p<0,05). Les corrélations entre le score de Child Pugh et le gradient P(A-a)O<sub>2</sub>, la PaO<sub>2</sub> sont significatives (p<0,05). La corrélation entre le TQ et le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> est significative (p<0,05). Il existe une plus forte corrélation entre le TQ et la PaO<sub>2</sub> (\*\*=p<0,01).

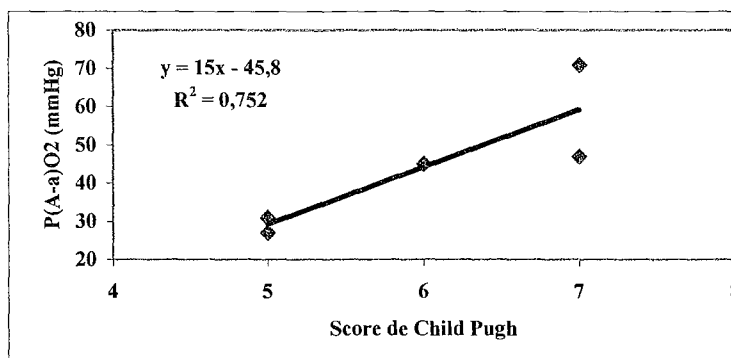
Il existe une corrélation entre le score de Child Pugh et la PaO<sub>2</sub> (p<0,05). Plus l'insuffisance hépatique est marquée et plus l'hypoxémie est importante. De plus, il existe une corrélation entre le score de Child Pugh et le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> (p<0,05). Par contre, la corrélation existant entre la PaCO<sub>2</sub>, le pH et le score de Child Pugh n'est pas significative malgré une forte valeur des différents coefficients (R= - 0,65 et 0,63). Il semble exister une influence de la maladie hépatique sur l'hyperventilation (n=5).

La représentation graphique de la répartition de la PaO<sub>2</sub> en fonction du score de Child Pugh est donnée dans la figure 11. La droite de régression linéaire est tracée et son équation précisée.



**Figure 11 :** Corrélation entre le score de Child Pugh et la PaO<sub>2</sub> (p<0,05) n=5

La représentation graphique de la répartition du P(A-a)O<sub>2</sub> en fonction du score de Child Pugh est donnée dans la figure 12. La droite de régression linéaire est tracée et son équation précisée.



**Figure 12** : Corrélation entre le score de Child Pugh et le P(A-a)O<sub>2</sub>. ( $p < 0,05$ )  $n=5$

Les paramètres évaluant la sévérité de l'insuffisance hépatique sont mis en corrélation avec les données étudiant les mécanismes de l'hypoxémie. Le tableau 25 présente les résultats.

	VEMS	TLCO/VA	Qs/Qt	Papm	RVP	IC	PvO <sub>2</sub>
Bilirubine	xxx	- 0,52	- 0,34	- 0,40	- 0,54	0,22	0,37
Albumine	xxx	0,25	- 0,34	- 0,30	- 0,34	0,58	0,60
TQ	xxx	<u>0,81*</u>	0,41'	- 0,59'	- 0,30'	0,23'	0,67'
Score de Pugh	<u>0,10</u>	- <u>0,91**</u>	0,64'	- 0,00'	- 0,06'	- 0,41	- 0,54'

**Tableau 25** : Coefficient de corrélation entre les paramètres hépatiques et les données de la fonction respiratoire, les paramètres hémodynamiques.  $n=7$  sauf  $n=6$  sans le cas de L.N.,  $n=5$  sans les cas L.J. et M.J.' $n=4$  La corrélation entre le TLCO/VA et le TQ est significative ( $p < 0,05$ ). De même, la corrélation entre le score de Child Pugh et le TLCO/VA existe ( $p < 0,01$ ).

Il n'existe pas de lien entre le score de Child Pugh et le VEMS, le shunt intrapulmonaire, la Papm, la RVP, l'IC et la PvO<sub>2</sub>. L'absence de ces corrélations écarte l'influence de la maladie hépatique sur les mécanismes de l'hypoxémie affectant respectivement la ventilation, le shunt anatomique et l'effet shunt, la gravité de l'HTAP liée à la restriction vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque et la baisse de la PvO<sub>2</sub> ( $n=4$ ).

Il existe une corrélation entre le TQ et le TLCO/VA ( $p < 0,05$ ) alors qu'il n'existe pas de lien entre l'albuminémie et le TLCO/VA. Il existe un lien entre le score de Child Pugh et le TLCO/VA ( $p < 0,01$ ). L'insuffisance hépatique influence l'hypoxémie (voir paragraphe précédent) en aggravant l'atteinte de la diffusion des gaz ( $n=5$ ) indépendamment du taux d'albumine ( $n=7$ ).

La représentation graphique de la répartition du TLCO/VA en fonction du score de Child Pugh est donnée dans la figure 13. La droite de régression linéaire est tracée et son équation précisée.

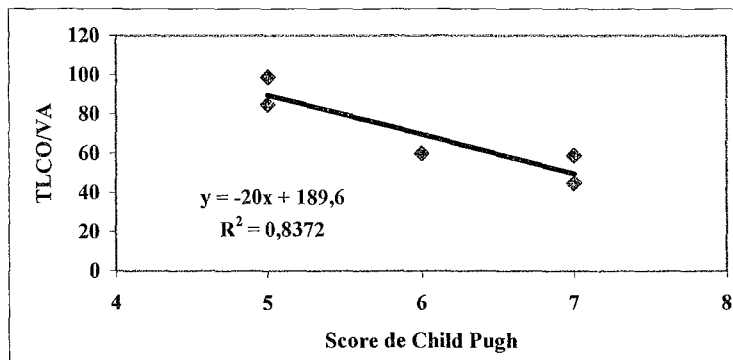


Figure 13 : Corrélation entre le score de Child Pugh et TLCO/VA ( $p < 0,01$  ;  $n = 5$ ).

#### *Influence du traitement $\beta$ bloquant.*

Deux patients ont bénéficié d'un traitement  $\beta$  bloquant en prévention de la rupture de varices œsophagiennes (M.J., R.D). Une troisième patiente présente une HTA systémique traité par  $\beta$  bloquant (L.J.). Le tableau 26 présente les résultats des gaz du sang réalisés chez les deux premiers patients.

Patient		PaO <sub>2</sub> mmHg	P(A-a)O <sub>2</sub> mmHg	PCO <sub>2</sub> mmHg	Paps échographique mmHg	VEMS % valeur théorique
M.J.	Avant traitement $\beta$ Bloquant	77	33	28	70	-
	Sous $\beta$ bloquant depuis 6 mois	84	51	34	-	80
	Arrêt $\beta$ bloquant	75	29	33	80	84
R.D.	Avant traitement $\beta$ bloquant	74	24	38	50	-
	Sous $\beta$ bloquant depuis 12 mois	75	23	38	80	74
	Arrêt $\beta$ bloquant	94	6	36	75	55

Tableau 26 : les résultats gazométriques obtenus chez deux patients porteurs d'une HPP avant, sous et après arrêt du traitement  $\beta$ bloquant.

L'évolution de trouble ventilatoire obstructif décrit chez R.D. et les troubles de l'hématose différents chez l'un et l'autre de ces patients ne permettent aucune conclusion concernant l'influence du traitement  $\beta$ bloquant sur les échanges gazeux au cours de l'HPP. On ne peut donc pas étudier les conséquences de la majoration de l'effet espace mort secondaire à vasoconstriction du lit pulmonaire induite par le traitement  $\beta$ bloquant.

b. Adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice.

*Les échanges gazeux.*

L'effort imposé ( $5,7 \pm 5,3$  watts) a été sous-maximal : la FC à l'exercice est mesurée à  $84 \pm 7$  bpm pour une  $FC_{max}$  calculée à 167 bpm (âge moyen :  $53 \pm 11$  ans). Cet effort a doublé la  $VO_2$  estimée de base ( $230 \pm 66$  versus  $435 \pm 91$  ml/min,  $p < 0,001$ ) élevant la  $VO_2$  à une valeur située entre 17 et 24 % de la  $VO_{2max}$ . Les patients ont donc été soumis à un niveau d'exercice bas (relativement à la  $VO_2$ ). Cet effort ne provoque pas de désaturation artérielle : la  $SaO_2$  baisse de  $89 \pm 6$  à  $87 \pm 9$  % ( $p = 0,56$ , ns = différence non significative). La  $PaO_2$  n'a pas été mesurée ( $n = 7$ ).

La réponse respiratoire à l'exercice n'a pas été étudiée.

A l'exercice, la FC augmente physiologiquement ( $69 \pm 6$  bpm versus  $84 \pm 7$ ,  $p = 0,001$ ) alors que l'IC est stable ( $2,3 \pm 0,7$  versus  $2,7 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,27$ , ns). En effet, le VS a tendance à s'abaisser ( $59 \pm 25$  versus  $58 \pm 19$  ml,  $p = 0,92$ , ns). On en conclut que le raccourcissement diastolique secondaire à l'élévation de la FC nuit au remplissage ventriculaire droit. Malgré l'altération de la fonction diastolique, il existe une augmentation du pouls d' $O_2$  :  $3,3 \pm 1,0$  versus  $5,2 \pm 1,1$  ml/bpm ( $p < 0,01$ ). Le transport en  $O_2$  est donc amélioré ( $n = 7$ ).

Le pouls d' $O_2$  représente le rapport  $VO_2 / FC$ .

De plus, le pouls d' $O_2$  égale le produit  $C(a-v)O_2 \times VS$ .<sup>58</sup> La  $C(a-v)O_2$  a augmenté significativement de  $5,9 \pm 0,9$  vol% versus  $9,3 \pm 1,3$  vol%,  $p < 0,001$ . On en conclut que pour répondre aux besoins en  $O_2$  accrus par l'exercice, l'insuffisance cardiaque droite est compensée par une augmentation de la  $C(a-v)O_2$ . Enfin, le pouls d' $O_2$  est un bon indicateur du VS au cours de l'HPP car le coefficient de corrélation entre le pouls d' $O_2$  (calculé par  $VO_2/FC$ ) et le VS est calculé à 0,96 ( $p < 0,01$ ) ( $n = 7$ ).

L'élévation de la  $C(a-v)O_2$  est liée à une baisse significative de la  $PvO_2$  :  $35 \pm 4$  versus  $27 \pm 4$  mmHg,  $p < 0,01$ . Cette diminution de la  $PvO_2$  a provoqué, logiquement, une baisse profonde de la  $SvO_2$  à l'effort par rapport au repos ( $61 \pm 8$  versus  $43 \pm 12\%$ ,  $p < 0,01$ ) ( $n = 7$ ).

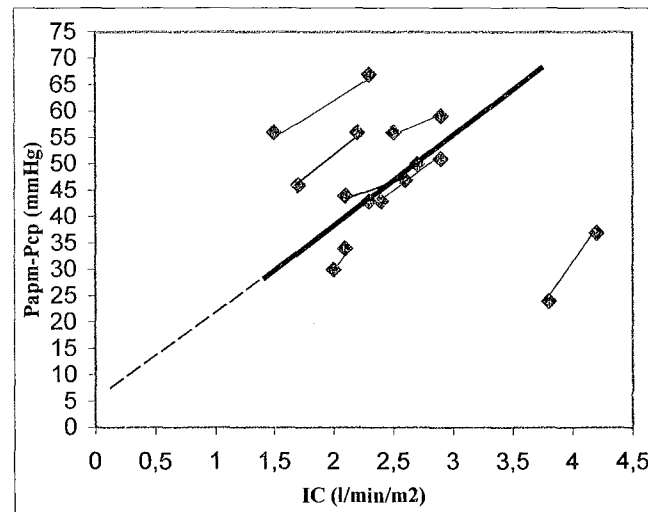
Enfin, il n'existe pas de variation du shunt pulmonaire  $Q_s/Q_t$  à l'effort ( $26 \pm 10$  % versus  $21 \pm 10$  %,  $p = 0,34$ , ns) ( $n = 7$ ).

*Les variations hémodynamiques.*

La  $P_{apm}$  varie peu à l'effort de bas niveau ( $61 \pm 9$  versus  $52 \pm 10$  mmHg,  $p = 0,12$ , ns). Il n'existe pas de variation de la  $P_{cp}$  ( $10,6 \pm 5,6$  versus  $9,3 \pm 3,5$  mmHg,  $p = 0,61$ , ns). En conséquence, la pression motrice est conservée ( $50 \pm 12$  versus  $43 \pm 12$  mmHg,  $p = 0,27$ , ns). L'effort ne s'accompagne pas de variation significative de la RVP ( $994 \pm 508$  versus  $925 \pm 355$  dyn.s<sup>-1</sup>.cm<sup>-5</sup>,  $p = 0,77$ , ns) ( $n = 7$ ). On note que P.G. ne présente pas de variation de la  $P_{apm}$  (+0 % de la valeur de la  $P_{apm}$  de base) mais une baisse de 71% de la  $P_{cp}$  alors que la  $P_{cp}$  de base est à la limite de la normalité (14 mmHg).



La relation de la pression motrice (Papm-Pcp) à l'IC est représentée dans la figure 14.



**Figure 14 :** La courbe de variation de la pression motrice (Papm-Pcp) en fonction du débit cardiaque dans la série étudiée. n=7

L'extrapolation de la courbe pression/débit ne passe pas par l'origine ce qui montre que la pression de sortie du circuit pulmonaire n'est plus la POG mais la pression critique de fermeture des vaisseaux pulmonaires. Cette pression à débit nul correspond à la pression à partir de laquelle la totalité du lit vasculaire pulmonaire est recruté.<sup>58</sup> A partir de cette pression,

$$(Pap-Pcp)\text{-pression d'ouverture} / IC = RVP$$

Lorsque la courbe de pression/débit ne passe plus par l'origine, la RVP n'est plus indépendante du niveau de l'IC. Aussi, l'état fonctionnel de vascularisation pulmonaire chez un patient porteur d'une HTAP primitive est mieux décrit par la courbe de variation de la Papm en fonction de l'IC plutôt que par la seule détermination de la RVP au repos.<sup>56</sup>

Dans la série rapportée, la pente de variation est calculée à 18 mmHg/l/min/m<sup>2</sup> soit 10 mmHg/l/min (n=7) pour une normale inférieure à 1 mmHg/l/min.<sup>56</sup> Il existe une élévation majeure de la RVP à l'exercice alors que le calcul de la RVP n'objective pas de modification significative de la résistance vasculaire.

Les valeurs des paramètres hémodynamiques notées au repos sont mis en corrélation avec les résultats obtenus à l'effort (n=7). Les résultats sont présentés dans le tableau 27.

	effort		repos							
	FC	IC	PvO2	SvO2	C(a-v)O <sub>2</sub>	POD	Papm	Pcp	RVP	
FC	0,37									
IC		0,96**								
PvO2			0,87**							
SvO2				0,97**						
C(a-v)O <sub>2</sub>					0,89**					
POD						0,87**				
Papm							0,77*			
Pcp								0,34		
RVP									0,98**	

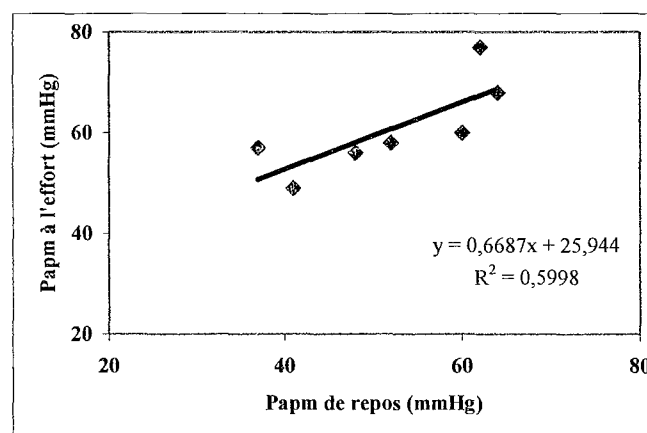
**Tableau 27** : Corrélation entre les paramètres hémodynamiques obtenus au repos et à l'effort. n=7

La diminution de l'IC à l'effort est fonction de l'IC de base ( $p < 0,01$ ). L'augmentation de la C(a-v)O<sub>2</sub> à l'effort est proportionnelle à la valeur de base ( $p < 0,01$ ). En conséquence, la baisse de la PvO<sub>2</sub> est proportionnelle à la PvO<sub>2</sub> de base ( $p < 0,01$ ). L'augmentation de la POD est corrélée à la POD de repos ( $p < 0,01$ ). De même, la Papm à l'effort est fonction de la Papm de base ( $p < 0,05$ ).

Il existe une corrélation entre les valeurs de repos et celles obtenues à l'effort pour la majorité des paramètres étudiés. Ainsi, l'IC, la C(a-v)O<sub>2</sub>, la POD et la Papm augmentent d'autant plus à l'exercice que la valeur de base est élevée. La PvO<sub>2</sub>, la SvO<sub>2</sub> et la RVP diminuent d'autant plus à l'effort que la valeur au repos est basse ( $n=7$ ).

Il existe une corrélation entre la Papm de base et la Papm à l'effort. Cette corrélation est retrouvée entre la Papm de repos et la variation de la Papm à l'effort exprimée en % de la valeur de base ( $p < 0,05$ ). On en déduit que plus la Papm de base est élevée et plus l'à-coup hypertensif provoqué par l'exercice est important ( $n=7$ ).

La représentation graphique de la Papm à l'effort en fonction de la Papm de repos est donnée dans la figure 15 . La courbe de régression linéaire est tracée, son équation précisée.



**Figure 15** : Corrélation entre la Papm de repos et la Papm à l'effort ( $n=7$ ,  $p < 0,05$ )

La consommation en O<sub>2</sub> à l'exercice est mise en corrélation avec différents paramètres gazométriques et hémodynamiques. Les résultats sont présentés dans le tableau 28 :

	SaO <sub>2</sub>	IC	VS	C(a-v)O <sub>2</sub>	PvO <sub>2</sub>	POD	Papm	Pcp	Papm-Pcp	RVP
VO <sub>2</sub>	0,52	0,91**	0,88**	0,89**	0,84**	- 0,24	- 0,15	0,54	-0,37	- 0,65

**Tableau 28 :** Corrélation entre la VO<sub>2</sub> et différents paramètres hémodynamiques et gazométriques. n =7. Il existe une corrélation entre la VO<sub>2</sub> et l'IC (p<0,01), entre la VO<sub>2</sub> et le VS (p<0,01), entre la VO<sub>2</sub> et la C(a-v)O<sub>2</sub> (p<0,01), entre la VO<sub>2</sub> et la PvO<sub>2</sub> (p<0,01). La corrélation entre la VO<sub>2</sub> et la RVP est faible (p<0,1).

Il existe une corrélation attendue entre la VO<sub>2</sub> estimée et l'IC (p<0,01), entre la VO<sub>2</sub> estimée et le VS et entre la VO<sub>2</sub> estimée et la C(a-v)O<sub>2</sub>. Par ailleurs, la corrélation entre la VO<sub>2</sub> estimée et la PvO<sub>2</sub> est significative (p<0,01). La baisse de la PvO<sub>2</sub> limite la VO<sub>2</sub> estimée et donc l'effort. Comme la PvO<sub>2</sub> conditionne la PaO<sub>2</sub>, on peut penser que la baisse de la PvO<sub>2</sub> provoquée par l'effort limite l'exercice par la majoration de l'hypoxémie qu'elle entraîne dans la série rapportée (n=7).

Il existe une corrélation entre la RVP et la VO<sub>2</sub> estimée (p<0,1) car la restriction du lit vasculaire pulmonaire limite l'augmentation du débit pulmonaire et secondairement l'élévation du débit circulatoire systémique à l'exercice (n=7).

#### *Influence de la maladie hépatique.*

Pour préciser l'influence de la maladie hépatique sur les variations observées à l'effort, les paramètres gazométriques ayant subi une variation à l'effort sont mis en corrélation avec les paramètres hépatiques. Les paramètres gazométriques sont exprimés en valeur absolue retrouvée à l'effort puis en pourcentage de variation par rapport à l'état basal. Les résultats sont présentés dans le tableau 29.

	VO <sub>2</sub> Δ VO <sub>2</sub>	IC ΔIC	FC Δ FC	VS ΔVS	PvO <sub>2</sub> Δ PvO <sub>2</sub>	C(a-v)O <sub>2</sub> Δ C(a-v)O <sub>2</sub>	POD ΔPOD
Score de Child Pugh	<u>-0,69</u> <u>-0,12</u>	<u>-0,57</u> <u>0,24</u>	<u>-0,03</u> <u>0,41</u>	- 0,58' - 0,66'	<u>-0,60</u> <u>-0,32</u>	<u>0,25</u> <u>-0,19</u>	<u>-0,10</u> <u>0,42</u>

**Tableau 29 :** Coefficient de corrélation entre les paramètres hépatiques et les paramètres évaluant les échanges gazeux ayant présenté une variation à l'effort (valeur retrouvée à l'effort et en pourcentage de variation). n=5 sauf ' : n=4. Seule la corrélation entre la VO<sub>2</sub> estimée et le score de Child Pugh est significative (p<0,1).

Il n'existe pas de corrélation entre le score de Child Pugh et l'IC, la FC, le VS, la PvO<sub>2</sub> et la C(a-v)O<sub>2</sub> (n=5). Il existe une corrélation entre le score de Child Pugh et la VO<sub>2</sub> estimée exprimée en valeur à l'effort (p<0,1). Par contre, il n'existe pas de corrélation entre le score de Child Pugh et la VO<sub>2</sub> estimée, exprimée en pourcentage de variation à l'effort (n=5). L'influence de la maladie hépatique sur la VO<sub>2</sub> estimée n'existe donc pas.

c. Les facteurs de pronostic.

*La sévérité de la maladie hépatique.*

Le tableau 30 présente l'étude des paramètres hépatiques en temps que facteur de pronostic de l'HPP.

	Bilirubine	Albumine	TQ	Child Pugh
$\Delta t$ (HTP-HTAP)	- 0,12'	0,07'	non calculé n=2	non calculé n=2
$\Delta t$ (HTAP-décès)	- 0,31	0,11	0,07	- 0,27

**Tableau 30 :** Etude de corrélation entre les paramètres biologiques hépatiques et le délai  $\Delta t$ (HTP-HTAP) ainsi que l'intervalle  $\Delta t$ (HTAP-décès). n=7 n=5 et 'n=4. Il n'existe pas de résultats significatifs.

L'étude de corrélation entre les paramètres biologiques évaluant l'insuffisance hépatique et l'intervalle de temps  $\Delta t$ (HTAP-décès) est sans résultat significatif. La maladie hépatique n'a donc pas influencé le pronostic de l'HTAP pour les patients étudiés (n=7 sauf pour le TQ).

L'étude de corrélation entre les paramètres biologiques évaluant l'insuffisance hépatique et l'intervalle de temps  $\Delta t$ (HTP-HTAP) ne trouve aucune corrélation (n=4). La maladie hépatique n'a pas influencé la rapidité de l'installation de l'HTAP par rapport au moment du diagnostic de l'HTP pour les patients étudiés.

*Les paramètres gazométriques.*

L'étude de corrélation entre les paramètres gazométriques et l'intervalle de temps  $\Delta t$ (HTAP-décès) est exposé dans le tableau 31.

	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	P(A-a)O <sub>2</sub>
$\Delta t$ (HTAP-décès)	0,06	- 0,44	0,17

**Tableau 31 :** Etude de corrélation entre la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub>, le gradient alvéolo-artériel et l'intervalle de temps (HTAP-décès). n=7. Il n'existe pas de résultats significatifs

Il n'existe pas de résultat significatif. En conclusion, la perturbation de l'hématose au cours de l'HPP n'a pas été un facteur de pronostic de l'HPP chez les patients étudiés (n=7).

*Les paramètres hémodynamiques au repos.*

L'étude de corrélation entre les paramètres hémodynamiques pulmonaires de repos et l'intervalle de temps  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$  est exposée dans le tableau 32.

	IC	SvO <sub>2</sub>	Papm	POD	RVP
$\Delta t(\text{HTAP-décès})$	0,09	0,45	- 0,57	- 0,60	- 0,12

**Tableau 32 :** Etude de corrélation entre les paramètres hémodynamiques pulmonaires à l'effort et l'intervalle de temps (HTAP-décès). n=7. Il n'existe pas de résultats significatifs malgré les fortes valeurs des coefficients.

Il n'existe pas de corrélation entre l'IC, la SvO<sub>2</sub>, la POD et l'intervalle de temps  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$  dans la série rapportée alors que tous sont reconnus pour conditionner le pronostic de l'HTAP. De plus, il n'existe pas de corrélation entre la Papm et le  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$ . La sévérité de l'HTAP ne conditionne pas le pronostic de l'HPP pour la série rapportée mais ces résultats sont à nuancer car l'effectif est faible (n=7).

*Les paramètres hémodynamiques à l'effort.*

L'étude de corrélation entre les paramètres hémodynamiques pulmonaires à l'exercice et l'intervalle de temps  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$  est exposée dans le tableau 33.

	$\Delta \text{SvO}_2$ (repos-effort)	$\Delta \text{IC}$ (repos-effort)	$\Delta \text{Papm}$ (repos-effort)	$\Delta \text{POD}$ (repos-effort)
$\Delta t$ (HTAP-décès)	- 0,33	0,64	0,23	0,36

**Tableau 33 :** Etude de corrélation entre les paramètres hémodynamiques pulmonaires à l'exercice et l'intervalle de temps (HTAP-décès). n=7 Il existe une corrélation entre l'intervalle  $\Delta t$  (HTAP-décès) et la variation de l'IC à l'effort ( $p < 0,1$ ).

La variation de l'IC à l'effort présente une faible corrélation avec le pronostic de l'HTAP ( $p < 0,1$  pour n=7).

*Les autres paramètres.*

L'intervalle  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$  est mis en corrélation avec le TLCO/VA ainsi que l'intervalle  $\Delta t(\text{HTP-HTAP})$ . Les résultats sont présentés dans le tableau 34.

	TLCO/VA	$\Delta t(\text{HTP-HTAP})$
$\Delta t(\text{HTAP-décès})$	0,25	- 0,32'

**Tableau 34 :** Etude de corrélation entre les paramètres de la fonction respiratoire et l'intervalle de temps (HTAP-décès). 'n=4. Il n'existe pas de résultats significatifs.

Il n'y a pas de corrélation entre le TLCO/VA et l'intervalle  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$  (n=7). La gravité de l'atteinte de la diffusion des gaz n'influence pas le pronostic de la maladie.

Il n'existe pas de corrélation entre l'intervalle  $\Delta t(\text{HTP-HTAP})$  et le délai  $\Delta t(\text{HTAP-décès})$ . La rapidité de l'installation de l'HTAP par rapport au moment du diagnostic de l'HTP ne conditionne pas son pronostic (n=4).

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

Cette troisième partie a pour objectif de préciser les particularités de la série étudiée dans le souci de mieux caractériser l'HPP. Dans un premier temps, les résultats cliniques, paracliniques et thérapeutiques des 8 cas cliniques sont comparés aux données de la littérature. Puis la physiopathologie des échanges gazeux au repos est discutée ainsi que l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort.

### I. Démographie et aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques de l'hypertension portopulmonaire.

A notre connaissance, 3 grandes séries d'observations (effectif  $\approx 30$ ) ont été rapportées afin de caractériser l'HPP d'un point de vue clinique et hémodynamique. Deux de ces séries sont également françaises (Hadengue et coll., Hervé et coll.), la troisième est américaine (Kuo et coll.). Le tableau 35, présenté en deux parties, récapitule leurs résultats cliniques pour le volet A, paracliniques et thérapeutiques pour le volet B. Les caractéristiques de la série rapportée leurs sont apposées.

#### A. Sémiologie et symptomatologie de l'hypertension portopulmonaire.

Série	Hadengue n = 26	Kuo n = 30	Hervé n = 39	Rapportée n = 8
Age au moment du diagnostic de l'HTAP	46 $\pm$ 15	47 $\pm$ 2,1	49 $\pm$ 13	54 $\pm$ 10
Sex ratio M/F	1,6 / 1	1 / 2	1,1 / 1	1,7 / 1
Intervalle HTP-HTAP (ans)	7 $\pm$ 5,2			6,5 $\pm$ 3* 5 $\pm$ 2°
Score de Child Pugh	9,5	A4 B19 C7		
AAN (% de l'effectif total)			19	62
Raynaud (% de l'effectif total)			5	12,5
Prise d'anorexigène (% de l'effectif total)			11	12,5
Dyspnée classe I et II (% de l'effectif total)	96		57	12,5
Dyspnée classe III et IV (% de l'effectif total)			43	87,5
Douleur thoracique (% de l'effectif total)	15		15	12,5
Syncope (% de l'effectif total)	29		29	12,5
Hémoptysie (% de l'effectif total)	4		4	0
Eclat de B <sub>2</sub> (% de l'effectif total)	65			62,5
IT (% de l'effectif total)	46			75
IVD (% de l'effectif total)	16			37,5

**Tableau 35 volet A:** Résultats cliniques de 3 études rapportées dans la littérature et de la série étudiée. Ces données sont exprimées en moyenne.

\*sur valeur positive = diagnostic HTP posé avant le diagnostic de l'HTAP, °sur valeur négative =inverse



## 1. Démographie.

L'HPP est une artériopathie pulmonaire qui affecte préférentiellement une population d'âge mûr. La forte prévalence de la cirrhose hépatique d'origine éthylique au cours de l'HPP semble expliquer cette observation.<sup>33</sup> En effet, d'après la revue de la littérature, la sous-population présentant une maladie hépatique d'origine éthylique a un âge au moment du diagnostic de l'HTAP calculé à  $50 \pm 10$  ans, significativement supérieur à celui de la population présentant une hépatopathie d'origine non alcoolique (se reporter page 42). De plus, l'âge est supérieur dans les études françaises pour lesquelles la cirrhose d'origine éthylique prédomine les causes d'HTP par rapport à l'analyse américaine. Ainsi, la dérivation standard est de 2,1 ans seulement dans la série rapportée par Kuo et coll. pour laquelle 47 % des hépatopathies sont d'origine non éthylique. A l'image des autres séries françaises, l'âge au moment du diagnostic de l'HTAP est élevé dans la série rapportée ( $54 \pm 10$  ans) car 7 patients (sur 8) présentent une hépatopathie d'origine alcoolique.

Selon Hervé et coll., on retrouverait une majorité de femmes dans la population présentant une HPP si l'éthylisme n'était pas la première cause de l'HTP en France.<sup>33</sup> En effet, si la prédominance masculine est nette dans la série rapportée (sex ratio M/F de 1,7) comme dans les autres séries françaises, l'étude américaine de Kuo et coll. retrouve une prédominance féminine. Ceci laisse supposer que les hormones sexuelles femelles peuvent être un facteur de risque indépendant pour l'HPP comme elles le sont pour l'HTAP primitive. Cependant, la revue de littérature compte 14 observations de jeunes patients présentant une HTP depuis la naissance (8 observations concernent une atresie congénitale des voies biliaires extra-hépatiques et 6 observations une thrombose portale). Ces enfants développent une HTAP en période pubertaire : la moyenne de l'âge au moment du diagnostic de l'HTAP est de  $12,5 \pm 2$  ans. A cet âge, la sécrétion d'hormones sexuelles débute. Le sex ratio M/F calculé dans la population infantine est de 1/1,7 proche de celui relevé par Kuo et coll. En conséquence, la prédominance féminine au cours de l'HPP semble être indépendante de l'action vasomotrice (supposée) des œstrogènes sur le lit vasculaire pulmonaire.<sup>49</sup>

L'intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTP et celui de l'HTAP dans la série rapportée est calculé à  $6,5 \pm 3$  ans. Il est comparable à celui des autres études. Pour 4 cas cliniques compris dans la série rapportée, le diagnostic de l'HTAP est posé avant celui de l'HTP. Seules 4 publications notent cet ordre d'installation des deux affections. Cette constatation est liée à l'évolution de la connaissance de l'HPP. De découverte fortuite lors du suivi d'un patient porteur d'une HTP chronique ou chez un candidat à la transplantation hépatique, l'HPP est devenue une recherche systématique lors du bilan étiologique d'une HTAP primitive. En effet, l'HTP est présente dans 10 % des cas d'HTAP toutes causes confondues.<sup>33</sup>

La sévérité de la cirrhose hépatique évaluée par le score de Child Pugh est peu précisée dans la littérature hormis dans les études visant à préciser la prévalence de l'HPP (se reporter page 44). Le score de Child Pugh est moins élevé dans la série rapportée que dans l'étude menée par Hadengue et coll. En effet, la population étudiée par cette équipe se compose de patients hospitalisés en service d'hépatogastro-entérologie. Le diagnostic de l'HPP est posé par cathétérisme cardiaque droit au décours de la réalisation d'une ponction biopsie de foie : les patients ont donc une hépatopathie déjà compliquée.

Au contraire, les malades dont l'observation est rapportée dans cette étude ont été hospitalisés dans un service de maladies respiratoires pour bilan d'une HTAP inexplicée. L'hépatopathie ne s'inscrit pas toujours dans les antécédents du patient. Parfois, la maladie du foie est seulement suspectée au moment du diagnostic de l'HTAP. Le suivi du patient (rapproché en raison de la gravité de la maladie vasculaire) permet alors un diagnostic précoce de la maladie hépatique. Par ailleurs, la gravité de l'hépatopathie est plus marquée dans l'étude de Kuo et coll. car celle-ci comporte 18 patients candidats à la transplantation hépatique. Enfin, dans la série rapportée, la sévérité de la maladie hépatique n'a pas influencé la rapidité d'installation de l'HTAP par rapport au moment du diagnostic de l'HTP.

L'étude histologique de Morrisson et coll. a soutenu l'implication de phénomènes immunologiques au cours de l'HPP.<sup>89</sup> La revue de la littérature renforce cet argument. En effet, elle retrouve une incidence de 10 % pour les désordres auto-immuns au cours de la maladie responsable de l'HTP. Par ailleurs, d'après Mandell et coll., l'élévation des AAN au cours de l'HTAP primitive apparaît plus importante chez la femme que chez l'homme : cette prédominance féminine est similaire à celle observée au cours des maladies du collagène. Aussi, la forte incidence des marqueurs auto-immuns au cours de l'HPP suggère l'existence d'une variante de la maladie dans laquelle les mécanismes auto-immuns augmentent le risque de développer une HPP.<sup>49</sup> Dans la série rapportée, la recherche d'AAN est positive dans la majorité des cas (5 sur 8 patients) mais les taux observés sont peu élevés. Parmi les deux patientes présentant le taux d'AAN le plus élevé (titrage 256), l'une est porteuse d'une maladie auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto). Ces observations soutiennent la participation d'une dysimmunité au cours de l'HPP.

Dans ce registre des désordres auto-immuns s'inscrit également la présence d'anticorps anti-phospholipides dépendant. Leur existence a été rapportée au cours de maladies auto-immunes mais aussi au cours du dysfonctionnement endothélial. Ainsi, une forte prévalence d'anticorps anti-phospholipides, proche de 10 %, existe au cours de l'HTAP primitive. Cette incidence atteint 20% au cours de l'HTAP-TEC.<sup>32</sup> Ces anticorps anti-phospholipides dépendant incluent les anticorps anti-cardiolipides et l'anticoagulant lupique (ou anticoagulant circulant). Au cours de l'HTAP primitive, 10 % des cas sont positifs à un seul test (étude du TCA ou recherche par immunoenzymologie d'anticorps anticardiolipides). Au cours de l'HTAP-TEC, les 20 % de cas sont observés à des taux d'anticorps plus élevés et sont détectés par les deux tests. C'est pourquoi, au cours de l'HTAP-TEC, la présence d'un anticoagulant lupique couplé à un titre élevé d'AAN est considérée comme un facteur aggravant l'état pro-thrombotique.<sup>32</sup> Au cours de l'HTAP primitive, la coexistence d'AAN et d'un ACC serait la preuve d'un dysfonctionnement endothélial ou d'un processus auto-immun. Seul M.J présente un ACC avec un taux d'AAN positif à 64. Effectivement, la recherche des anticorps anti-cardiolipides est négative. De plus, chez lui, l'absence de traitement anticoagulant (contre-indiquée en raison de la présence de varices œsophagiennes) ne s'est pas accompagnée d'une aggravation rapide de l'HTAP (l'HTAP est stable depuis 3,5 ans). Chez ce patient, la présence d'un ACC ne s'est pas compliquée de thromboses pulmonaires extensives en faveur d'une aggravation de l'état pro-thrombotique.

La présence d'un syndrome de Raynaud est décrit au cours de l'HPP comme au cours de l'HTAP primitive. Le vasospasme manifeste au niveau des extrémités pourrait être une preuve d'une hyperréactivité vasculaire générale donc pulmonaire. Un phénomène de Raynaud n'est décrit que par un patient. Cependant, la profession du patient (chaudronnier) l'expose au syndrome du marteau hypothénarien. En conséquence, le diagnostic de syndrome de Raynaud n'est pas certain.

## 2. Manifestations cliniques.

La dyspnée, la douleur thoracique, la syncope et l'hémoptysie sont les principaux symptômes de l'HPP<sup>33</sup> mais l'installation de la maladie est silencieuse. Ainsi, dans l'étude hémodynamique prospective menée par Hadengue et coll., sur 10 cas d'HPP diagnostiqués, six patients étaient asymptomatiques (à l'interrogatoire mené avant et après le diagnostic de l'HTAP). Pourtant, la dyspnée est sévère au moment du diagnostic de l'HTAP chez les patients étudiés (classe III et IV selon NYHA à l'exception de C.M.). En effet, la série rapportée se caractérise par une HTAP modérée à sévère. De plus, la gêne respiratoire est majorée par la présence d'un shunt D-G prouvée pour L.N., probable mais non argumentée pour M.R. Par ailleurs, la survenue de syncope pourrait être favorisée par le traitement  $\beta$  bloquant institué en prévention de l'hémorragie digestive (secondaire à l'HTP) comme l'évoque l'histoire de la maladie de M.J. et de R.D. Enfin, la survenue d'hémoptysie est rare au cours de l'HPP puisqu'elle est rapportée dans seulement 4 % des cas des séries françaises. Elle n'est pas décrite dans les 8 observations rapportées.

L'HTAP se manifeste à l'auscultation cardiaque par un éclat de B<sub>2</sub> qui signe l'augmentation de la force de fermeture de la valve tricuspide. La majoration de cette force de fermeture est en partie liée à l'élévation de la pression vasculaire pulmonaire.<sup>53</sup> L'HTAP qui caractérise la série étudiée est modérée à sévère. Logiquement, il existe un éclat de B<sub>2</sub> à l'auscultation cardiaque de tous les patients. Puis, l'augmentation chronique de la postcharge du VD conduit à une augmentation des pressions de remplissage des cavités droites et à terme à une DVD associée ou non à une HVD. En conséquence, l'évolution de l'HTAP peut se compliquer par une insuffisance cardiaque droite. Actuellement, le diagnostic de l'HTAP est habituellement posé lors d'une décompensation de l'IVD. Cependant, le dépistage de l'HTAP chez le patient porteur d'une cirrhose hépatique existe. Il concerne les candidats à la transplantation hépatique.<sup>41</sup> L'IVD est absente du tableau clinique des patients de la série rapportée. En effet, les patients ont été hospitalisés dans un service de maladies respiratoires pour bilan étiologique d'une HTAP. Pour la plupart, ils ont été admis auparavant dans un autre service pour une décompensation cardiaque qui a conduit au diagnostic de l'HTAP.

## B. Les examens complémentaires et le traitement de l'hypertension portopulmonaire.

Série	Hadengue n = 26	Kuo n = 30	Hervé n = 39	Rapportée n = 8
RP anormale (% de l'effectif total)	81	33		100
ECG anormal (% de l'effectif total)		63		100
DVD ou HVD à l'échocardiographie (% de l'effectif total)		50		100
IT à l'échocardiographie (% de l'effectif total)		63		100
Papm (mmHg)	49 ± 16	49 ± 2	56 ± 13	47 ± 9
POD (mmHg)			10 ± 6	8 ± 3
Pcp (mmHg)	8 ± 3	13 ± 1	9 ± 9	7 ± 4
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ± 1,7	3,8 ± 0,3	2,7 ± 1,1	2 ± 0,5
SvO <sub>2</sub> (%)			65 ± 11	59 ± 10
RVP (dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup> )	661 ± 400	928 ± 128	21 ± 9	877 ± 329
% de baisse de la RVP sous Pgl <sub>2</sub> en administration aiguë			20 ± 17	31 ± 8 (4cas)
RVS (dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup> )	1073	1992 ± 136		2080 ± 860
Intervalle HTAP-décès (ans)	1,6 ± 2,7			1,95 ± 0,2

**Tableau 35 volet B :** Valeurs moyennes des résultats paracliniques de différentes analyses rapportées dans la littérature, de la revue générale de la littérature et de la série rapportée. (*nombre de cas*) = nombre de cas précisé pour la donnée étudiée

### 1. Les examens complémentaires.

En dehors des signes radiographiques décrits précédemment (se reporter page 49), on peut également observer au cours de l'HPP une redistribution vasculaire vers les sommets. Cet aspect se retrouve également au cours des autres formes d'HTAP.<sup>57</sup> Ainsi, dans une étude radiologique menée sur huit patients porteurs d'une HPP, quatre clichés montraient une redistribution vasculaire pulmonaire.<sup>12</sup> Aucun patient de la série ne présente une telle anomalie. Par contre, on retrouve des signes en faveur d'une HTAP pour tous les patients appartenant à la série rapportée car l'HTAP a été découverte à un stade évolué de la maladie. Pour la même raison, des signes de DVD associée ou non à une HVD sont retrouvés à l'électrocardiogramme chez tous les patients appartenant à la série rapportée. Enfin, l'aspect radiographique peut être en rapport avec des lésions histologiques sévères. Ainsi, Bower et coll. ont rapporté l'observation d'une patiente de 16 ans porteuse d'une HPP liée à une thrombose portale. La radiographie thoracique a mis en évidence un infiltrat nodulaire diffus aux deux bases pulmonaires.<sup>8</sup>

L'autopsie réalisée quelques jours après le diagnostic radiographique a objectivé, en histologie, des nodules constitués d'une fibrose exubérante autour de lésions d'artérite nécrosante. Les autres signes d'artérite pléxogénique étaient également présents. Aucune autre atteinte interstitielle n'a été relevée. Selon l'auteur, la superposition des différentes zones nodulaires aurait donné l'aspect réticulonodulaire décrit à la radiographie pulmonaire.

L'échocardiographie couplée au doppler couleur évoque le diagnostic de l'HTAP lorsque la Paps est supérieure à 30 mmHg. Elle a permis le diagnostic de l'HTAP pour tous les cas rapportés car l'HTAP présentée par la série est modérée à sévère. Cependant, l'étude d'Auletta et coll. a montré que l'échodoppler cardiaque pouvait être utile au dépistage précoce de l'HTAP chez le patient porteur d'une HTP. Cette équipe a réalisé l'examen chez 83 patients porteurs d'une cirrhose compensée ou non. Les patients ont été classés en fonction de la gravité clinique de leur hépatopathie (Child Pugh A 35 patients ; B 28 patients ; C 20 patients) et de la présence d'une HTP à la fibroscopie œsogastrique ou à l'échographie abdominale. Dix sept patients avaient une Paps supérieure à 30 mm Hg et 18 patients avaient une Paps comprise entre 15 et 30 mm Hg. L'incidence de l'HTAP a été plus importante chez les patients de la classe C par rapport à ceux de la classe A. De plus, la prévalence de l'HTAP a été supérieure dans la sous-population porteuse d'une HTP par rapport à celle sans HTP. Cependant, deux patients de la classe A ne présentant pas d'HTP avaient une Paps supérieure à 30 mm Hg. Il a donc été possible de détecter une augmentation de la Paps en utilisant une méthode non invasive alors que l'échographie ou l'endoscopie n'objectivaient pas de signes en faveur d'un HTP. Une alternative à cette interprétation est que l'échocardiographie couplée au Doppler surestime la Paps. Cependant, l'étude de Kim et coll. a retrouvé une excellente corrélation entre la pression ventriculaire systolique droite et la Paps mesurée lors du cathétérisme cardiaque chez les candidats à la transplantation hépatique. Si l'échodoppler cardiaque ne surestime pas la Paps, cet examen est fiable pour le dépistage précoce de l'HPP.<sup>1</sup>

L'HTAP évaluée par le cathétérisme cardiaque droit est moins importante dans la série rapportée que celle décrite par Hervé et coll. Il existe par contre une diminution plus importante du débit cardiaque dans les cas décrits par rapport à ceux présentés par cette équipe. En conséquence, la SvO<sub>2</sub> est plus basse et la valeur de la RVP est plus élevée dans le groupe étudié par rapport à l'autre étude française. De plus, l'existence d'un shunt D-G prouvée chez L.N. et suspectée chez M.R. participe à la présence d'une baisse marquée de la SvO<sub>2</sub> dans l'étude rapportée. Enfin, la RVS est augmentée dans la série rapportée. Ceci n'est pas observé chez les patients suivis par Kuo et coll car ils sont porteurs d'une hépatopathie sévère souvent associée à un état hyperkinétique. Un seul patient étudié (R.D.) présente une hypercinésie circulatoire liée à l'hépatopathie. De plus, deux patients de la série rapportée présentent une HTA systémique qui s'accompagne d'une élévation de la RVS.

## 2. Le traitement de l'hypertension portopulmonaire.

### a. La réponse à l'administration aiguë d'époprostenol.

Krowka et coll. ont rapporté les données de l'administration aiguë de PgI<sub>2</sub> au temps de la découverte de l'HTAP chez 14 patients porteurs d'une HPP. La moyenne d'âge de ce groupe d'étude était de 50 ± 12 ans. Treize patients étaient candidats à la transplantation hépatique.

Les patients présentant la RVP la plus basse ont montré la plus grande variation de la RVP par rapport à l'état basal. De plus, les patients dont le débit cardiaque était le plus haut à l'état basal ont témoigné de la plus grande augmentation du débit cardiaque sous PgI<sub>2</sub>. Enfin, 11 patients sur 14 (79%) avaient une baisse de la RVP de plus de 20 % et 6 sur 14 (43%) avaient une baisse de la Papm de plus de 20%.<sup>38</sup>

Dans la série rapportée, la réponse hémodynamique à l'administration aiguë de PgI<sub>2</sub> a été testée chez 4 patients au temps de la découverte de l'HTAP. Par ailleurs, deux autres patients ont bénéficié d'un traitement au long cours par PgI<sub>2</sub>. Chez ces deux patients, L.G et M.R., l'étude de la réversibilité de l'HTAP sous perfusion d'époprostenol n'a pas été réalisée au temps de la découverte de l'HTAP car l'indication du test n'a pas été retenue. De plus, les résultats de cet examen n'ont pas été retrouvés avant l'instauration du traitement.

Les résultats hémodynamiques de ces 4 patients à l'administration aiguë de PgI<sub>2</sub>, au temps de la découverte de l'HTAP sont présentés dans le tableau 36.

Patient	Hémodynamique de base Papm/IC/RVP	Variation de la Papm (%)	Variation de l'IC (%)	Variation de la RVP (%)	Posologie (ng/kg/min)
C.M.	56 / 1,9 / 1250	0	+ 53	- 37	10
L.N.	40 / 1,9 / 929	-10	+5	-14	10
P.G.	50 / 1,7 / 1280	+ 8	+ 64	-36	10
R.D.	37 / 3,8 / 265	+5	-39	- 22	8

**Tableau 36 :** Les données hémodynamiques après l'administration aiguë d'époprostenol chez 4 patients de la série rapportée.\* valeur négative non comprise Il n'existe pas de corrélation entre la RVP de repos et la variation (RVP de base, RVP après administration de PgI<sub>2</sub>) car R égale 0,61 pour n=4.

Dans ce sous-groupe de patients ayant subi le test de réversibilité de l'HTAP sous PgI<sub>2</sub>, la baisse de la Papm est en moyenne de  $12,5 \pm 2,5$  %. De plus, l'augmentation moyenne de l'IC de  $41 \pm 29$  % s'associe à une baisse moyenne de la RVP de  $31 \pm 8$  %. Monsieur R.D. qui présente une augmentation de la RVP modérée montre la plus faible variation de la RVP sous époprostenol. Chez ce patient qui présente une hypercinésie circulatoire, l'époprostenol n'a eu aucun effet sur le débit cardiaque. De plus, les patients présentant l'élévation de la RVP de base la plus importante, montrent la baisse de la RVP la plus importante sous PgI<sub>2</sub>. Malgré cette observation, il n'existe pas de corrélation entre la RVP de repos et la variation de la RVP sous PgI<sub>2</sub> (n=4). En conclusion, les résultats retrouvés par Krowka et coll. sont contraires à ceux retrouvés dans la série rapportée.

#### b. Le traitement au long cours par époprostenol.

Dix patients suivis par Krowka et coll. ont reçu un traitement par PgI<sub>2</sub> au long cours (entre 8 jours et 30 mois, la posologie variant de 6 à 48 ng/kg/min). 7 patients ont été évalués pour la réponse au traitement chronique par cathétérisme cardiaque. Les patients présentant la modification la plus grande au traitement aigu ont montré la variation la plus faible sous thérapeutique de longue durée.

Après un intervalle de temps de traitement par Pgl<sub>2</sub> de 8,7 mois, la moyenne de variation de la RVP est de - 47 %, de la Papm de - 17 % et du débit cardiaque de + 46 %. Ces résultats suggèrent que le traitement chronique par epoprostenol apporte de nouvelles modifications hémodynamiques. La Pgl<sub>2</sub> pourrait avoir un effet autre que dilatateur sur le lit vasculaire pulmonaire.<sup>38</sup>

Le tableau 37 présente les résultats hémodynamiques obtenus après instauration de l'epoprostenol au long cours chez les patients dont l'observation a été rapportée dans la littérature. On y retrouve les mêmes données obtenues chez les 2 patients de la série.

Série	Hémodynamique de base Papm/Q/RVP mmHg/l.min <sup>-1</sup> /dyn.s <sup>-1</sup> .cm <sup>-5</sup>	Variation de Q %	Variation de la Papm %	Variation de la RVP %	Durée de traitement /epoprostenol mois	Posologie ng/kg/min
Kuo	63 / 5,5 / 916*	+ 73	- 44	- 71	6	22
Kuo	61 / 6,9 / 707*	+ 41	- 29	- 45	14	28
Kuo	63 / 8,0 / 630*	+ 25	- 33	- 30	7	10
Kuo	53 / 3, 2/ 530*	+ 75	- 23	- 22	9	16
<i>Moyenne</i>	<i>60 / 5,9 /</i>	<i>+53 ± 26</i>	<i>-32 ± 8</i>	<i>-42 ± 22</i>		
Findlay	84 / 6,1 / 1101*	+ 39	- 20	-	18	39
Findlay	40 / 3,2 / 830	-	-	-	9	37
Findlay	48 / 4,6 / 630	+ 28	- 37	- 61	24	42
Findlay	70 =Paps échographique	-	-28 =Paps échographique	-	9	20
<i>Moyenne</i>	<i>57 / 4,63</i>	<i>+33 ± 8</i>	<i>-28 ± 12</i>	<i>-61</i>		
L.G.	41 / 3,4 / 708	+ 39	- 10	- 41	12	22
M.R.	51 / 4,3 / -	- 4	- 6	+ 2	4	23

**Tableau 37 :** Comparaison des résultats hémodynamiques obtenus chez des patients porteurs d'une HPP et traités par epoprostenol au long cours.<sup>25, 40</sup> \* RPT calculée à titre indicatif

Dans la série rapportée, la moyenne de survie à partir de l'instauration du traitement par epoprostenol est de 23 ± 15 mois. La réponse au traitement vasodilatateur présenté par L.G. est en accord avec les résultats des autres séries à l'exception de la Papm dont la variation est moindre. Cependant la posologie d'epoprostenol instaurée est moindre. Par contre, la réponse de M .R. est moins bonne que celle présentée par les autres patients porteurs d'une HPP. Cette observation peut être liée à la présence d'une asbestose.

Par ailleurs, les patients étudiés dans la littérature sont candidats à la greffe hépatique alors que les patients présentés dans la série rapporté sont porteurs d'une cirrhose de classe A ou B. La forte posologie requise par les patients suivis par Findlay et coll. n'est pas retrouvée dans le groupe étudié par Kuo et coll. En comparant les doses introduites chez les patients présentés et ceux de la série rapporté par Kuo et coll., il semble que l'insuffisance hépatique sévère qui altère le catabolisme hépatique de l'epoprostenol n'influence pas la posologie du traitement. La dose efficace d'epoprostenol dépend de la sévérité de l'HTAP. En effet, l'HTAP est plus grave dans le groupe étudié par Findlay et coll. que dans l'étude menée par Kuo et coll. : le débit cardiaque est diminué dans la première étude alors que les patients de la seconde analyse présente une hypercinésie circulatoire à l'exception du dernier patient.

En conclusion, seul Monsieur L.G. présente une réponse au traitement chronique par époprostenol comparable à celle présentée par les patients des séries rapportées dans la littérature. La posologie efficace de l'époprostenol ne semble pas être influencée par la gravité de l'insuffisance hépatique.

### C. Le pronostic de l'hypertension portopulmonaire.

Les patients porteurs d'une HPP survivent plus longtemps que ceux présentant une HTAP primitive.<sup>33</sup> Ainsi, d'après l'étude d'Hervé et coll., la médiane de survie est de 57 mois au cours de l'HPP *versus* 31 mois au cours de l'HTAP primitive ( $p < 0,05$ ). La survie actuelle à 1, 2 et 5 ans est au cours de l'HPP *versus* HTAP primitive de 76 *versus* 64 %, 72 *versus* 54 % et de 50 *versus* 25% respectivement ( $p < 0,05$ ). D'après l'analyse en régression multiple des variables hémodynamiques en temps que facteurs de pronostic de la maladie, l'IC est le paramètre le plus fiable dans les deux groupes ( $p < 0,01$ ). L'IC était plus bas dans le groupe porteur d'une HTAP primitive. Ce résultat pourrait expliquer pourquoi la cause de décès est plus fréquemment liée à des complications hémodynamiques chez les patients porteurs d'une HTAP primitive que ceux présentant une HPP (80 *versus* 52 %,  $p < 0,05$ ).

L'intervalle de temps entre le diagnostic de l'HTAP et le décès est plus long pour les 8 observations de l'étude par rapport aux autres séries car les patients de l'étude ont pu bénéficier d'un traitement spécifique à l'HTAP. Mais le pronostic demeure très sombre. Ainsi, les patients de la série rapportée ont une moyenne de survie à partir du diagnostic de l'HTAP de  $5,25 \pm 2,25$  ans soit  $63 \pm 27$  mois. L'étude de corrélation entre les facteurs de pronostic reconnus de l'HTAP (IC, SvO<sub>2</sub> et POD) et l'intervalle de temps  $\Delta$ (HTAP, décès) n'a pas retrouvé de relation significative. Ces résultats sont probablement dus au faible effectif de la série rapportée car les coefficients de corrélation sont élevés. De plus, il n'existe pas de corrélation entre la survie et la Ppm ou la RVP. Par contre, l'étude statistique a mis en évidence une corrélation non significative entre la variation de l'IC à l'effort et l'intervalle  $\Delta$ (HTAP, décès). Il est à noter que la perturbation de l'hématose et la gravité de l'atteinte de la diffusion des gaz n'ont pas influencé le pronostic de la maladie dans la série étudiée. Enfin, l'insuffisance hépatique et la rapidité de l'installation de l'HTAP par rapport au moment du diagnostic de l'HTP n'ont pas modifié le pronostic de l'artériopathie pulmonaire.



## II. Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort au cours de l'hypertension portopulmonaire.

La restriction du lit vasculaire pulmonaire et les modifications hémodynamiques qui en résultent peuvent conduire à une perturbation de l'hématose. Cependant, l'altération des échanges gazeux n'est pas toujours marquée à la gazométrie artérielle alors que le patient se plaint d'une dyspnée d'effort invalidante. Si l'intolérance à l'exercice est l'une des caractéristiques de l'HTAP, l'amélioration de la dyspnée à l'effort est également le critère clinique essentiel pour évaluer la réponse au traitement vasodilatateur. Aussi est-il important de connaître l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice pour mieux comprendre l'action du traitement sur les mécanismes de la dyspnée d'effort. Dans le cadre de l'HPP, il est intéressant de savoir si l'hépatopathie peut modifier les réponses à l'exercice. L'évolution de l'hépatopathie pourrait alors modifier l'interprétation de la réponse clinique au vasodilatateur.

### A. Physiopathologie des échanges gazeux au repos.

L'HPP peut s'accompagner d'une altération de l'hématose. L'HPP étant l'association d'une HTAP et d'une HTP, la perturbation des échanges gazeux peut être analysée selon deux types d'études : par rapport à une population porteuse d'une HTP sans HTAP et en comparaison avec un groupe présentant une HTAP primitive (donc sans HTP).

#### 1. Les altérations des échanges gazeux.

Le tableau 38 regroupe les résultats de trois études concernant l'hématose au cours de l'HPP. Les données de la série rapportée leur sont apposées.

Série	Reportée	Castro et coll.		Kuo et coll.		Swanson et coll.	
	HPP n=7	HPP n=7	Témoin n=240	HPP n=30	Témoin n=30	HPP n=20	Témoin n=40
PaO <sub>2</sub>	69 ± 13	80,2 ± 8,2 °	85,2 ± 12,9	84,7 ± 2,8 °	92,5 ± 2,9	76 ± 9 *	87 ± 7
P(A-a)O <sub>2</sub>	42 ± 15	27,4 ± 5,7 °	21,8 ± 12,6	27,0 ± 2,7 *	12,4 ± 3,2	26 ± 11 *	13 ± 8
PCO <sub>2</sub>	31 ± 6	32,3 ± 2,7 °	32,8 ± 3,6	28,7 ± 0,5 *	33,7 ± 0,8	33 ± 3 *	36 ± 3
pH	7,44 ± 0,04	7,45 ± 0,02	7,43 ± 0,04	7,45 ± 0,01	7,45 ± 0,01	7,45 ± 0,02	7,43 ± 0,02

**Tableau 38** : Comparaison des échanges gazeux au cours de l'HPP par rapport à un groupe témoin candidat à la transplantation hépatique. ° = différence non significative \* = différence significative (p<0,05)

Le travail de Kuo et coll. comprend les deux types d'étude. Cette équipe a comparé l'hématose des 30 patients porteurs d'une HPP à celle de 30 patients présentant une HTAP primitive. Les caractéristiques du groupe ayant une HTAP primitive étaient : PaO<sub>2</sub> = 78,6 ± 3,9 mmHg, P(A-a)O<sub>2</sub> = 30,5 ± 4,4 mmHg, PaCO<sub>2</sub> = 30,3 ± 0,8 mmHg et pH = 7,44 ± 0,01. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe porteur d'une HPP et le groupe présentant une HTAP primitive.<sup>40</sup>

Par ailleurs, Kuo et coll. ont comparé l'hématose de 30 patients porteurs d'une HPP (dont 18 sont candidats à la greffe du foie) à celle de 30 candidats à la transplantation hépatique ne présentant pas d'HPP. Le gradient  $P(A-a)O_2$  était significativement augmenté et la  $PaCO_2$  significativement abaissée chez les patients porteurs d'une HPP par rapport au groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour la  $PaO_2$  entre les deux groupes.<sup>40</sup> De même, l'équipe de Swanson a rapporté une série de 20 patients porteurs d'une HPP (dont 7 présentent une  $Pcp > 15$  mm Hg) issus d'une population candidate à la transplantation hépatique et l'a comparé à 40 sujets sans HPP issus de cette même population. L'hypoxémie et le gradient  $P(A-a)O_2$  étaient significativement plus importants dans le groupe porteur d'une HPP par rapport au groupe contrôle ( $p < 0,001$ ) et la  $PaCO_2$  était plus basse dans le groupe HPP par rapport au groupe témoin ( $p < 0,01$ ). Par contre, la sévérité de l'hypocapnie décrite dans l'étude de Kuo et coll. n'a pas été retrouvée par l'équipe de Swanson. Au contraire de ces deux études, l'équipe de Castro n'a pas mis en évidence de différence significative pour la  $PaO_2$ , la  $PaCO_2$  et le gradient  $P(A-a)O_2$  chez 7 patients proposés à la greffe hépatique et porteurs d'une HPP par rapport à un groupe témoin de 240 candidats à la transplantation hépatique sans HPP.<sup>10</sup>

Dans la série étudiée, les échanges gazeux au repos se caractérisent par une augmentation du gradient  $P(A-a)O_2$ . L'élévation de la différence entre la  $PAO_2$  et la  $PaO_2$  est liée à une élévation de la  $PAO_2$  (car il existe une baisse de la  $PaCO_2$ ) et à une baisse de la  $PaO_2$ . L'augmentation du gradient  $P(A-a)O_2$  retrouvée dans la série rapportée est la plus importante des 4 séries car l'hypoxémie de repos est la plus marquée et qu'il existe une hypocapnie sévère mais moins importante que celle rapportée par l'équipe de Kuo. Malgré l'importance de l'hyperventilation dans la série rapportée, l'alcalose ne diffère pas d'une étude à l'autre. Précisons les mécanismes de l'hypoxémie et de l'hyperventilation de repos.

## 2. Les mécanismes de l'altération des échanges gazeux.

L'hypoxémie est particulièrement marquée dans l'étude rapportée car L.N. présente un shunt D-G vrai qui diminue la  $PvO_2$ . Mais l'analyse statistique autorise d'autres conclusions.

### a. Comparaison avec l'HTAP primitive.

L'artériopathie pulmonaire primitive se caractérise par une restriction du lit vasculaire. L'obstruction artérielle s'accompagne d'une augmentation des zones pulmonaires mal perfusées. L'élévation de l'effet espace mort peut alors participer à l'hypoxémie sans engendrer obligatoirement une hypercapnie car la ventilation est majorée au cours de l'HTAP primitive.<sup>76</sup> Ainsi, l'équipe de Swanson a trouvé une corrélation (non significative) entre la  $PaO_2$ , le  $P(A-a)O_2$  et l'index de RVP ( $R = -0,35$  et  $0,32$  respectivement,  $n = 20$ ).<sup>77</sup> Dans la série rapportée, ces corrélations n'existent pas. L'hypoxémie ne semble donc pas proportionnelle à l'importance de la restriction du lit vasculaire pulmonaire.

L'HTAP provoque à terme une insuffisance cardiaque droite. Selon l'analyse de la série, le transport en  $O_2$  est préservé au cours de l'HPP car l'insuffisance cardiaque est compensée par une augmentation de la  $C(a-v)O_2$  d'où résulte une baisse de la  $PvO_2$ . Ainsi, Swanson et coll ont mis en évidence une corrélation entre l'IC et la  $PvO_2$  ( $R = 0,66$ ,  $n = 20$ ,  $p < 0,01$ ).

L'étude rapportée retrouve cette corrélation mais le seuil de probabilité n'est pas significatif probablement car l'échantillon est de petite taille. Selon les travaux de Dantzker et coll., cette baisse de la PvO<sub>2</sub> s'associe à un renforcement des inégalités de ventilation – perfusion pour provoquer une élévation du gradient P(A-a)O<sub>2</sub>. En effet, grâce à la méthode des gaz inertes, cette équipe a montré que la baisse de la PvO<sub>2</sub> apparaissait liée au faible pourcentage du débit sanguin retrouvé dans les zones pulmonaires à très bas rapport ventilation-perfusion et dans les zones shuntées car 80 % du débit cardiaque perfusait les zones pulmonaires à rapport ventilation-perfusion normale.<sup>16</sup>

Suite à la baisse de la PvO<sub>2</sub>, la différence de pression entre la PvO<sub>2</sub> et la PAO<sub>2</sub> augmente. La diffusion de l'O<sub>2</sub> est alors améliorée en début de capillaire. Il est admis que l'HTAP s'accompagne d'un temps de contact insuffisant car la diffusion de l'O<sub>2</sub> est altérée dans la partie terminale du capillaire secondairement aux modifications structurales liées à l'HTAP.<sup>76</sup> Cependant, les travaux de Dantzker et coll. ont montré que la PaO<sub>2</sub> calculée par la méthode d'élimination des gaz inertes et la PaO<sub>2</sub> mesurée par la gazométrie artérielle étaient identiques au cours de l'HTAP primitive. Il ne semble donc pas exister d'anomalie de l'équilibre alvéolo-capillaire de l'O<sub>2</sub> en partie terminale du capillaire. Dès lors, l'augmentation du gradient P(A-a)O<sub>2</sub> observée au cours de l'HTAP primitive serait donc seulement liée à l'influence d'une baisse de la PvO<sub>2</sub> et de ses conséquences sur le CvO<sub>2</sub> du sang perfusant les zones à très bas rapport ventilation – perfusion et les zones shuntées.<sup>16</sup>

Le shunt intrapulmonaire Qs/Qt est anormalement élevé à 23 ± 10 % chez les patients étudiés (cas de L.N. exclus). Il existe une corrélation entre la PaO<sub>2</sub> et le Qs/Qt mais le seuil de probabilité n'est pas significatif. L'augmentation du shunt et/ou de l'effet shunt pourrait participer à l'hypoxémie. Les zones pulmonaires perfusées mais non ou pauvrement ventilées pourraient être plus étendues. Il y aurait donc une augmentation des zones à bas rapport ventilation-perfusion au cours de l'HPP comme Dantzker l'a décrit au cours de l'HTAP primitive.

De plus, dans la série rapportée, il existe une atteinte de la diffusion des gaz non liée à l'hypoxémie et indépendante de la restriction vasculaire. La diminution du TLCO/VA pourrait être liée à l'augmentation des degrés d'inégalité de la ventilation et de la perfusion. En effet, l'étude du transfert du CO par la méthode d'apnée a été réalisée seulement chez deux patients. Ceux-ci présentent une dyspnée sévère qui a pu gêner les conditions d'examen. Pour ces deux patients, l'adjonction d'hélium a probablement été inefficace à l'élimination des inégalités des rapports ventilation-perfusion. Pour les autres patients de la série, l'étude du transfert du CO a été réalisée par la méthode en état stable qui n'élimine pas les inégalités de ventilation-perfusion.<sup>18</sup>

Par ailleurs, l'oxymétrie nocturne enregistre une baisse de la SpO<sub>2</sub> inférieure à 90% chez tous les patients de la série. Ces épisodes de désaturation nocturnes peuvent être dus à une hypoventilation alvéolaire profonde et/ou à des inégalités de la ventilation / perfusion.<sup>85</sup> Les patients de la série présentent une hyperventilation de repos qui augmente la PAO<sub>2</sub> : en effet, il existe une corrélation entre le gradient P(A-a)O<sub>2</sub> et le pH. On peut donc penser que ces désaturations sont liées à une majoration des inégalités de la ventilation / perfusion déjà présente au repos diurne. Ceci est argumentée par l'observation de L.J. Cette patiente a une hypoxémie de repos franche (58 mmHg) associée à un shunt intrapulmonaire estimé à 42 % soit le double du shunt présenté en moyenne par les autres patients. L'absence de shunt vrai est probable (correction de l'hypoxémie sous O<sub>2</sub>) donc l'effet shunt est majeur.

Chez elle, il existe des désaturations nocturnes particulièrement sévères ( $SpO_2 < 85\%$  pour 92% du temps enregistré), ce qui argumente l'importance des zones à bas rapport ventilation-perfusion. Cependant, L.J n'a pas eu d'interruption du traitement  $\beta$ bloquant instauré pour une HTA systémique. Ce traitement a pu accentuer le degré des inégalités de ventilation-perfusion en majorant le tonus vasculaire de base donc en favorisant l'effet espace mort. Il en résulte une hypoxémie franche inhabituelle chez L.J. par rapport au groupe étudié.

Enfin, la baisse du TLCO/VA peut encore être liée aux autres facteurs étudiés par le coefficient de transfert du CO en dehors de la traversée de la membrane alvéolo-capillaire : la diffusion intraplasmatique, la traversée de la membrane érythrocytaire, la diffusion intraglobulaire et la combinaison avec l'hémoglobine.<sup>60</sup>

Par ailleurs, l'hyperventilation de repos participe à l'élévation du gradient  $P(A-a)O_2$ . Pour Kuo et coll., la surstimulation de centres respiratoire au cours de l'HPP pourrait être secondaire à l'hyperactivité des mécanorécepteurs intrapulmonaires ou des barorécepteurs intravasculaires.<sup>40</sup> De plus, l'hyperventilation est influencée par l'augmentation de l'effet espace mort liée à la restriction du lit vasculaire au cours de l'HTAP primitive. En effet, l'augmentation de la  $PaCO_2$  et des ions  $H^+$  (secondaire à l'effet espace mort) stimule la commande respiratoire. Les centres respiratoires sont encore contrôlés par l'hypoxémie liée à l'HTAP primitive que l'hypoxémie soit liée ou non à l'effet espace mort.<sup>76</sup> Pour ces raisons, il n'existe pas de corrélation entre la  $PaO_2$  et l'hypocapnie dans la série rapportée : l'hypoxémie de repos ne semble pas être le seul stimulus des centres respiratoires. De plus, il n'existe pas de corrélation entre la  $PaCO_2$ , le pH et la RVP : l'implication de l'effet espace mort pourrait être faible. Cependant, l'étude de la ventilation n'a pas été réalisée dans la série étudiée. Aucune conclusion ne peut donc être apportée concernant les stimulus des centres respiratoires impliqués au cours de l'HPP.

#### b. Influence de la maladie hépatique.

L'hépatopathie qui affecte les patients de la série est moins sévère que celle des patients étudiés par les différentes équipes citées. Les patients étudiés sont issus d'une population C et les patients des études de la littérature proviennent d'une population T (voir page 44). A notre connaissance, le travail présenté est la seule étude précisant l'hématose au cours de l'HPP dans une population C. En effet, dans la littérature, seule la  $SaO_2$  est généralement précisée. Ainsi, dans le groupe de patients porteurs d'une HPP et issus d'une population C suivis par Robalino et coll., la  $SaO_2$  est supérieure à 90 % pour les 9 patients.<sup>64</sup> Dans la série concernant une population C rapportée par l'équipe de Yang, la  $SaO_2$  est également supérieure à 92 % dans les 10 observations décrites.<sup>86</sup>

L'alcalose respiratoire est moins sévère par rapport à l'hypoxémie dans le groupe étudié (moyenne de la  $PaCO_2$  calculée à  $31 \pm 6$  mmHg) que chez les patients suivis par Kuo et coll. ( $PaCO_2$  à  $28,7 \pm 0,5$  mmHg). De plus, l'hypocapnie est moins sévère proportionnellement à l'hypoxémie dans la série étudiée par rapport aux études des équipes de Swanson et de Castro. L'hyperventilation rapportée à l'hypoxémie est donc moins marquée dans la population C que dans la population T. Cette observation soutient l'influence de la maladie hépatique sur l'alcalose respiratoire.

L'analyse statistique a mis en évidence une corrélation entre le score de Child Pugh et la PaO<sub>2</sub> ainsi qu'une corrélation entre le score de Child Pugh et le gradient P(A-a)O<sub>2</sub>. Plus l'insuffisance hépatique est marquée et plus l'hypoxémie est importante. Par l'intermédiaire de cette relation, l'insuffisance hépatique influence le gradient P(A-a)O<sub>2</sub>. Cependant, il pourrait exister une corrélation entre le score de Child Pugh et la PaCO<sub>2</sub> : le coefficient de corrélation entre ces deux variables est élevé mais la probabilité n'est pas significative. On en déduit que l'hyperventilation pourrait être directement sous l'influence de la maladie hépatique sans dépendre de l'aggravation de l'hypoxémie induite par l'hépatopathie. En effet, cette hyperventilation de repos est décrite depuis longtemps chez le patient cirrhotique en l'absence de toute cause pouvant provoquer une dyspnée comme l'anémie ou l'augmentation de la VO<sub>2</sub>. La surstimulation des centres respiratoires par l'ammonium semble expliquer la transformation du schéma respiratoire chez le patient cirrhotique. En effet, l'ammoniémie est fréquemment augmentée au cours de la cirrhose hépatique.<sup>31</sup>

D'après notre étude, l'insuffisance hépatique influence l'atteinte de la diffusion des gaz. Comme l'altération de la diffusion des gaz au repos semble être secondaire à une augmentation des inégalités de ventilation-perfusion, l'insuffisance hépatique pourrait majorer ce degré d'inégalités. Il n'existe pas de corrélation entre l'albuminémie et le TLCO/VA alors qu'il existe une corrélation entre le TQ et le TLCO/VA. On peut en conclure que la rétention hydrosodée (partiellement liée à l'hypoalbuminémie) qui infiltre l'interstitium pulmonaire chez le patient cirrhotique<sup>70</sup> n'explique pas l'aggravation du trouble de la diffusion induite par la maladie hépatique (par augmentation de l'épaisseur de la membrane). D'après les travaux de Van der Linden et coll, l'insuffisance hépatique modérée à sévère s'accompagne d'un effet vasoconstricteur quantifiable. On peut donc penser que cette vasoconstriction est peu marquée dans la série rapportée car l'insuffisance hépatique est légère. L'effet espace mort induit par cette vasoconstriction (dépendant de l'insuffisance hépatique) peut néanmoins augmenter les anomalies de répartition de la ventilation et de la perfusion. L'augmentation de l'effet espace mort induite par le shunt hépatique vrai pourrait alors aggraver l'inadaptation de la ventilation à la perfusion mais aussi l'hyperventilation de repos dans la population T par rapport à la population C.

En conclusion, l'association d'une inégalité des rapports ventilation-perfusion (par effet espace mort et par effet shunt) et d'une baisse de la PvO<sub>2</sub> (liée à l'insuffisance cardiaque droite) sont donc les mécanismes principaux de l'hypoxémie de repos observée au cours de l'HPP. Les mécanismes de l'hyperventilation observée au cours de l'HPP pourraient être le résultat de l'action conjuguée des mécanismes de l'hyperventilation rencontrée au cours de l'HTAP primitive (hypoxémie par effet shunt et effet espace mort) et de l'augmentation de l'effet espace mort induite par la vasoconstriction observée au cours de l'insuffisance hépatique. La maladie hépatique pourrait encore influencer l'hyperventilation de repos par l'augmentation de l'ammoniémie.

## B. Adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort.

Pour répondre à la demande en  $O_2$  engendrée par l'exercice, l'organisme utilise divers moyens qui améliorent l'apport d' $O_2$  aux tissus. Pour des exercices de bas niveaux, on observe chez l'adulte sain une augmentation de la ventilation minute qui s'associe à une diminution des inégalités de la ventilation et de la perfusion.<sup>16</sup> A l'exercice, la quantité d' $O_2$  délivrée est également augmentée en majorant le débit cardiaque : on observe une élévation de la fréquence cardiaque et une augmentation du volume d'éjection du ventricule droit.<sup>58</sup> Par ailleurs, chez l'adulte jeune, l'effort modéré affecte peu les pressions vasculaires pulmonaires. En effet, en décubitus dorsal, la pente moyenne de la relation  $Pap/Q$  reste inférieure à 1 mmHg/l/min. On observe également une baisse de la RVP qui s'explique par une vasodilatation. La Pcp augmente de 12 à 15 mm Hg à l'effort modéré. De telles augmentations de la Pcp ne semblent pas affecter la pente de la relation  $Pap/Q$  car il semble exister une distension vasculaire aux hauts niveaux du débit  $Q$  et de la POG.<sup>56</sup>

Qu'en est-il au cours de l'HPP ?

### 1. La réponse ventilatoire à l'exercice.

Au cours de l'HTAP primitive, la réponse ventilatoire à l'exercice apparaît plus importante que celle prédite chez les sujets sains pour un même niveau d'exercice. Trois stimulus de la commande respiratoire relatifs au métabolisme ont été mis en évidence par Sun et coll. Le premier est l'augmentation de l'effet espace mort secondaire à la ventilation des alvéoles mal perfusées (en raison de la restriction du lit vasculaire périphérique). Ce phénomène se manifeste par une augmentation exagérée de la ventilation relativement à la production de  $CO_2$  provoquée par l'exercice. Le second stimulus est l'augmentation de la concentration en ions  $H^+$  dans le sang veineux mêlé mise en évidence par l'augmentation du seuil ventilatoire anaérobique (plus haute consommation d' $O_2$  que peut soutenir l'organisme sans développer d'acidose lactique). Enfin, le troisième régulateur est l'hypoxémie artérielle secondaire à la restriction du lit vasculaire ou à un shunt D-G par reperméabilisation du foramen ovale. Le sang shunté qui pénètre la circulation systémique stimule profondément la ventilation parce qu'il se caractérise par une  $PaO_2$  basse mais aussi une  $PaCO_2$  élevée et une concentration en  $H^+$  élevée.<sup>76</sup>

Malgré une réponse ventilatoire exagérée par rapport au sujet sain, le pH et la  $PCO_2$  ne varient pas à l'effort au cours de l'HTAP primitive. Ceci implique que ce degré de ventilation est une réponse appropriée à l'exercice en présence d'altérations des échanges gazeux.<sup>14</sup> Dans la série étudiée, le pH artériel n'a pas été mesuré à l'effort et l'étude de la ventilation n'a pas été réalisée. Aucune conclusion concernant les mécanismes modulant la réponse ventilatoire à l'exercice ne peut donc être apportée.

## 2. Les modifications de l'hématose et de l'hémodynamique pulmonaire à l'exercice.

Dans l'étude utilisant la méthode des gaz inertes menée par Dantzker et coll, l'exercice (non quantifié) a multiplié par 2,4 la  $VO_2$  de base (mesurée à 243 ml/min) chez des patients porteurs d'une HTAP primitive (Papm de repos :  $46 \pm 14$  mmHg et Q de repos :  $4,9 \pm 1,3$  l/min). De plus, l'effort s'est accompagné d'une augmentation significative du gradient  $P(A-a)O_2$  ( $50 \pm 4,6$  versus  $62 \pm 5,5$  mmHg) et d'une baisse significative de la  $PaO_2$  ( $64 \pm 1,1$  versus  $56 \pm 5,4$  mmHg). Cependant, la  $PaO_2$  calculée par la méthode d'élimination des gaz et la  $PaO_2$  mesurée étaient identiques, l'équilibre alvéolo-capillaire de la pression en  $O_2$  semblait être complètement établi. Aucune variation significative du shunt intrapulmonaire ou de la perfusion des zones shuntées n'a été observée : les inégalités de la ventilation et de la perfusion ne se sont pas majorées à l'exercice. Les seules variables influençant les échanges gazeux modifiées par l'exercice ont été la  $PvO_2$  et le ratio moyen VA/Q qui ont tous deux diminué. L'équipe de Dantzker et coll. démontre, théoriquement, que la baisse de la  $PaO_2$  qui apparaît chez les patients étudiés est due à une augmentation de la  $C(a-v)O_2$  et non une augmentation des inégalités de ventilation-perfusion. En effet, si la  $PvO_2$  influence directement la pression en  $O_2$  présente en fin de capillaire de chaque unité pulmonaire, l'impact diminue au fur et à mesure que le rapport VA/Q augmente. L'impact de la baisse de la  $PvO_2$  sur le petit pourcentage d'unité pulmonaire anormal est alors partiellement compensé par la déviation de la distribution de VA/Q à des valeurs moyennes plus élevées. A des niveaux d'exercice supérieurs, quand le débit cardiaque n'est plus capable d'augmenter en même temps que la demande en  $O_2$ , la  $C(a-v)O_2$  devrait augmenter à une valeur anormale et l'effet sur l'oxygénation artérielle être plus prononcé. De même, si le degré d'HTAP augmente, la réponse cardiaque pourrait être encore moins efficace et la baisse de la  $PaO_2$  plus significative à n'importe quel niveau d'exercice.<sup>14</sup>

Dans la série rapportée, la sévérité de l'HTAP (Papm =  $47 \pm 7$  mmHg et Q =  $4,1 \pm 1,6$  l/min) est comparable à celle de la série rapportée par Dantzker et coll. Pour le groupe étudié, l'exercice de bas niveau (similaire à l'étude de Dantzker et coll.) a également doublé la  $VO_2$  de base élevant la  $VO_2$  à une valeur située entre 17 et 24 % de la  $VO_2$  max. L'exercice n'engendre pas de baisse de la  $SaO_2$ . La variation de l'hypoxémie de repos et celle du gradient  $P(A-a)O_2$  n'a pu être évaluée. L'effort s'est accompagné d'une augmentation de la FC inefficace à augmenter le débit cardiaque. En effet, la tachycardie s'est accompagnée d'une baisse (non significative) du VS secondairement au raccourcissement de la diastole. Dans la série étudiée, l'insuffisance cardiaque droite a donc limité la capacité à augmenter la quantité de sang à oxygéner. Ainsi, il existe une corrélation attendue entre la  $VO_2$  et l'IC et une corrélation entre la  $VO_2$  et le VS car il s'agit de variables liées.

De plus, la maladie vasculaire qui s'accompagne d'une augmentation de la RVP entraîne une perte de la réponse vasodilatatrice à l'exercice.<sup>76</sup> L'absence de vasodilatation pulmonaire est prouvée par l'absence de variation significative de la RVP à l'effort dans la série étudiée. En conséquence, il n'y a pas d'augmentation de la surface d'échange des gaz et la diffusion de l' $O_2$  n'est pas améliorée. D'où l'existence d'une corrélation non significative entre la  $VO_2$  et la RVP. Dans la série étudiée, pour ce bas niveau d'exercice, la pente de variation de la  $Papm-Pcp/IC$  a été multipliée par 18 en moyenne. Il existe donc une augmentation majeure de la résistance à l'écoulement sanguin à l'effort. Les échanges gazeux se trouvent encore plus altérés car l'augmentation de la RVP induite par l'effort provoque un ralentissement circulatoire plus important au niveau du lit capillaire.

L'organisme compense alors par une augmentation de la  $C(a-v)O_2$ . Grâce à ce mécanisme compensateur, le pouls d' $O_2$  s'est amélioré significativement. Cependant, l'élévation de la différence artérioveineuse a provoqué une baisse significative de la  $PvO_2$  qui pourra alors nuire à l'oxygénation du sang. Comme il existe une forte corrélation entre la  $C(a-v)O_2$  au repos et à l'effort et une corrélation entre la  $PvO_2$  de repos et celle à l'effort, on peut conclure que l'augmentation de la  $C(a-v)O_2$  sera plus importante avec la majoration de l'effort et la baisse de la  $PvO_2$  plus marquée entraînant une désaturation à l'effort significative pour le groupe de patients étudiés. Par ailleurs, l'effort ne s'est pas accompagné de modification du rapport  $Q_s/Q_t$ . Comme dans l'étude de Dantzker, les inégalités des rapports ventilation/perfusion pourraient ne pas s'aggraver à l'exercice.

Enfin, d'après l'étude statistique, plus l'IC de base est conservé et meilleure est la fraction ventriculaire systolique à l'effort. Plus la  $P_{apm}$  de base est élevée et plus l'à-coup hypertensif provoqué par l'exercice est important.

En conclusion, la baisse de  $PvO_2$  et les inégalités des rapports ventilation/perfusion sont les mécanismes principaux de l'hypoxémie de repos au cours de l'HPP. L'exercice pourrait provoquer une désaturation à l'effort pour des exercices de plus hauts niveaux que celui imposé aux patients étudiés. Cette désaturation ne semble pas être liée à une accentuation du degré des inégalités de ventilation/perfusion mais à l'impact de l'augmentation de la  $C(a-v)O_2$  et de la baisse de la  $PvO_2$  sur l'oxygénation artérielle.

### 3. Influence de la maladie hépatique.

Il n'existe pas de corrélation entre le score de Child Pugh et les paramètres ayant présenté une variation significative à l'effort. L'insuffisance hépatique n'a pas influencé l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice. Aussi, la réponse à l'exercice au cours de l'HPP pourrait ne pas être différente de celle observée au cours de l'HTAP primitive. Cependant, l'étude de la réponse ventilatoire à l'exercice n'a pas été étudiée au cours de l'HPP. Comme il existe une influence directe de la maladie hépatique sur l'hyperventilation de repos, l'hépatopathie peut conditionner la réponse ventilatoire à l'effort.

### 4. Conclusion.

La réponse hémodynamique pulmonaire à l'effort pourrait être identique au cours de l'HPP et au cours de l'HTAP primitive. Cependant, l'étude de la réponse ventilatoire à l'exercice n'a pas été étudiée chez les patients présentés. Il serait intéressant de la réaliser. En effet, il semble que l'alcalose respiratoire de repos présente au cours de l'HPP soit plus prononcée dans la population candidate à la transplantation par rapport à la population porteuse d'une hépatopathie légère. L'existence des shunt intrahépatiques pourrait expliquer l'influence de la maladie hépatique sur l'installation de l'hyperventilation de repos par un effet vasoconstricteur plus ou moins marqué selon le degré de l'insuffisance hépatique. La modulation de l'effet espace mort par la sévérité de la maladie hépatique pourrait alors influencer l'hyperventilation. La gravité de la maladie hépatique pourrait alors modifier l'interprétation de la réponse ventilatoire à l'effort. En conséquence, les résultats de l'épreuve d'effort au cours de l'HPP devraient être interprétés selon la sévérité de l'hépatopathie.



## CONCLUSION

L'HPP est une forme d'artériopathie pulmonaire primitive. Le dysfonctionnement endothélial joue un rôle essentiel dans la pathogénie de cette affection. Cependant, l'installation de cette HTAP est favorisée par la présence d'une HTP. L'influence de l'HTP s'explique par deux phénomènes principaux : d'une part, l'hyper-débit pulmonaire qui entraîne une hypertrophie de la paroi vasculaire et ainsi une hyperréactivité vasculaire pulmonaire, d'autre part, le shunt hépatique de substances d'origine portale pouvant provoquer une inflammation périvasculaire, une vasoconstriction, un remodelage vasculaire et/ou des thromboses *in situ*. Les facteurs humoraux intervenant au cours de l'HPP, actuellement isolés, sont la sérotonine (en cas de lésion vasculaire), la bradykinine, le neuropeptide Y, l'interleukine, l'hépatocyte growth factor et l'élastase. Ce travail a permis de souligner l'influence de la maladie provoquant l'HTP sur le lit vasculaire pulmonaire, et plus précisément l'impact de la cirrhose hépatique. Si le VHB peut provoquer une lésion vasculaire qui favorise le développement de l'HTAP, la présence de shunt portosystémique intrahépatique reste le principal moyen d'action de la cirrhose hépatique sur le lit artériel pulmonaire. En effet, chez certains patients, la pose d'un TIPSS s'accompagne d'une élévation de la P<sub>apm</sub> associée à une augmentation de la RVP, rapidement réversibles après occlusion du TIPSS par un ballonnet. Cette observation laisse supposer qu'une ou plusieurs substances, provenant de l'artère hépatique et ayant shunté le métabolisme hépatique, ont exercé une action vasoconstrictive sur le lit artériel pulmonaire. Ces substances pourraient influencer l'installation de l'artériopathie. Ceci expliquerait pourquoi la prévalence de l'HPP est 2,5 à 5 fois supérieure dans la population candidate à la transplantation hépatique par rapport à la population porteuse d'une hépatopathie de sévérité légère.

De plus, l'action de ces facteurs provenant de l'artère hépatique, pourrait influencer la répartition de la perfusion au sein du parenchyme pulmonaire. Or, l'inégalité des rapports ventilation – perfusion est l'une des causes principales de l'hypoxémie. Les patients inclus dans cette série présentent une hypoxémie modérée. L'étude de leurs observations a démontré que la baisse de la PaO<sub>2</sub> était liée à une inégalité des rapports ventilation-perfusion (par effet espace mort induit par l'artériopathie et par effet shunt) et à l'IVD qui s'accompagne d'une baisse de la PvO<sub>2</sub>. Enfin, l'analyse statistique a montré que l'hypoxémie et l'augmentation du gradient alvéolo-artériel étaient influencées par la sévérité de la maladie hépatique. Il est donc possible que les substances vasoactives d'origine artérielle hépatique participent également à l'effet espace mort au cours de l'HPP. Cette hypothèse est argumentée par le renforcement de l'hyperventilation dans la population candidate à la transplantation hépatique par rapport à celle porteuse d'une hépatopathie de sévérité légère.

Par ailleurs, l'étude de la circulation pulmonaire à l'effort a montré que l'exercice est limité par l'existence d'une IVD et par l'augmentation majeure de la RVP induite par l'effort. Pour augmenter le pouls d'O<sub>2</sub>, l'organisme compense l'absence d'augmentation du débit Q en élevant la C(a-v)O<sub>2</sub>. La limitation de l'augmentation de la C(a-v)O<sub>2</sub> est alors un facteur modulant l'effort. En effet, de cette augmentation de la C(a-v)O<sub>2</sub> apparaît une baisse de la PvO<sub>2</sub> à l'effort de hauts niveaux qui majore à son tour l'hypoxémie de départ comme le laisse supposer la corrélation mise en évidence entre la VO<sub>2</sub> estimée et la PvO<sub>2</sub>. A l'image de l'HTAP primitive, cette hypoxémie est indépendante des inégalités de rapport ventilation-perfusion car l'effet shunt n'est pas modifié à l'effort et la sévérité de la maladie hépatique n'influence pas l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice. Cependant, cette étude n'a pas comporté d'exploration par la méthode des gaz inertes. Enfin, d'après l'étude multiparamétrique des facteurs prédictifs de la survie, la variation de l'IC à l'effort est le seul facteur de pronostic retrouvé significatif. Cependant, l'interprétation de ces résultats est à considérer avec réserve car l'effectif de la série est faible.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1** : Auletta M., Oliviero U., Iasiuolo L., et al.  
Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis : an echocardiographic study.  
Angiology 2000, 51, 12, 1013-1020.
- 2** : Bedossa P., Ngendayo L., Hervé P., et al.  
Hyperplasie nodulaire régénérative et hypertension artérielle pulmonaire.  
Gastroenterol Clin Biol 1990, 14, 881-884.
- 3** : Benhamou J-P et Valla D.  
Hypertension portale par bloc intrahépatique.  
In : Hépatologie clinique / éd. par Benhamou J-P., Bircher J., McIntyre N., et al.  
Paris : Flammarion, 1993. -p. 400-407.-
- 4** : Arroyo V., Ginès P., Jimenez W., et al.  
Dysfonction rénale dans la cirrhose.  
In : Hépatologie clinique / éd. par Benhamou J-P., Bircher J., McIntyre N., et al.  
Paris : Flammarion, 1993. -p 733-761.-
- 5** : Blaise P., Louis R., Quaden C., et al.  
A propos d'un cas d'hypertension portopulmonaire.  
Rev Med Liège 2001, 56, 9, 607-611.
- 6** : Botney M.  
Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling.  
Am J Respir Crit Care Med 1999, 159, 361-364.
- 7** : Boutarin J., Ritz B., Aupetit J-F., et al.  
Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire.  
In : Hypertension artérielle pulmonaire / éd. par Weitzenblum E. et Denolin H.  
Paris : Masson, 1993.-p.53-66.-
- 8** : Bower J.S.,  
Idiopathic pulmonary hypertension associated with nodular pulmonary infiltrates and portal venous thrombosis.  
Chest 1980, 78, 111-113.
- 9** : Brune J. et Perol M.  
L'hypertension artérielle pulmonaire thrombo-embolique.  
In : Hypertension artérielle pulmonaire / éd. par Weitzenblum E. et Denolin H.  
Paris : Masson, 1993.-p.83-94.-
- 10** : Castro M., Krowka M., Schroeder D., et al.  
Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients.  
Mayo Clin Proc 1996, 71, 543-551.
- 11** : Chabot F. et Dinh-Xuan A.T.  
Hypertension artérielle pulmonaire : thérapeutique médicale et indications chirurgicales.  
Press Med 1995, 24, 33 : 1574-1576.

- 12** : Chan T., Palevsky H., Miller W.  
Pulmonary hypertension complicating portal hypertension : findings on chest radiographs.  
Am J Roentgenol 1988, 151, 909-914.
- 13** : Chaouat A. et Weitzenblum E.  
Prise en charge thérapeutique des hypertensions artérielles pulmonaires primitives.  
Press Med 2002, 31, 320-328.
- 14** : Colina F., Alberti N., Solis J., et al.  
Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver. A clinicopathologic study of 24 cases.  
Liver 1989, 9, 253-265.
- 15** : Coy D. et Blei A.  
Portal hypertension.  
In : Gastroenterology. / éd. par Haubrich W., Schaffner F., Berk J., et al.  
United States of America : W.B.Saunders Company, 1995.-p.1955-1987.-
- 16** : Dantzker D., D'alonzo G., Bower J. et al.  
Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic obliterative pulmonary hypertension.  
Am Rev Respir Dis 1984, 130, 412-416.
- 17** : De Clerck L., Michielsen P., Ramael M., et al.  
Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies.  
J Rheumatol 1991, 18, 1919-1921.
- 18** : Denjean A. et Hervé P.  
Explorations fonctionnelles respiratoires.  
In : Le livre de l'interne. Pneumologie. / éd. par Salmeron S., Duroux P., Valeyre D.  
Paris : Flammarion, 1997.-p.54-72.-
- 19** : Desmet V.  
Anatomie pathologique générale.  
In : Hépatologie clinique / éd. par Benhamou J-P., Bircher J., McIntyre N., et al.  
Paris : Flammarion, 1993. -p.263-269.-
- 20** : Devulder B., Hatron P-Y., Gosset. D., et al.  
Vascularites.  
In : Médecine interne. / éd. par Devulder B., Hatron P-Y., Gosset. D., et al.  
Paris : Masson, 1996.-p.113-149.-
- 21** : Dinh-Xuan A.T.  
Rôle du monoxyde d'azote en physiologie respiratoire et dans la physiopathologie des maladies pulmonaires.  
Rev Mal Resp 1996, 13, 381-388.

- 22 : Edwards B.S., Kenneth Weir E., Edwards W., et al.  
Coexistent pulmonary and portal hypertension : morphologic and clinical features.  
JACC 1987, 10, 6, 1233-1238.
- 23 : Erlinger S. et Benhamou J-P.,  
Cirrhose : aspects cliniques.  
In : Hépatologie clinique / éd. par Benhamou J-P., Bircher J., McIntyre N., et al.  
Paris : Flammarion, 1993. -p.380-391.-
- 24 : Escourrou P.  
Tests d'exercice en pneumologie.  
In : Le livre de l'interne. Pneumologie. / éd. par Salmeron S., Duroux P., Valeyre D.  
Paris : Flammarion, 1997.-p.73-83.-
- 25 : Findlay J., Plevak D., Krowka M., et al.  
Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension.  
Liver Transplant Surg 1999, 5, 5, 362-365.
- 26 : Fishman A.  
Clinical classification of pulmonary hypertension.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 385-391.
- 27 : Fishman A.  
The pulmonary circulation.  
In : Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders / éd. par Fishman A., Elias J.,  
Fishman J., et al.  
United States of America : The McGraw-Hill Companies, 1998.-p.1233-1260.-
- 28 : Giansily-Blaizot M. et Schved J.  
Les facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse.  
La lettre du pneumologue 2002, 5, 2, 47-51.
- 29 : Gibbons G. et Dzau V.  
The emerging concept of vascular remodeling.  
N Engl J Med 1994, 330 : 1431-1438.
- 30 : Hadengue A., Benhayoun M., Lebrec D., et al.  
Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to  
splanchnic hemodynamics.  
Gastroenterology 1991, 100, 520-528.
- 31 : Heinemann H., Emirgil C., Mijnsen J., et al.  
Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver.  
Am J Med 1960, 28, 239-46.
- 32 : Herve P., Humbert M., Sitbon O., et al.  
Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 451-458.

- 33** : Hervé P., Lebrec D., Brenot F., et al.  
Pulmonary vascular disorders in portal hypertension.  
Eur Respir J 1998, 11, 1153-1166.
- 34** : Humbert M., Nunes H., Sitbon O., et al.  
Risk factors for pulmonary arterial hypertension.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 459-475.
- 35** : Ito M., Honda M., Shikuwa S., et al.  
Pulmonary hypertension in hepatitis B virus carriers.  
Acta Pathol Jpn, 1987, 37, 12, 1935-1943.
- 36** : Kibria G., Smith P., Heath D., et al.  
Observations on the rare association between portal and pulmonary hypertension.  
Thorax 1980, 35, 945-949.
- 37** : Krowka M. et Edwards W.  
A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension.  
Liver Transplant 2000, 6, 2, 241-242.
- 38** : Krowka M., Frantz R., McGoon M., et al.  
Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol : a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension.  
Hepatology 1999, 30, 3, 641-648.
- 39** : Kuo P., Johnson L., Plotkin J., et al.  
Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension.  
Transplantation 1997, 63, 4, 604-616.
- 40** : Kuo P., Plotkin J., Johnson L., et al.  
Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension.  
Chest 1997, 112, 980-986.
- 41** : Kuo P., Plotkin J., Gaine S., et al.  
Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate.  
Transplantation 1999, 67, 8, 1087-1093.
- 42** : Kuo P.  
Pulmonary hypertension : considerations in the liver transplant candidate.  
Transpl Int 1996, 9, 141-150.
- 43** : Kuramochi S., Tashiro Y., Torikata C., et al.  
Systemic Lupus erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver.  
Acta Pathol Jpn 1982, 32, 3, 547-60.
- 44** : Lal S. et Fletcher E.  
Pulmonary hypertension and portal venous system thrombosis.  
Brit Heart J 1968, 30, 723-25.

- 45** : Larrey D., Théodore C., Mola G., et al.  
Cirrhose biliaire primitive et hypertension artérielle pulmonaire.  
Gastroenterol Clin Biol 1981, 5, 588-589.
- 46** : Lebrec D., Moreau R.  
Pathogenesis of portal hypertension.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 2001, 13, 309-311.
- 47** : Lebrec D., Capron J.P., Dhumeaux D., et al.  
Pulmonary hypertension complicating portal hypertension.  
Am Rev Respir Dis 1979, 120, 849-56.
- 48** : Liu H. et Lee S.S.  
Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis.  
J Gastroenterol Hepatol 1999, 14, 600-608.
- 49** : Mandell S. et Groves B.M.  
Pulmonary hypertension in chronic liver disease.  
Clin Chest Med 1996, 17, 1, 17-33.
- 50** : Mansour M., Lassabe G., Rauscher M., et al.  
Hypertension artérielle pulmonaire et cirrhose biliaire primitive.  
Arch Mal Cœur 1995, 88, 503-05.
- 51** : Mantz F. et Craige E.  
Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale.  
Arch Pathol 1951, 52, 91-97.
- 52** : Mastubara O., Nakamura T., Uehara T., et al.  
Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease.  
J Pathol 1984, 143, 31-37.
- 53** : Mc Goon M.  
The assessment of pulmonary hypertension.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 493-508.
- 54** : McDonnell P., Teye P., Hutchins G.  
Primary pulmonary hypertension and cirrhosis : are they related ?  
Am Rev Respir Dis 1983, 127, 437-441.
- 55** : Meyer C., White C., Sherman K.  
Diseases of the hepatopulmonary axis.  
Radiographics 2000, 20, 687-698.
- 56** : Naeije R.  
Physiologie de la circulation pulmonaire.  
In : Hypertension artérielle pulmonaire / éd. par Weitzenblum E. et Denolin H.  
Paris : Masson, 1993.-p.17-29.-



- 57** : Oh Y., Kang E., Lee N., et al.  
Thoracic manifestations associated with advanced liver disease.  
J Comput Assist Tomogr 2000, 24, 5, 699-705.
- 58** : Pham S., Angel C., Hervé P.  
Techniques d'investigation vasculaire : hémodynamique, angiographies pulmonaire et bronchique.  
Encycl. Méd.Chir., Pneumologie, 6-000-F-20, 11 p.
- 59** : Portmann B., Stewart S., Higenbottam T., et al.  
Nodular transformation of the liver associated with portal and pulmonary arterial hypertension.  
Gastroenterology 1993, 104, 616-621.
- 60** : Préfaut C.  
L'essentiel en physiologie respiratoire.  
Paris : Sauramps médical, 1993.-1 vol., xp.
- 61** : Rabinovitch M.  
Pathobiology of pulmonary hypertension.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 433-449.
- 62** : Ramsay M., Simpson B., Nguyen A-T., et al.  
Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates.  
Liver Transplant Surg 1997, 3, 5, 494-500.
- 63** : Rich S., Rubin L., Abenhaim L., et al.  
Executive summary from the World Symposium on Primary pulmonary hypertension (Evian, France, Septembre 6-10,1998). The World Health Organization publication via the Internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).
- 64** : Robalino B., Moodie D.  
Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations.  
JACC 1991, 17, 2, 492-498.
- 65** : Robert D., Robert M., Léger P., et al.  
Oxygénothérapie de longue durée. Hypoxémie chronique grave.  
Paris : Masson, 1991.- 1 vol., 182 p.
- 66** : Robert V., Chabot F., Vial B., et al.  
Syndrome hépatopulmonaire : physiopathologie des anomalies des échanges gazeux.  
Rev Mal Respir 1999, 16, 769-779.
- 67** : Rosenberg L., Silverman A., Strain E.  
Primary pulmonary hypertension presenting as portal hypertension.  
Am J Gastroenterol 1979, 71, 427-431.

- 68** : Rougier P., Degott C., Rueff B., et al.  
Nodular regenerative hyperplasia of the liver.  
Gastroenterology 1978, 75, 169-172.
- 69** : Rubin L.J.  
Primary pulmonary hypertension.  
Chest 1993,104, 236-250.
- 70** : Ruff F., Hughes J.M.B., Stanley N., et al.  
Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis.  
J Clin Invest 1971, 50, 2403-2413.
- 71** : Saunders J.B.,  
Pulmonary hypertension complicating portal vein thrombosis.  
Thorax 1979, 34, 281-283.
- 72** : Scheuer P.J.  
Cirrhose : anatomie pathologique.  
In : Hépatologie clinique / éd. par Benhamou J-P.  
Paris : Flammarion, 1993. -p.371-380.-
- 73** : Schraufnagel D. et Kay J.  
Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease.  
Clin Chest Med 1996, 17, 1, 1-15.
- 74** : Senior R., Britton R., Turino G., et al.  
Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portacaval shunts.  
Circulation 1968, 37, 88-96.
- 75** : Silver M., Bohn D., Shawn D., et al.  
Association of pulmonary hypertension with congenital portal hypertension in a child.  
J Pediatr 1992, 120, 2, 321-329.
- 76** : Sun X-G, Hansen J., Ronald J. et al.  
Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension.  
Circulation 2001, 104, 429-435.
- 77** : Swanson K. et Krowka M.  
Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension.  
Chest 2002, 121, 1869-1875.
- 78** : Tartulier M., Bourret M., Deyrieux F.  
Les pressions artérielles pulmonaires chez l'homme normal. Effets de l'âge et de l'exercice musculaire.  
Bull Physio-pathol Respir 1972, 8, 1295-1321.
- 79** : Taura P., Garcia-Valdecasas J., Beltran J., et al.  
Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation.  
Anesth Analg 1996, 83, 675-680.

- 80** : Tuder R., Cool C., Yeager M., et al.  
The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium.  
Clin Chest Med 2001, 22, 3, 405-418.
- 81** : Valla D., Poynard T., Bercoff E., et al.  
Le syndrome d'hypercinésie circulatoire systémique chez les malades atteints de cirrhose.  
Gastroenterol Clin Biol 1984, 8, 321-324.
- 82** : Van der Linden P., Le Moine O., Ghysels M., et al.  
Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt : effets on  
right ventricular function.  
Hepatology 1996, 23, 982-87.
- 83** : Wagenvoort C.  
Anatomie pathologique de la circulation pulmonaire.  
In : Hypertension artérielle pulmonaire / éd. par Weitzenblum E. et Denolin H.  
Paris : Masson, 1993.-p.1-16.-
- 84** : Wanless I., Solt L., Kortan P., et al.  
Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with macroglobulinemia. A clue  
of pathogenesis.  
Am J Med 1981, 70, 1203-1209.
- 85** : Weitzenblum E.  
L'hypertension artérielle pulmonaire des affections respiratoires chroniques.  
In : Hypertension artérielle pulmonaire / éd. par Weitzenblum E. et Denolin H.  
Paris : Masson, 1993.-p.67-82.-
- 86** : Yang Y., Lin H., Lee W., et al.  
Portopulmonary hypertension : distinctive hemodynamic and clinical manifestations.  
J Gastroenterol 2001, 36, 181-186.
- 87** : Yoshida E., Erb S., Ostrow D., et al.  
Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal  
hypertension : a case report.  
Gut 1994, 35, 280-282.
- 88** : Yutani C., Imakita M., Ishibashi-Ueda H., et al.  
Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with primary pulmonary  
Hypertension.  
Hum Pathol 1998, 19, 726-731.
- 89** : Morrison E., Gaffnez A., Eigenbrodt E., et al.  
Severe pulmonary hypertension associated with macronodular (postnecrotic) cirrhosis  
and autoimmune phenomena.  
Am J Med 1980, 69, 513-519.

VU

NANCY, le **14 mai 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **F. CHABOT**

NANCY, le **22 mai 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **02 juin 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

---

RESUME DE LA THESE :

Les mécanismes d'installation de l'hypertension artérielle pulmonaire sont définis. Puis, l'hypertension portale est présentée en précisant son influence sur ces processus. L'impact de la cirrhose hépatique sur le développement de l'artériopathie pulmonaire est également souligné. Ainsi, chez certains patients, le shunt hépatique de substances provenant de l'artère hépatique pourrait favoriser la vasoconstriction du lit artériel pulmonaire. Il en résulterait un effet promoteur sur l'installation de la vasculopathie mais aussi une augmentation de l'effet espace mort. L'étendue des zones mal perfusées serait alors fonction de la sévérité de l'hépatopathie. Par ailleurs, l'hypoxémie de repos décrite dans la série rapportée est le résultat d'une inégalité des rapports ventilation-perfusion et de la présence d'une pression du sang veineux mêlé en oxygène basse. Si la gravité de l'hépatopathie influence la répartition de la perfusion pulmonaire, l'hypoxémie et l'hyperventilation sont proportionnelle à la gravité de la maladie hépatique. Cette hypothèse est soutenue par la corrélation existante entre le score de Child Pugh et l'hypoxémie, entre le score de Child Pugh et le gradient alvéolo-artériel en oxygène. Par contre, l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'effort n'a pas été influencée par l'insuffisance hépatique dans la série rapportée. L'exercice est limité par la présence d'une insuffisance cardiaque droite et l'augmentation majeure de la RVP induite par l'effort. De plus, la capacité à augmenter la différence artérioveineuse en oxygène restreint l'exercice par l'hypoxémie qu'elle entraîne pour des exercices de hauts niveaux.

---

TITRE EN ANGLAIS : Portopulmonary hypertension : a study of 8 cases.  
Effects of exercise on the pulmonary circulation.

---

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2003

---

MOTS CLEFS :

hypertension artérielle pulmonaire - hypertension portale - physiopathologie-  
échanges gazeux- étude de la circulation pulmonaire au repos et à l'effort.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

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

