UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

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

D

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
2002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 144

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY

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

par

Kamal ABOU-HAMDAN

le 29 octobre 2002

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE
CORRÉLATION AVEC LES DONNÉES HÉMODYNAMIQUES

Examinateurs de la thèse :

M. J.M. POLU	Professeur		Président
M. Y. MARTINET	Professeur	}	
M. T. LECOMPTE	Professeur	}	
M. J.F. CHABOT	Professeur	}	Juges
Mme C. SELTON-SUTY	Docteur	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY
D 007 216036 8

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Kamal ABOU-HAMDAN

le 29 octobre 2002

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE
CORRÉLATION AVEC LES DONNÉES HÉMODYNAMIQUES

Examinateurs de la thèse :

M. J.M. POLU	Professeur		Président
M. Y. MARTINET	Professeur	}	
M. T. LECOMPTE	Professeur	}	
M. J.F. CHABOT	Professeur	}	Juges
Mme C. SELTON-SUTY	Docteur	}	

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

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire :	**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 – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – 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)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

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

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2ème 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

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

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

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

ofesseur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

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

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

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

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

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

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

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

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

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

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

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

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

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

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère 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

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

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

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

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

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

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

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

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème 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

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

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

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

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

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

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

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

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

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
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

ofesseur Norman SHUMWAY (1972)
iversité de Stanford, Californie (U.S.A)
ofesseur Paul MICHIELSEN (1979)
iversité Catholique, Louvain (Belgique)
ofesseur Charles A. BERRY (1982)
ntre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
ofesseur Pierre-Marie GALETTI (1982)
own University, Providence (U.S.A)
ofesseur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
ssachusetts Institute of Technology (U.S.A)
ofesseur Mildred T. STAHLMAN (1982)
nderbilt University, Nashville (U.S.A)
ofesseur Harry J. BUNCKE (1989)
iversité de Californie, San Francisco (U.S.A)
ofesseur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
titut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
ofesseur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
iversité de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Marie POLU
Professeur de Pneumologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Vous nous avez chaleureusement accueilli dans votre service et initié à la pneumologie

Vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines et professionnelles suscitent notre profonde admiration

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre gratitude et notre profond respect

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Yves Martinet
Professeur de Pneumologie

Vous nous faîtes l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions vivement

Vous nous avez chaleureusement accueilli dans votre service et accepté notre collaboration
Nous espérons rester digne de votre confiance

Nous vous témoignons ici notre admiration et notre profond respect

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE
Professeur d'Hématologie

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail

Vous nous avez aidé à l'élaborer

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude, notre profond respect et nos remerciements les plus sincères

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur François CHABOT
Professeur de Pneumologie

Durant notre internat, nous avons eu la chance de pouvoir travailler et apprendre à vos côtés et nous sommes fiers que vous nous comptiez parmi vos élèves.

Vos connaissances scientifiques, vos qualités humaines et scientifiques sont pour nous un exemple quotidien.

Vous nous avez formé à l'exercice de notre métier, dans la rigueur et le respect.
Vous étiez toujours à l'écoute et nous espérons continuer à collaborer avec vous.

Vous nous avez fait l'immense honneur de nous avoir confié ce travail.
Nous vous en remercions vivement et espérons en avoir été digne.

Qu'il nous soit permis d'exprimer, à travers ce travail, notre extrême gratitude, notre profond respect et notre sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Christine SELTON-SUTY
Docteur en Cardiologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos remerciements les plus sincères.

A mes parents

Qui m'ont donné la chance de pouvoir poursuivre mes études
Pour leur amour et leur soutien

A mes frères et sœurs et toute ma famille

A ma belle-famille

Pour son soutien

A Soad

Pour son amour, sa patience et son soutien quotidien

A mahdi

Pour son énergie débordante

A mes amis au Liban,

Elie, Imad et Joseph

A Adèle,

Ta présence nous est précieuse.

Je te souhaite beaucoup de réussites dans ta vie privée et professionnelle.

A Yachine, Alain et Tito,

Pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble à Montpellier.

A Olivier,

Ton amitié m'est précieuse.

Je te souhaite beaucoup de réussites dans ta vie privée et professionnelle.

A Pascale, Carine et Yannick,

A tous mes amis et collègues,

A tous mes autres amis,

A tout le personnel hospitalier que j'ai rencontré

SERMENT

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

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

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

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

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION ----21

PREMIERE PARTIE ----23

I. DEFINITION ET CLASSIFICATION ----24

A. DEFINITION ----24

B. CLASSIFICATION ----24

II. ANATOMOPATHOLOGIE ----26

III. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES ----30

A. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAPP ----30

1. RÔLE DE LA VASOCONSTRICTION ----30

2. RÔLE DU REMODELAGE VASCULAIRE ----31

a) Rôle de la média ----31

b) Rôle de la matrice extracellulaire et des canaux ioniques ----31

3. RÔLE DU DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIAL ----32

a) Impact sur la coagulation ----34

b) Rôle du facteur Von Willebrand ----34

c) Rôle de la thrombomoduline (TM) ----36

d) Rôle du système protéine C ----39

e) Rôle de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), de son inhibiteur (PAI-1) et du fibrinogène ----41

f) Rôle de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) ----44

4. RÔLE DES PLAQUETTES ET DE LA THROMBOSE ----46

a) Les plaquettes et la sérotonine ----46

b) Les lésions thrombotiques ----49

c) La thrombophilie ----51

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE ----54

C. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP POST-HYPOXIQUE ----55

IV. FACTEURS DE RISQUE DE L'HTAP ----57

A. Facteurs de risque de l'HTAPP ----58

1. Age, sexe et race ----58
2. HTAPP familiale ----58
3. Grossesse et facteurs hormonaux ----59
4. Les désordres auto-immuns ----59
5. Anorexigènes et produits toxiques ----60
6. Hypertension portale ----61
7. Virus d'immunodéficience humaine (VIH) ----61

B. Facteurs aigus aggravant l'HTAP des affections respiratoires chroniques ----62
1. Exercice musculaire ----62
2. Sommeil ----62
3. Episodes d'insuffisance respiratoire aiguë ----62

V. DIAGNOSTIC ----63

A. CLINIQUE ----63
1. HTAPP ----63
2. HTP-TEC ----64
3. Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques ----65

B. PARACLINIQUE ----66
1. Techniques non invasives ----66
a) Echographie cardiaque ----66
b) Autres examens non invasifs ----67
2. Techniques invasives : le cathétérisme cardiaque droit ----68
a) Méthodologie ----68
b) Mesures ----69
c) Facteurs pronostiques ----70
d) Réponse aux vasodilatateurs ----71

VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC ----72

A. HTAPP et HTP-TEC ----72

B. HTAP DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES ----73

VII. TRAITEMENT ----75

A. TRAITEMENT DE L'HTAPP ----75
1. Mesures générales ----75

2. Anticoagulation ----------75
3. Vasodilatateurs ----------76
4. Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire ----------78
5. Septostomie auriculaire ----------78
6. oxygénothérapie et autres traitements ----------79

B. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE ----------79

C. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES----------80

DEUXIEME PARTIE ----------82

I. BUT DE L'ETUDE ----------83

II. MATERIELS ET METHODES ----------83

A. Type d'étude ----------83

B. Patients ----------83

C. Méthodes ----------84
1) Clinique ----------84
2) Test de marche ----------84
3) Gazométrie artérielle ----------85
4) Explorations fonctionnelles respiratoires ----------85
5) Radiologie ----------86
6) Cathétérisme cardiaque droit ----------86
7) Paramètres biologiques ----------87
Dosage du facteur vWF ----------87
Dosage du TFPI, de la TM et du tPA ----------87
Thrombinographie ----------88

C. Analyse statistique ----------92

III. RESULTATS ----------93

A. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires ----------93
1) Patients ----------93
2) Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires ----------96

B. Valeurs hémodynamiques au repos ---------- 100

C. Résultats de l'hématologie biologique ---------- 100

D. Thrombinographie ---------- 102

E. Corrélation entre les données de l'hémostase et les données hémodynamiques ----- 106

F. Evolution des valeurs hémodynamiques et de l'hématologie biologique ---------- 108

IV. DISCUSSION ---------- 110

V. CONCLUSION ---------- 119

VI. BIBLIOGRAPHIE ---------- 120

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne. Elle peut relever de différentes causes.

L'HTAP sévère, définie sur des paramètres hémodynamique avec une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 40 mmHg (1), est associée à une morbidité et une mortalité élevées. L'évolution se fait souvent vers l'insuffisance ventriculaire droite puis le décès.

On distingue cinq grandes causes à l'HTAP : {1} l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), l'HTAP associée à un facteur de risque (prise d'anorexigène, maladie de système, cardiopathie congénitale, hypertension portale ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine), {2} l'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique, {3} l'hypertension pulmonaire secondaire à une hypoxie chronique, {4} l'hypertension veineuse pulmonaire post-capillaire secondaire à une insuffisance cardiaque gauche, une valvulopathie gauche ou une maladie veino-occlusive et {5} l'hypertension pulmonaire secondaire à une atteinte directe des vaisseaux pulmonaires (hémangiomatose capillaire pulmonaire).

Dans l'HTAPP, il existe des anomalies de l'hémostase et sur le plan histologique, les lésions thrombotiques sont les plus fréquemment observées (2). A l'heure actuelle, l'incertitude persiste quant à l'origine de ces phénomènes de thrombose. S'agit-il de l'existence d'anomalies de la balance coagulation/fibrinolyse à l'origine de cette hypercoagulabilité et/ou du dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire ? Quel est le rôle du bas débit cardiaque dans cet état d'hypercoagulabilité ?

L'objectif de notre travail est d'étudier les modifications de l'hémostase et de rechercher d'autres anomalies que celles déjà connues, chez des patients atteints d'HTAP de diverses étiologies puis de rechercher une corrélation entre les paramètres de l'hémostase et les données hémodynamiques mesurées lors d'un cathétérisme cardiaque droit, dont on sait qu'elles sont prédictives de la survie (1, 3).

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur l'hypertension pulmonaire, ses étiologies, sa physiopathologie, ses moyens diagnostiques et son traitement. Dans un second temps, nous étudions les paramètres de l'hémostase et recherchons une relation entre ces paramètres et les données hémodynamiques des patients souffrant d'HTAP.

PREMIERE PARTIE

I. DEFINITION ET CLASSIFICATION

A. DEFINITION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Pap) supérieure ou égale à 25 mm Hg au repos et supérieure à 30 mm Hg à l'effort avec une pression capillaire pulmonaire (Pcp) normale, inférieure ou égale à 12 mm Hg.

B. CLASSIFICATION

De nombreuses maladies peuvent se compliquer d'hypertension artérielle pulmonaire. L'HTAP est le plus souvent secondaire à une hypoxie chronique, à une maladie thrombo-embolique chronique ou peut-être exceptionnellement primitive.

La première conférence sur l'HTAP a eu lieu à Genève en 1973. Une nouvelle classification a été établie lors de la conférence mondiale de l'OMS sur l'HTAP qui a eu lieu à Evian en Septembre 1998 (4).

La classification de 1998 distingue cinq groupes d'HTAP, correspondant aux principales étiologies de l'hypertension pulmonaire :

1- HTAP :

1.1. HTAP primitive (HTAPP) sporadique ou familiale

1.2. HTAP associée à une maladie de système, une cardiopathie congénitale avec un shunt systémique pulmonaire, une hypertension portale, une infection par le VIH, une prise médicamenteuse notamment les anorexigènes ou une HTAP persistante chez le nouveau-né.

2- Hypertension veineuse pulmonaire (HTVP) secondaire à une insuffisance cardiaque gauche, une valvulopathie gauche, une compression veineuse pulmonaire extrinsèque secondaire à une fibrose médiastinale ou compression tumorale et HTVP secondaire à une maladie veino-occlusive pulmonaire.

3- Hypertension pulmonaire (HTP) d'origine hypoxique secondaire à une BPCO (HTP-BPCO), un syndrome interstitiel pulmonaire, des troubles respiratoires du sommeil, une hypoventilation alvéolaire quelque soit l'étiologie, une hypoxie chronique d'altitude, une maladie pulmonaire néonatale et à une dysplasie alvéolo-capillaire.

4- HTP secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) :

4.1. Obstruction thrombo-embolique proximale des artères pulmonaires.

4.2. Obstruction distale des artères pulmonaires secondaire à une embolie pulmonaire cruorique, tumorale, infectieuse ou due à un matériel étranger, des thromboses *in situ* ou une drépanocytose (maladie des « sickle cell »).

5- HTAP secondaire à une atteinte directe des vaisseaux pulmonaires de type inflammatoire comme dans la schistosomiase et la sarcoïdose ou secondaire à une hémangiomatose capillaire pulmonaire.

II. ANATOMOPATHOLOGIE

L'hypertension pulmonaire est la conséquence de nombreuses pathologies, dont la distinction clinique est souvent difficile. Dans la plupart des cas, cette distinction est histologique.

Il existe une grande variété de lésions vasculaires dans le poumon. Certaines de ces altérations sont semblables à celles que l'on observe dans les vaisseaux systémiques et cela de façon plus ou moins prononcée. Il y a également des modifications structurelles qui s'observent exclusivement dans les vaisseaux pulmonaires.

La plupart des lésions des artères et des veines pulmonaires sont associées à l'hypertension pulmonaire, mais la maladie hypertensive pulmonaire n'est pas une entité. Au contraire, il existe, comme cela est décrit ci-dessus, de nombreuses causes d'hypertension pulmonaire et une grande variété de modifications histologiques.

Les premières études histologiques ont été réalisées sur des autopsies il y a près d'un siècle. Les diagnostics pré-mortem n'ont été réalisés qu'à partir de 1951.

Reid et coll. (5, 6) ont proposé un système de classification des modifications structurelles en trois grades applicables à toutes les formes d'hypertension artérielle pulmonaire :

- Grade A : muscularisation des artères pulmonaires périphériques.
- Grade B : grade A associé à un épaississement plus important de la média des artères musculairisées et dans les formes sévères, un épaississement de l'intima.
- Grade C : grades A et B associés à une réduction du lit vasculaire périphérique.

L'OMS en 1998 (4) établit une classification descriptive des lésions vasculaires pulmonaires. L'ensemble des vaisseaux est étudié ainsi que leur lumière et leurs différents composants (fig1).

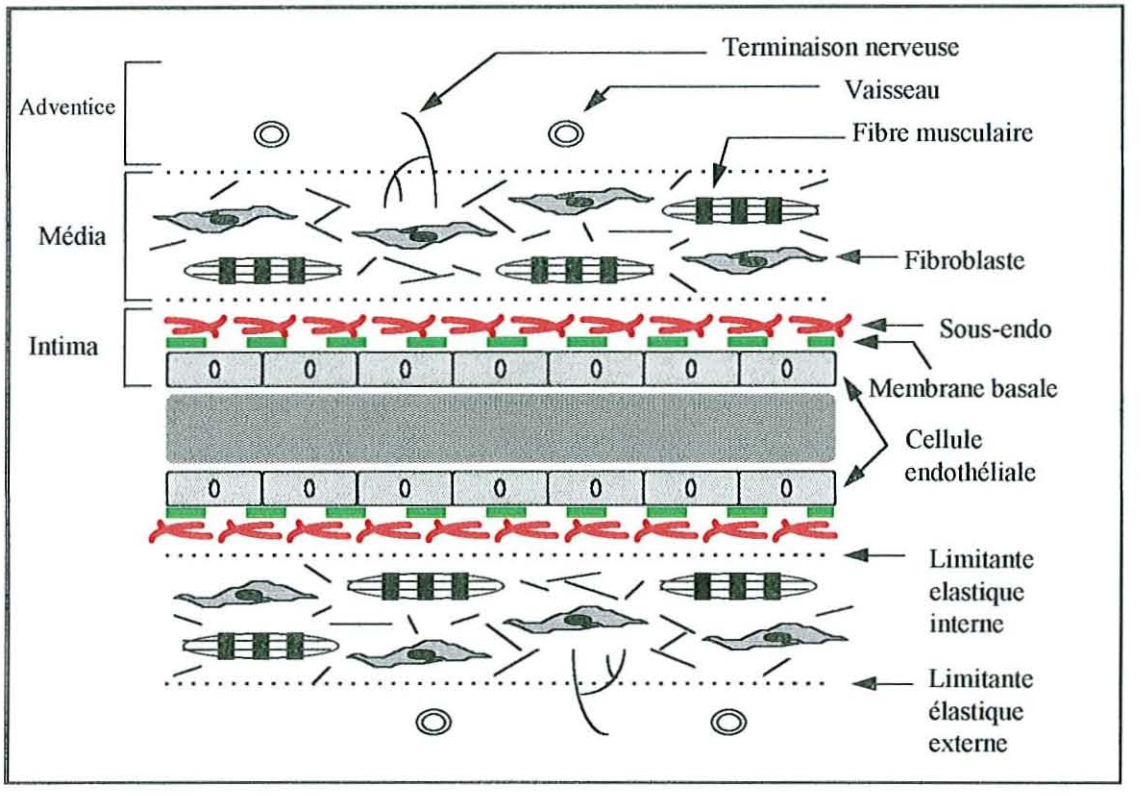


Figure 1 : Structure de la paroi vasculaire.

Les vaisseaux sont également quantifiés en proportion avec le nombre total de vaisseaux et avec les alvéoles.

Dans l'HTAPP, les premières études histologiques ont trouvé des modifications de l'intima à type d'épaississement concentrique et excentrique, d'occlusion et de recanalisation des artères de petit calibre ainsi qu'une diminution du lit vasculaire périphérique. Cette diminution est expliquée en partie par l'augmentation de l'élastine.

D'autres lésions caractéristiques de l'HTAP primitive sont les dilatations capillaires et les lésions plexiformes. Elles s'observent chez des patients atteints d'une cardiopathie congénitale, d'un shunt gauche-droit, du sida et dans l'HTAP associée à une sclérodermie. Les lésions plexiformes traduisent un stade avancé de la maladie et correspondraient à une prolifération cicatricielle et une recanalisation partielle des lésions de nécrose fibrinoïde associées à des dilatations anévrysmales (7).

Les lésions plexiformes ont été proposées comme étant une forme de lésions néoplasiques, reflétant une dysrégulation de la croissance endothéliale. Ces lésions

représentent probablement une réponse angiogénique à l'ischémie ou l'hypoxie, comme le montre la présence de vaisseaux collatéraux associés à des artères obstruées au niveau du lit vasculaire pulmonaire des patients atteints d'HTAPP (8).

La prévalence de ces lésions étant variable, allant de 20% à 90%, ce pourcentage dépend de la taille du prélèvement et de l'examinateur.

Loyd et coll. en 1988 ont étudié les biopsies pulmonaires de 23 patients appartenant à 13 familles atteintes d'HTAPP familiale. Ils ont trouvé une importante hétérogénéité des lésions vasculaires inter et intra-individuelles dans une même famille et chez les différentes familles. Les lésions thrombotiques et les lésions plexiformes coexistent. Les auteurs concluent que ces lésions ne sont pas spécifiques et représentent les différentes manifestations du même processus pathologique (9).

Ces mêmes résultats ont été retrouvés par Wagenvoort et coll. en 1993 (2). Ces auteurs ont suggéré que les lésions thrombotiques, survenant chez les patients atteints d'HTAPP anciennement désignée sous le nom d'artériopathie plexogénique primitive, forment une partie essentielle de la maladie plus qu'une complication. Pour cela, ils ont étudié la prévalence des thrombi et des lésions post-thrombotiques chez des patients ayant une artériopathie plexogénique primitive. Ils ont recherché une corrélation entre ces résultats et l'âge des patients ainsi que le stade de leur maladie, puis les ont comparé aux autres formes d'HTAP et aux sujets normaux.

Les résultats de cette étude confirment la coexistence des lésions thrombotiques et des lésions plexiformes. Ils mettent en évidence également une corrélation significative avec l'âge, les lésions étant absentes ou discrètes chez les enfants mais communes chez les adultes. Il existe une différence significative entre les sujets atteints d'HTAPP et les sujets sains. Il n'y a pas de relation avec le stade de la maladie.

Tous les patients atteints d'HTAPP et ayant des lésions thrombotiques même minimes avaient une maladie avancée et sont décédés directement ou indirectement des conséquences de l'HTAP. Les lésions plexogéniques peuvent exister en l'absence de lésions thrombotiques et ces dernières peuvent compliquer l'évolution de toutes les hypertensions vasculaires

pulmonaires. Tous ces éléments combinés contribuent à l'aggravation de la pression artérielle pulmonaire (2).

Néanmoins, la pathogénie des changements structuraux reste peu connue.

III. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La pathogénie de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires au cours de l'HTAPP n'est pas connue, mais fait intervenir une vasoconstriction, un remodelage vasculaire et des phénomènes de thrombose.

La pathogénie des formes modérées a été attribuée au remodelage de la paroi vasculaire distale et/ou à la vasoconstriction, dus aux effets de l'hypoxie chronique. La pression artérielle pulmonaire, dans les formes modérées, peut être réversible après oxygénothérapie ou résolution de la maladie sous jacente. Cette réversibilité est liée à la capacité d'adaptation de la paroi vasculaire (10). Dans les formes sévères, les anomalies rencontrées sont irréversibles et le pronostic spontané fatal.

L'hypertension pulmonaire peut être classée sous deux formes, modérée (Papm entre 25 et 40 mmHg) et sévère (Papm supérieure à 40 mmHg) (1). La forme modérée est souvent la conséquence d'une hypoxie chronique rencontrée au cours de l'insuffisance respiratoire des BPCO, des emphysèmes ou des maladies interstitielles pulmonaires.

A. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAPP

L'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires dans l'HTAPP est la conséquence des effets combinés d'une vasoconstriction, d'un remodelage de la paroi vasculaire et d'une thrombose *in situ*.

L'endothélium vasculaire intervient dans de nombreux processus physiologiques : tonus vasculaire, hémostase, réponse immunologique et angiogenèse.

1. RÔLE DE LA VASOCONSTRICTION

L'endothélium vasculaire pulmonaire synthétise et sécrète dans la circulation pulmonaire, des molécules agissant sur le tonus du muscle lisse vasculaire, entraînant à terme un remodelage vasculaire. La concentration plasmatique de sérotonine, un puissant

vasoconstricteur pulmonaire, est augmentée dans l'HTAPP. Il existe également, dans l'HTAPP, une augmentation de la synthèse endothéliale pulmonaire d'endothéline, qui est puissamment vasoconstrictrice (11).

L'endothélium vasculaire pulmonaire produit également de nombreux agents vasodilatateurs tels que la prostacycline ou le monoxyde d'azote (NO). Dans les hypertensions artérielles pulmonaires sévères, il existe une baisse dans la production de monoxyde d'azote par le poumon, entraînant une vasoconstriction, des thromboses *in situ* et une prolifération des cellules musculaires lisses et donc un remodelage vasculaire pulmonaire (10, 11).

2. RÔLE DU REMODELAGE VASCULAIRE

a) Rôle de la média :

Les mécanismes menant de l'hyperréactivité vasculaire à la prolifération intimale et adventitielle, puis au remodelage de la paroi vasculaire pulmonaire, restent non élucidés. Toutefois, plusieurs facteurs vasoconstricteurs sont mitogènes et sont impliqués, avec une variété de facteurs de croissance, dans le remodelage vasculaire (7).

Les anomalies endothéliales citées précédemment, ont pour conséquence, le développement des cellules musculaires lisses longitudinales en faisceaux ou en couches, généralement dans l'intima, mais également dans la média entraînant une hypertrophie de la média, et parfois dans l'adventice. L'effet de cette hypertrophie musculaire lisse est probablement de renforcer la vasoconstriction (12).

b) Rôle de la matrice extracellulaire et des canaux ioniques :

Les premières études sur le rôle de la matrice extracellulaire, ont été menées sur des biopsies pulmonaires de patients atteints d'HTAP associée à une cardiopathie congénitale.

Les auteurs ont observé des altérations liées à une croissance anormale des artères périphériques, secondaire à la prolifération de cellules musculaires lisses. En microscopie électronique, il existe une altération du cytosquelette pouvant affecter la perméabilité

endothéliale et la synthèse protéique. L'une des protéines retrouvée est le facteur vWF en concentration élevée. Cette protéine, couplée aux microthromboses fibrino-plaquettaires, contribue au largage de substances vasoactives participant ainsi à l'augmentation de la réactivité vasculaire. Ces modifications structurelles sont favorisées par des facteurs de croissance identifiés en immunohistochimie, tels que l'EGF (épidermal growth factor) et le TGF-β (transforming growth factor β).

Des enzymes telles que l'élastase, les métalloprotéinases ainsi que les phénomènes inflammatoires, semblent intervenir dans la prolifération, la migration des cellules musculaires lisses et la modification de la matrice extracellulaire (13).

Les canaux potassiques jouent un rôle essentiel dans le contrôle du potentiel membranaire de la cellule musculaire lisse. L'utilisation d'inhibiteurs des canaux potassiques entraîne une dépolarisation membranaire, permettant l'entrée du calcium Ca^{2+} dans la cellule à travers les canaux calcium dépendants. Ceci a pour conséquence la contraction musculaire lisse et l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (14).

3. RÔLE DU DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIAL

La cellule endothéliale pulmonaire joue un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire pulmonaire, comme nous l'avons décrit précédemment. Elle est la principale source d'amines vasopressives (sérotonine, catécholamines). Elle règle un véritable équilibre physiologique en synthétisant et en libérant, non seulement les activateurs du plasminogène tels que l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), mais aussi les inhibiteurs spécifiques (Plasminogen Activator Inhibitor ou PAI). La figure 2 résume les sécrétions de la cellule endothéliale vasculaire :

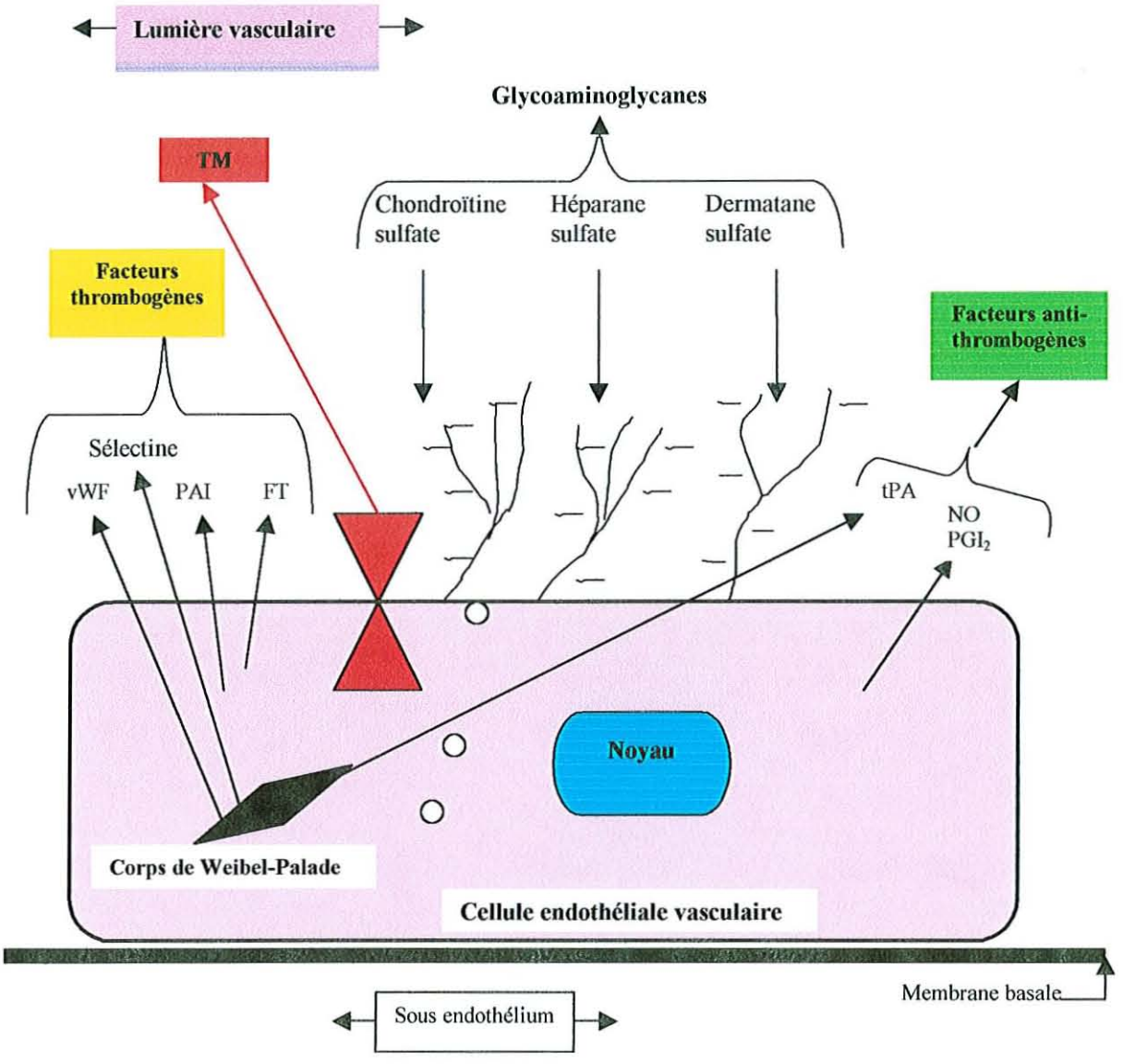


Figure 2 : Sécrétions de la cellule endothéliale vasculaire.

Abréviations : vWF = facteur Von Willebrand, TM = thrombomoduline, PAI = plasminogen activator inhibitor, FT = facteur tissulaire, tPA = tissue plasminogen activator, NO = monoxyde d'azote et PGI_2 = prostaglandine I2.

L'équilibre entre les activités endothéliales anti-thrombotiques protectrices et les activités thrombotiques peut être perturbé. Les premières hypothèses, dans l'HTAPP, datent des années 1970. Les investigations ont été menées sur des cultures de cellules endothéliales ou sur des modèles animaux.

Loscalzo et coll. en 1992 reconnaissent que la dysrégulation endothéliale vasculaire peut être la cause ou la conséquence du processus d'hypertension pulmonaire (15). Cette dysrégulation a un impact sur le développement d'une hypertension vasculaire pulmonaire en agissant à plusieurs niveaux : le contrôle de la coagulation, qui sera détaillé ci après, le remodelage vasculaire pulmonaire et la vasoconstriction qui ont été détaillé ci-dessus.

a) <u>Impact sur la coagulation :</u>

Les données histologiques sont en faveur du rôle important des phénomènes de thromboses *in situ* chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sévère. L'altération, au niveau endothélial, de l'expression des régulateurs de l'adhésion plaquettaire et de la génération de thrombine, contribue à la formation de ces thromboses *in situ.*

Le déséquilibre de la balance entre prostaglandines surtout PGI_2, puissant vasodilatateur pulmonaire synthétisé par l'endothélium vasculaire pulmonaire, et le thromboxane A_2, puissant vasoconstricteur et agoniste de l'agrégation plaquettaire synthétisé par les plaquettes et les macrophages, contribue, en association avec l'altération plaquettaire, à la formation du caillot dans la circulation pulmonaire. Ceci a été démontré par Altman et coll. montrant une augmentation du fibrinopeptide A, du facteur VIII et du facteur Von Willebrand (vWF) (16).

Nous verrons successivement, le rôle des principaux facteurs endothéliaux impliqués dans la physiopathologie de l'HTAPP.

b) <u>Rôle du facteur Von Willebrand :</u>

Le facteur Von Willebrand (vWF) est une protéine endothéliale de structure multimérique, synthétisé exclusivement par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Il sert à transporter le facteur VIII (facteur anti-hémophilique A).

Il joue un rôle dans l'adhérence et l'agrégation des plaquettes aux sites de lésions vasculaires, lorsque les forces de cisaillement sont élevées. L'activité antigénique plasmatique du vWF (vWF :Ag) a été étudiée en tant que marqueur de dysfonctionnement endothélial et

de lésions microvasculaires dans diverses conditions inflammatoires et non inflammatoires (17).

Dans les conditions physiologiques, le vWF endothélial est sécrété au niveau de la membrane basale et libéré dans la circulation sous forme de multimères de taille allant de 500 000 à 12 million de daltons. Dans la circulation, il peut subir l'action protéolytique de la plasmine ou être inclus par endocytose dans les granules alpha des plaquettes. Mais la grande majorité de ce facteur reste stocké à l'intérieur des cellules endothéliales dans les corps de Weibel-Palade (figure 2).

Le facteur vWF intervient dans l'hémostase primaire et la coagulation. En effet, il joue un rôle déterminant dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire et dans la formation des thrombi. Dans la coagulation, le vWF intervient comme protéine porteuse du facteur VIII, qu'il protège contre la dégradation (18).

Dans les conditions pathologiques, la stimulation des cellules endothéliales entraîne rapidement la libération de vWF par les corps de Weibel-Palade et la concentration plasmatique de vWF : Ag est alors élevée. Cette concentration revient à son état basal après restauration d'une fonction endothéliale normale.

Le facteur Von Willebrand a fait l'objet de plusieurs études dans l'HTAPP (17, 19) :

Dans l'hypertension pulmonaire, les anomalies morphologiques de la cellule endothéliale sont associées à une activité antigénique de vWF augmentée. En effet, le dysfonctionnement endothélial provoque la libération d'une structure anormale de vWF. Il existe une disparition des polymères à haut poids moléculaire et augmentation des polymères de faible poids moléculaire (LMW : vWF) doués d'une activité protéolytique élevée (20, 21).

Lopes en 1998 a conclu à l'existence d'anomalies quantitatives et structurelles du facteur vWF : 30 patients avec une HTAP ont participé à l'étude dont 11 HTAPP, 16 HTAP associées à une cardiopathie congénitale et 3 associées à une schistosomiase. Après mesure de l'activité vWF à la fin de la première et troisième année de suivi, les patients ayant des anomalies de circulation du vWF avaient une survie inférieure ou égale à un an.

En effet, l'activité antigénique et le rapport LMW : vWF/total étaient plus élevés (> 100%) chez les personnes décédées lors de la première année avec une différence significative. Sept patients avec un rapport LMW : vWF/total < 100% sont restés en vie jusqu'à la fin de la troisième année de suivi. Un rapport > 68% associé à la mortalité à un an, avait une sensibilité de 67% et une spécificité de 95%. Tous ceux ayant vWF : Ag > 70% sont décédés la première année. L'activité vWF : Ag et la mortalité étaient plus élevées chez les patients souffrant d'HTAPP que chez ceux avec une HTAP associée à un facteur de risque. Lopes a confirmé l'existence d'un dysfonctionnement du facteur vWF reflétant l'activité protéolytique et probablement l'étendue des lésions endothéliales (22, 23).

Considéré donc comme marqueur de dysfonctionnement endothélial et associé à la survie, aucune étude à notre connaissance, n'a comparé ce facteur aux résultats hémodynamiques des patients atteints d'HTAP notamment primitive.

c) <u>Rôle de la thrombomoduline (TM):</u>

Le « phénotype anticoagulant » de la cellule endothéliale est en partie représenté par l'existence d'un protéoglycane transmembranaire situé à la surface des cellules endothéliales vasculaires : la thrombomoduline (24).

La TM est présente à la surface de tous les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques de l'organisme. Elle est peu exprimée par les plaquettes, environ 1000 fois moins que par les cellules endothéliales. Elle est synthétisée par les polynucléaires neutrophiles mais 10 fois moins que dans les cellules endothéliales. Elle se trouve également sur toutes les surfaces bordant les cavités liquidiennes (25).

Au niveau de l'endothélium vasculaire, c'est un récepteur pour la thrombine, le complexe entraînant l'activation de la protéine C (figure 3). La protéine C activée inhibe, en présence de la protéine S, les facteurs V et VIII, eux-mêmes activés par la thrombine, interrompant ainsi la formation d'une nouvelle molécule de thrombine (25).

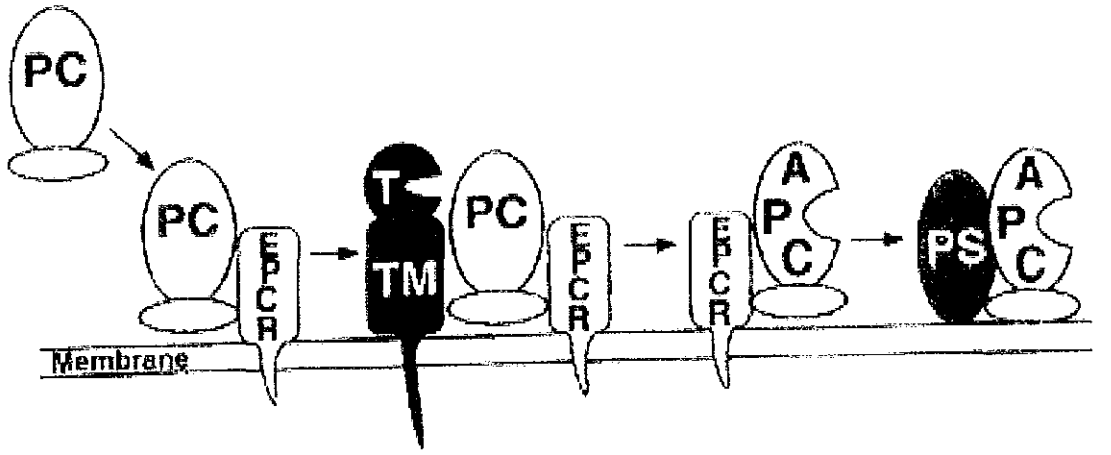


Figure 3 : Modèle d'activation de la protéine C par la thrombomoduline (26).

Abréviations : TM = thrombomoduline, PC = protéine C, EPCR = endothelial protein C receptor, APC = activated protein C, PS = protein S, T = thrombine.

Grâce à la partie extramembranaire de la TM, la thrombine liée à la TM ne peut plus activer ses substrats (fibrinogène et facteur V), ni induire l'agrégation plaquettaire. La TM possède également une faible activité antithrombotique de type héparinique en présence d'antithrombine III (25).

L'expression accrue et la libération de TM apparaissent in vitro comme le reflet d'une agression endothéliale. Cette agression peut être soit une altération fonctionnelle de la cellule endothéliale, par exemple lors d'une inflammation, soit une lésion traumatique lors d'une hypoxie ou une ischémie.

La TM est présente dans le plasma sous une forme dégradée, excrétée par les reins et peut être métabolisée par le foie. Ceci pourrait expliquer son augmentation dans les insuffisances hépatiques et rénales. Elle est également élevée dans de nombreux états inflammatoires (24, 25).

Cacoub et coll. (27) ont dosé la thrombomoduline plasmatique par méthode immunoenzymatique chez 11 patients atteints d'HTAP primitive, 11 HTAP secondaires à un syndrome d'Eisenmenger, 10 souffrant d'insuffisance ventriculaire gauche et 38 volontaires sains.

La TM est diminuée chez les patients souffrant d'HTAP pré-capillaire avec une différence significative ($p<0,05$) par rapport aux autres étiologies d'HTAP. Il n'y avait pas de corrélation entre la diminution de la TM et les données hémodynamiques. Les auteurs suggèrent que l'hypoxie chronique et/ou les anomalies vasculaires endothéliales prolongées peuvent entraîner une diminution de la TM cellulaire, correspondant peut-être à un « épuisement » endothélial aboutissant à une baisse de la TM plasmatique. Cette diminution pourrait contribuer à l'initiation ou à l'aggravation des phénomènes de thromboses.

L'étude de Sakamaki (28) avait pour but d'évaluer les anomalies de la coagulation liées aux lésions endothéliales susceptibles d'être à l'origine d'HTAP, par le dosage de la sélectine et de la thrombomoduline. La sélectine est une glycoprotéine membranaire présente dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et dans les granules α plaquettaires. Elle joue un rôle dans l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et dans l'activation plaquettaire durant le processus inflammatoire, la thrombose et l'artériosclérose, suggérant son implication dans la pathogénie de l'HTAPP (28). Plusieurs études ont rapporté l'existence d'une forme soluble de la sélectine dans la circulation normale.

Les deux molécules (sélectine et TM) ont été dosées chez 32 patients avec une HTAPP, 25 patients souffrant d'HTAP secondaire, 31 patients ayant une hypertension veineuse pulmonaire (HTVP) et 17 sujets normaux. Ceci a été fait avant et après perfusion de prostacycline chez 15 patients atteints d'HTAPP et 3 d'HTAP secondaire.

La sélectine était très élevée chez les patients souffrant d'HTAPP et d'HTAP secondaire avec une différence significative ($p< 0,05$) par rapport à ceux atteints d'HTVP et les sujets contrôles. La thrombomoduline était significativement diminuée ($p< 0,01$) chez les sujets avec une HTAPP par rapport aux autres groupes. Après prostacycline, la concentration de TM augmente et celle de la sélectine diminue.

En conclusion, la diminution de la TM et l'augmentation de la sélectine pourraient favoriser les thromboses *in situ* liées aux lésions endothéliales. La prostacycline n'agirait pas seulement comme vasodilatateur mais aurait également une action sur l'endothélium vasculaire et modifierait l'hémostase.

La TM est un puissant agent naturel anti-thrombotique. La perfusion de TM recombinante a été utilisée dans plusieurs modèles animaux avec succès pour prévenir la survenue de thrombose provoquée. La TM recombinante pourrait-elle devenir un agent anti-thrombotique utilisable chez l'homme ? (25)

D'autres marqueurs biologiques que le facteur Willebrand et la thrombomoduline, reflètent l'existence d'une endothéliopathie, comme l'activateur tissulaire du plasminogène tPA et son inhibiteur (PAI-1). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle, de marqueur quantifiant de manière fiable l'étendue de l'atteinte endothéliale, car aucun de ces marqueurs n'est synthétisé exclusivement par les cellules endothéliales. Toutefois, les modifications des concentrations de TM apparaissent comme directement en rapport avec une lésion endothéliale.

D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle de la thrombomoduline combiné à celui des facteurs de la coagulation et le corréler à la sévérité hémodynamique de l'HTAP notamment primitive.

d) <u>Rôle du système protéine C :</u>

La protéine C est une sérine protéase, vitamine K dépendante, synthétisée par le foie, de demi-vie très courte (environ 4 heures). Elle n'est fonctionnelle qu'après activation. Celle-ci s'effectue à la surface des cellules de l'endothélium vasculaire, comme nous l'avons décrit précédemment, par le complexe TM-thrombine-calcium, après fixation de la protéine C à un récepteur transmembranaire, l' « endothelial cell protein C receptor ou EPCR ». La distribution vasculaire de ce récepteur diffère selon le calibre du vaisseau. En effet, l'expression antigénique de l'EPCR diminue avec le calibre du vaisseau, pour être très faible voire absente au niveau du lit capillaire (26).

Cette expression est plus importante au niveau des artères que des veines du même diamètre. Ce récepteur pourrait, selon les auteurs, avoir une plus grande affinité à la protéine C au niveau des gros vaisseaux qu'au niveau des capillaires où l'activité anticoagulante est principalement due à des concentrations élevées en thrombomoduline. Mais l'activation de la protéine C à la surface de l'endothélium vasculaire dans un environnement de bas débit,

pourrait générer une concentration suffisante en PCa pour bloquer la génération de thrombine (26).

Les expérimentations menées pour étudier le rôle de la protéine C et de son récepteur endothélial EPCR, ont toutes démontré l'importance de ce système dans la génération de la protéine C activée. Ces études concluent à une interaction de grande affinité entre l'EPCR et protéine C au niveau des gros vaisseaux, pour une réaction de faible affinité entre le complexe TM-thrombine et la protéine C. Ceci aboutit à une activation plus importante de la protéine C en présence de son récepteur qu'en présence du complexe TM-thrombine seul (29-31).

La figure 4 résume l'interaction entre la voie de la protéine C et la voie extrinsèque de la coagulation :

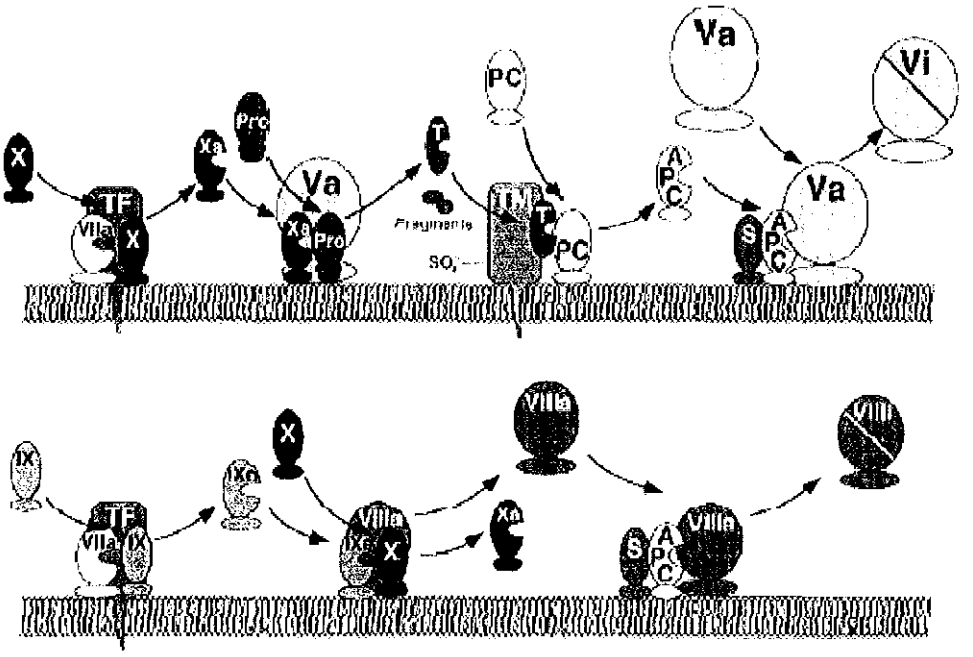


Figure 4 : Interaction de la voie de la protéine C avec la voie extrinsèque de la coagulation (figure 7) (26).

Abréviations : TM = thrombomoduline, TF = facteur tissulaire, PC = protéine C, APC = protéine C activée, pro = prothrombine, facteurs de la coagulation = V, VII, VIII, IX, X ; la lettre « i » désigne les facteurs inactivés et la lettre « a » désigne les facteurs activés.

Il existe des déficits congénitaux en protéine C ainsi que des déficits acquis rencontrés lors de l'insuffisance hépatique, la coagulation intravasculaire disséminée, le sepsis, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la période post-opératoire immédiate,

l'inflammation aiguë, la grossesse après pré-éclampsie et le syndrome néphrotique (32). Les concentrations plasmatiques d'EPCR sont élevées dans le lupus érythémateux disséminé et le sepsis (32). Le déficit en protéine C et/ou S et/ou la résistance à la protéine C activée sont connus pour être des facteurs de risque majeurs dans la survenue de complications thrombotiques (26, 33).

Welsh et coll. ont montré que les concentrations plasmatiques en protéine C et en protéine S, chez des patients ayant une HTAPP, étaient comparables à celles des sujets sains, sans être diminuées. Il existait, dans leur étude, une tendance vers une corrélation négative entre les concentrations de TM et la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) d'une part, et entre les concentrations de protéine C et S avec la Papm d'autre part (34). D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle du système de la protéine C dans la physiopathologie de l'HTAP.

e) Rôle de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), de son inhibiteur (PAI-1) et du fibrinogène:

L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA est une sérine-protéase monocaténaire de poids moléculaire environ 71 kilodaltons (Kd). En présence de la plasmine, le tPA est scindé par protéolyse en deux chaînes reliées par un pont disulfure. La chaîne lourde contient deux régions possédant un haut degré d'homologie avec le plasminogène et avec l'urokinase. Le site catalytique est situé sur la chaîne légère (35).

La présence de fibrine potentialise fortement l'activation du plasminogène par augmentation de l'affinité du tPA pour le plasminogène et formation d'un complexe ternaire fibrine-plasminogène-tPA.

Le tPA est normalement stocké dans les cellules endothéliales des tissus avant d'être libéré dans la circulation. Les deux formes, tissulaire et vasculaire, sont similaires. Le tPA est éliminé au niveau du foie. Il a donc tendance à s'accumuler en cas de dysfonctionnement hépatique.

Le tPA est un paramètre essentiel de la fibrinolyse, qu'il initie. Son mode d'action est localisé au niveau des thrombi et des dépôts de fibrine. Il circule en grande partie sous forme

inactive, complexé à son inhibiteur, l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène type 1 (PAI-1). Seule la forme libre est fonctionnelle.

Un défaut de libération de tPA par l'endothélium ou un excès d'inhibiteur, se traduit par un défaut de fibrinolyse pouvant induire des tendances thrombotiques (36).

La figure 5 illustre le rôle du tPA dans la coagulation :

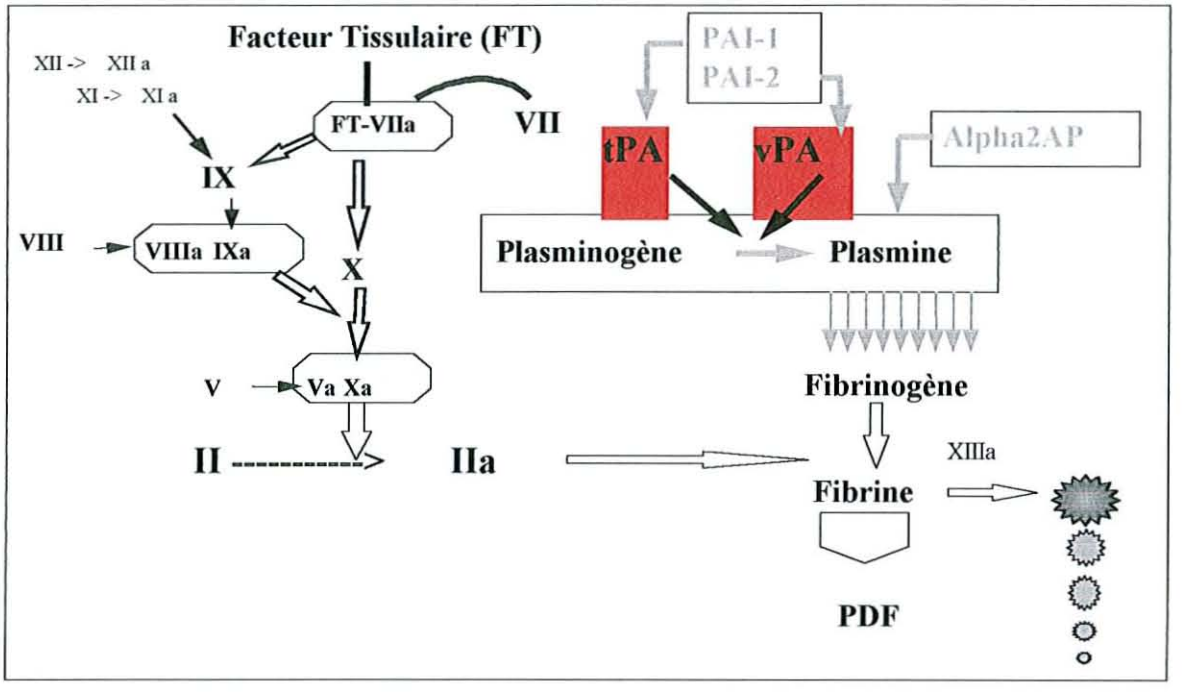


Figure 5 : Rôle du tPA dans la coagulation.

Abréviations : tPA = activateur tissulaire du plasminogène, vPA = forme vasculaire du tPA, PAI 1 et 2 = inhibiteurs de l'activateur tissulaire du plasminogène type 1 et 2, PDF = produits de dégradation de la fibrine, Alpha 2 AP = alpha 2 antiplasmine. Les deux formes, tissulaire et vasculaire du tPA, sont similaires.
Le tPA, paramètre essentiel de la fibrinolyse, circule sous forme inactive, complexé à son inhibiteur, le PAI-1. Un défaut de tPA ou un excès de son inhibiteur, se traduit par un défaut de fibrinolyse.

Par ailleurs, une concentration élevée de tPA :Ag témoigne de l'existence d'une hyperactivité endothéliale, résultat d'une lésion, anoxie ou stase sanguine. A ce titre le tPA peut être considéré comme un marqueur endothélial. Toutefois, cette élévation de la concentration de tPA n'implique pas nécessairement une augmentation du pouvoir

fibrinolytique en raison de la présence du PAI-1 qui peut se trouver parallèlement très augmenté (37).

Toute atteinte endothéliale se traduit donc par une élévation de la concentration antigénique du tPA. Cette concentration croît avec l'âge, l'effort physique et le stress. Une augmentation du tPA a été observée dans l'infarctus du myocarde, l'état de choc, la détresse respiratoire, la septicémie, les atteintes hépatiques sévères et l'hyperfibrinolyse congénitale par excès de tPA (38).

Chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire, l'existence d'une hypercoagulabilité peut être expliquée par une diminution de la capacité fibrinolytique.

L'étude de Huber et coll. (39) avait pour but de déterminer les concentrations sanguines de fibrinogène et des marqueurs de la fibrinolyse tPA et PAI-1 et de les comparer entre 25 patients atteints d'HTAPP, 12 patients avec une HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type syndrome d'Eisenmenger, 11 patients souffrant d'HTP thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) et 28 sujets contrôles. L'étude a été faite dans les conditions basales et après stimulation de la fibrinolyse par une occlusion veineuse périphérique.

La concentration moyenne en fibrinogène à l'état basal, dans l'HTAPP et l'HTP-TEC, est significativement élevé par rapport aux sujets contrôles et aux HTAP avec une cardiopathie congénitale. Ces résultats impliquent une augmentation du risque de formation de thrombi dans les 2 groupes. Cette augmentation a déjà été constatée à plusieurs reprises dans l'HTAPP et l'hyperfibrogénémie est connue pour son association à diverses maladies thrombo-emboliques et à l'infarctus du myocarde. Après occlusion veineuse, cette concentration est augmentée significativement par rapport à l'état basal dans les 4 groupes mais sans différence significative entre les groupes. L'absence de corrélation entre le fibrinogène et la Papm, suggère que l'hyperfibrinogénémie n'est pas secondaire à une HTAP sévère, mais plutôt secondaire à l'existence d'un état pré-thrombotique dans certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire.

Il existe également un défaut du système fibrinolytique, démontré par une augmentation de l'activité de PAI-1 à l'état basal et après stimulation de la fibrinolyse par une occlusion veineuse. Les auteurs constatent également une élévation de l'activité du tPA mais de façon

plus prononcée chez les sujets normaux que dans les 3 groupes d'HTAP, après occlusion veineuse. Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes. Ceci peut être expliqué par le pourcentage important de patients ne répondant pas à l'occlusion veineuse par une élévation de l'activité du tPA (56% des HTAPP, 54,5% des HTP-TEC, 18,2% des HTAP avec syndrome d'Eisenmenger et 14,3% des sujets sains).

Huber et coll. (39) concluent à l'existence d'un état préthrombotique chez les patients atteints d'HTAPP (en dehors du syndrome d'Eisenmenger) et d'HTP-TEC. Cet état semble lié à une hyperfibrogénémie et une diminution de la réponse fibrinolytique à l'occlusion veineuse. Ces 2 situations associées, favoriseraient le développement de thromboses et conditionneraient l'évolution de la maladie hypertensive pulmonaire. Les résultats de cette étude ont été confirmés par Lang et coll. suggérant l'existence d'une anomalie locale du système fibrinolytique dans la vascularisation pulmonaire (40).

f) Rôle de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) :

Le TFPI est constitué sous sa forme mature, d'une partie amino-terminale suivie de trois domaines de Kunitz et d'une extrémité carboxy-terminale chargée positivement, susceptible de se fixer aux lipoprotéines. Le TFPI inhibe la voie exogène de la coagulation. La plus grande partie du TFPI (50 à 80%) est fixée à la surface des cellules endothéliales (41). Ce TFPI est libéré dans la circulation après injection d'héparine (42). Sa concentration est donc augmentée chez les patients sous héparinothérapie.

La figure 6 résume le rôle du TFPI dans l'inhibition de la voie extrinsèque de la coagulation :

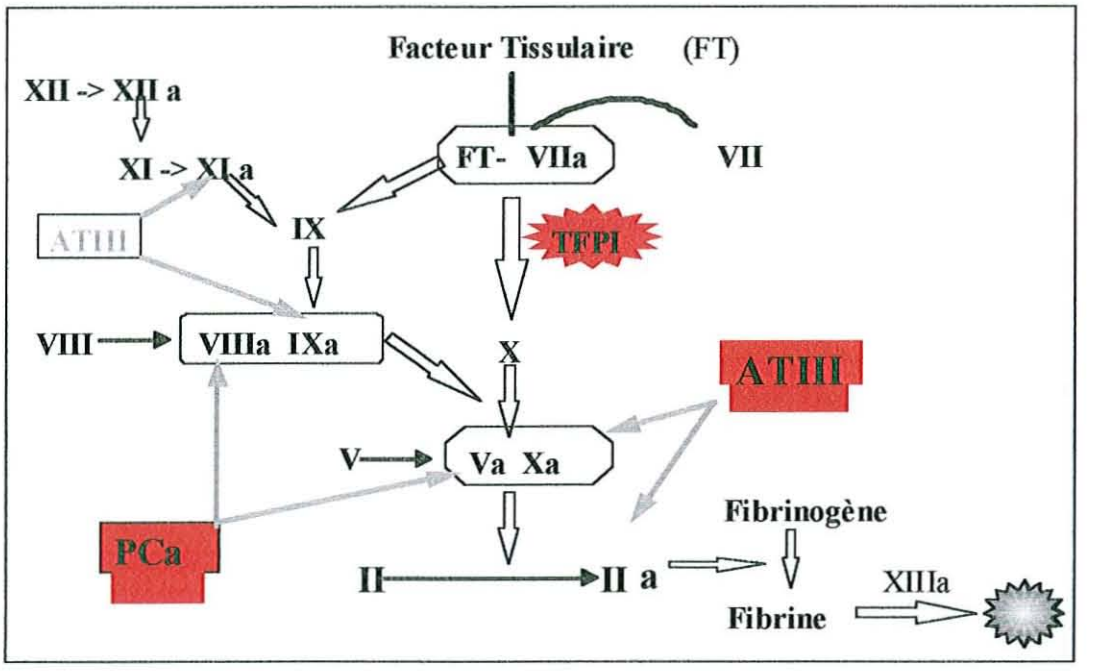


Figure 6 : Les principaux inhibiteurs de la coagulation : TFPI, AT III et PCa.

Abréviations : TFPI = tissue factor pathway inhibitor, AT III = antithrombine III, PCa = protéine C activée, la letter "a" désigne les facteurs de la coagulation activés.

Le TFPI inhibe le complexe facteur tissulaire-VIIa (FT-VIIa). Une fois formé, ce complexe ne peut être inhibé qu'après avoir initié la coagulation. Le TFPI reconnaît et neutralise le facteur Xa produit, puis le complexe TFPI-Xa se fixe sur le complexe TF-VIIa, bloquant son activité.

Le TFPI circulant existe sous 2 formes : une forme liée aux lipoprotéines, majoritaires (environ 80%) et une forme libre. Cette dernière est responsable de l'activité anticoagulante. Le TFPI est également retrouvé au niveau des plaquettes (5 à 10%) et peut être libéré lors de l'activation plaquettaire (41).

Sa concentration est étroitement corrélée aux concentrations de cholestérol total et de cholestérol HDL. Les concentrations de TFPI sont légèrement plus élevées chez l'homme que chez la femme, cette différence semble plus marquée pour le TFPI libre (43).

Une équipe a étudié ce facteur dans la BPCO : les auteurs ont dosé la thrombomoduline, les sélectines et le TFPI chez 14 patients atteints de BPCO et ont comparé les résultats à ceux de 20 sujets contrôles. Le TFPI était élevé dans le groupe BPCO avec une différence significative avec les sujets contrôles, en faveur d'un dysfonctionnement endothélial et d'anomalies de la coagulation dans la BPCO. Cette étude ne précise pas l'état hémodynamique des patients (44).

Considéré comme un des principaux inhibiteurs de la coagulation et élevé en cas de dysfonctionnement endothélial dans la BPCO, l'étude de ce facteur dans l'HTAP pourrait apporter des éléments de réponse supplémentaires sur le rôle de l'endothélium vasculaire pulmonaire et son impact sur la coagulation.

4. RÔLE DES PLAQUETTES ET DE LA THROMBOSE

Les données cliniques et histologiques sont en faveur d'un rôle important des phénomènes de thrombose et de dysfonctionnement plaquettaire dans la physiopathologie de l'HTAP, en particulier l'HTAP primitive. L'incertitude persiste quant à l'origine de cette hypercoagulabilité.

a) Les plaquettes et la sérotonine :

Les plaquettes circulent à travers la circulation pulmonaire normale sous une forme inactive. Il est bien établi que les maladies vasculaires chroniques sont associées à une interaction entre les plaquettes et la paroi vasculaire.

Le rôle de l'activation plaquettaire dans la formation des thrombi dans l'HTAP a initialement été décrit sur des modèles expérimentaux (45). L'activation plaquettaire entraîne la libération par les plaquettes de nombreux médiateurs procoagulants, vasoactifs et mitogènes. Certaines études cliniques ont montré une augmentation des marqueurs d'activation plaquettaire dans l'HTAPP (46-48). La réversibilité de l'agrégation plaquettaire après une perfusion continue de prostacycline semble être liée à une interaction entre les plaquettes et l'endothélium lésé (47).

En plus de leur rôle dans la coagulation, les plaquettes contribueraient à la vasoconstriction pulmonaire et au remodelage vasculaire. Les médiateurs libérés sont la sérotonine ayant une activité mitogène et vasoconstrictrice, le thromboxane A_2 qui est un puissant vasoconstricteur, le facteur d'activation plaquettaire (PAF ou platelet activating factor), les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF ou platelet derived growth

factor) tels que l'EGF (epidermal growth factor) et le TGF-β, le « platelet factor 4 » et la β-thrombomoduline.

Des anomalies de la balance entre la génération de thromboxane A2 et de la prostacycline, associées à une diminution de la sécrétion du monoxyde d'azote (NO) ont été décrites dans l'HTAP (49).

La sérotonine est un dérivé métabolique du tryptophane, connue également sous le nom de 5 hydroxytryptamine (5 HT), produite par les plaquettes, les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal, les cellules neuroendocrines pulmonaire et le neuro-épithélium respiratoire. Elle provient également des neurones sérotoninergiques du système nerveux central où elle est considérée comme un neurotransmetteur.

La source principale réside dans le tractus gastro-intestinal qui représente 95% de la sérotonine de l'organisme. A partir de ce tractus, la sérotonine est normalement métabolisée par le foie avant de rejoindre les poumons où elle est éliminée. L'insuffisance d'élimination par le foie des substances vasoactives, pourrait expliquer l'association entre les maladies hépatiques, l'hypertension portale et l'hypertension pulmonaire. Les effets secondaires vasculaires des amines sérotoninergiques sont exacerbés dans les maladies hépatiques.

La capacité de la cellule endothéliale pulmonaire à métaboliser ces amines peut être réduite dans différentes affections, probablement en raison d'une altération enzymatique notamment des amines oxydases. Ces altérations enzymatiques provoquent une augmentation de la concentration en amines circulantes, reflétant ainsi une dysfonction endothéliale précoce dans l'hypertension pulmonaire avant même l'apparition des modifications morphologiques.

Les cellules neuroendocrines pulmonaires sécrètent des substances vasoactives en réponse à une hypoxie et/ou une hypercapnie, pour des raisons encore inconnues. Ces cellules prolifèrent chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire produisant, en plus d'une hausse de la sécrétion de 5 HT, une grande variété de peptides. Ces cellules, plus que les plaquettes, ont été incriminées d'être la source d'une production importante de sérotonine entraînant une hypertension pulmonaire aiguë post-opératoire chez les patients ayant une cardiopathie congénitale.

L'agrégation et la destruction plaquettaire sont associées à une libération de sérotonine et d'autres médiateurs, pouvant entraîner une HTAP par vasoconstriction artérielle pulmonaire.

La liaison des plaquettes à la paroi vasculaire est favorisée par le facteur vWF et le facteur VIII. On observe régulièrement dans l'HTAP primitive et secondaire, une augmentation de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une diminution de leur survie.

La sérotonine circulante est capturée par les cellules endothéliales et plus encore par les plaquettes, où elle est stockée dans les granules denses « delta ». Une anomalie de ce processus de captation entraîne une augmentation de la concentration en sérotonine circulante et donc une hypertension pulmonaire. Cette élévation persiste même malgré la normalisation de l'HTAP par transplantation pulmonaire, indiquant que les anomalies plaquettaires ne sont pas la conséquence de l'HTAP.

Le rôle de la sérotonine est variable selon le récepteur auquel elle se lie et la cellule cible. Au niveau pulmonaire, c'est le plus puissant des vasoconstricteurs jamais identifiés à l'heure actuelle. Dans la circulation systémique, elle provoque une vasodilatation importante. La 5 HT est également mitogène par son action hyperplasique et hypertrophique sur les muscles lisses vasculaires pulmonaires. Elle semble ainsi favoriser les microthromboses locales (50-52).

Au moins cinq récepteurs de la sérotonine sont connus, ayant chacun de nombreuses sous-classes. Ils sont impliqués dans la pathogénie de multiples maladies vasculaires. S1 et S2 sont les principaux récepteurs retrouvés au niveau des artères pulmonaires. La stimulation de S1 provoque une vasodilatation artérielle pulmonaire alors que celle de S2 entraîne un vasospasme immédiat. Des anomalies de la balance fonctionnelle de ce système pourraient entraîner une hypertension systémique comme dans la pré-éclampsie (50).

De nombreux agents sérotoninergiques peuvent être la cause d'HTAP, tels que l'aminorex et le dexfenfluramine. D'autres drogues ont été impliquées, par leur effet sérotoninergique direct ou indirect, pour leur association à une hypertension pulmonaire : cocaïne, dopamine, doxapram, fluoexetine, lithium, methamphétamine, methysergide, pentazocine, phenmetrazine, protamine, sertaline et tryptophane (50).

En ce qui concerne les antagonistes de la sérotonine, la kétansérine, antagoniste du récepteur S2, entraîne une réduction de l'hypertension pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires.

L'interaction entre les plaquettes et l'endothélium vasculaire pulmonaire lésé, entraîne une activation plaquettaire à l'origine de la sécrétion de puissants agents vasoconstricteurs, perturbant ainsi la balance entre agents vasoconstricteurs et agents vasodilatateurs. Ce qui a pour conséquence une vasoconstriction pulmonaire, un remodelage vasculaire et la formation de thrombi. Mais cette activation plaquettaire ne peut expliquer, à elle seule, la fréquence élevée des lésions thrombotiques retrouvées dans l'HTAPP.

b) <u>Les lésions thrombotiques :</u>

Les lésions thrombotiques sont les lésions histopathologiques les plus fréquemment observées dans l'HTAP (49, 53). Elles sont retrouvées dans 20 à 56% des patients atteints d'HTAPP sporadique ou familiale (2, 49, 53, 54).

Il existe une variabilité intra et interindividuelle dans la proportion des lésions thrombotiques et non thrombotiques. Dans certains cas, la thrombose est la seule lésion histopathologique retrouvée ce qui a fait suggérer son implication dans un mécanisme distinct et spécifique de l'HTAP (49, 53).

Des études histologiques récentes chez 23 membres de 13 familles avec une HTAPP familiale, ont montré la coexistence des lésions thrombotiques et non thrombotiques dans une même famille. Ces études ont établi que les lésions thrombotiques ne représentent pas un processus différent de la maladie mais une de ses manifestations. En effet, les lésions thrombotiques sont présentes dans une proportion élevée de ces patients en l'absence d'élément évident orientant vers une embolie pulmonaire surtout chronique.

Les auteurs attribuent donc les lésions thrombotiques à des thromboses *in situ* primitives, touchant les petites artères muscularisées et qui ne sont pas causées par une embolie pulmonaire chronique. La présence de ces lésions serait liée à la durée d'évolution de l'HTAP plus qu'à sa sévérité (54). Elles ne sont donc pas essentielles au développement de la

maladie mais contribuent à l'occlusion et la réduction de la lumière vasculaire. Elles augmentent ainsi les résistances vasculaires pulmonaires.

Herve et coll. considèrent la formation de thrombi *in situ*, comme un des mécanisme de défense non spécifiques de l'endothélium vasculaire lésé. La lésion endothéliale et l'élévation de la production de médiateurs procoagulants, mitogènes et vasoconstricteurs représentent, pour les mêmes auteurs, le dénominateur commun pour le développement des lésions thrombotiques et non thrombotiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire (49).

Les lésions thrombotiques ont également été observées chez les patients ayant une HTAP associée à une maladie du collagène vasculaire pulmonaire, une cardiopathie congénitale (syndrome d'Eisenmenger), une hypertension portale, une infection par le VIH ou associée à la prise d'anorexigènes. De façon plus générale, ces lésions sont retrouvées dans l'HTAP sévère secondaire à une maladie respiratoire et/ou une hypoxémie.

On distingue les lésions thrombotiques périphériques des lésions thrombotiques centrales :

Les lésions thrombotiques périphériques atteignent les artères pulmonaires musculariséés de diamètre inférieur ou égal à 500 µm. Elles sont caractérisées par une fibrose intimale excentrique ou concentrique résultant d'une organisation murale des thrombi. Ces lésions sont généralement associées à d'autres lésions habituellement rencontrées dans l'HTAP telles que l'hypertrophie de la média et la fibrose intimale. Il n'est retrouvé de thrombi récents au niveau de ces lésions thrombotiques périphériques.

Dans les lésions thrombotiques, des thrombi « centraux » ont rarement été retrouvés dans l'HTAPP (55), contrairement à l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique.

c) La thrombophilie :

Les phénomènes thrombotiques des artères pulmonaires *in situ* peuvent être initiés ou aggravés par des anomalies de la balance coagulation / fibrinolyse, des anomalies de l'endothélium ou des plaquettes.

Les réactions de la coagulation prennent place à la surface endothéliale et plaquettaire. En effet, les voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation convergent vers ces deux surfaces par l'intermédiaire des facteurs V et X activés pour former le complexe prothrombinase (figure 7). Cette enzyme transforme la prothrombine (facteur II) circulante en thrombine (facteur IIa), qui elle-même convertit le fibrinogène en fibrine en libérant le fibrinopeptide A.

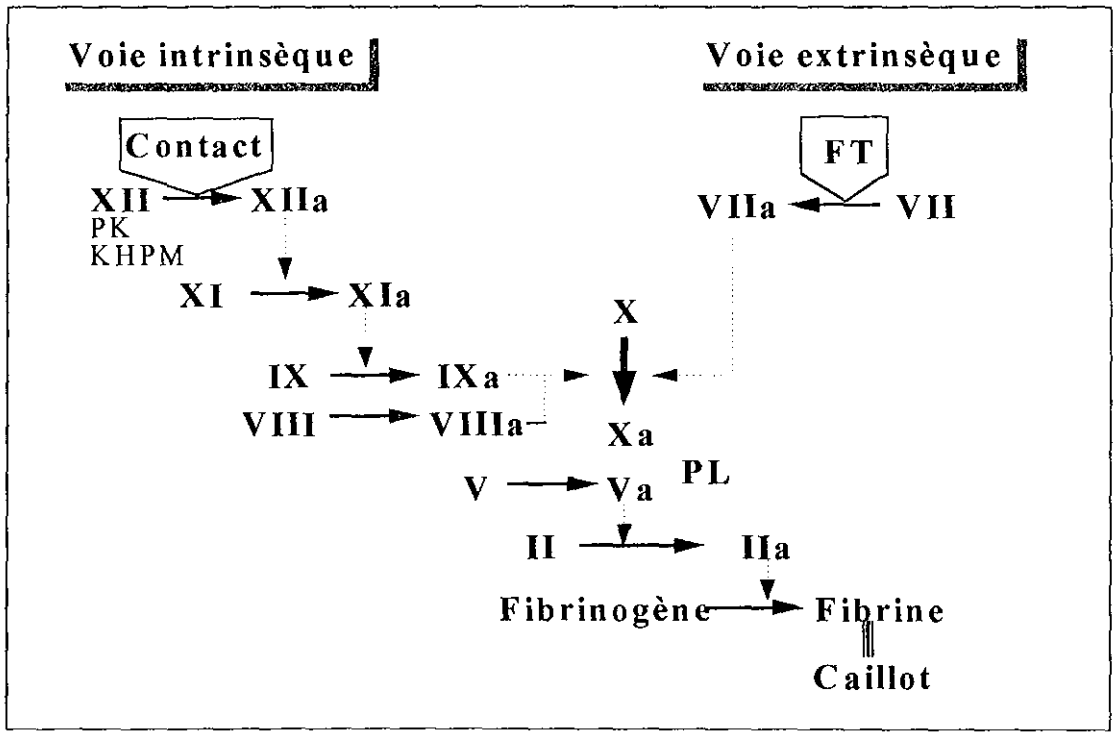


Figure 7 : Voies intrinsèque et extrinsèques de la coagulation.

Abréviations : PK = prékallicréine, KHPM = kinogène de haut poids moléculaire, PL = phospholipides, FT = facteur tissulaire, facteurs de la coagulation : II, V, VII, VIII, IX et X, la lettre « a » désigne l'activation du facteur de la coagulation.

Dans les conditions normales, les fonctions pro-coagulantes de l'endothélium vasculaire semblent être dominées par son activité anticoagulante et pro-fibrinolytique. L'endothélium vasculaire produit des facteurs de la coagulation sous une forme inactive tels que le facteur VWF, le facteur tissulaire et le facteur V. L'endothélium possède également des sites de fixation pour d'autres facteurs tels que les facteurs IX / IX activé, le facteur X, la thrombine et probablement le fibrinogène, mais ce système est constamment sous rétro-contrôle négatif (49).

L'activité anticoagulante comprend l'inactivation des facteurs IIa, IXa et Xa par le système héparine-antithrombine III, l'inactivation des facteurs Va et VIIIa par la thrombomoduline, l'activité anticoagulante du système protéine C et par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par la prostacycline et le monoxyde d'azote (NO) (49).

La composante pro-fibrinolytique inclus l'élaboration par l'endothélium et la liaison membranaire du facteur tissulaire activateur du plasminogène (tissu plasminogen activator ou tPA) et du facteur activateur-inhibiteur du plasminogène type 1 (plasminogen activator inhibitor type 1 ou PAI-1) (49).

L'activation des cellules endothéliales entraîne l'expression en surface du facteur tissulaire, avec un rétro-contrôle négatif du système thrombomoduline-thrombine-protéine C, S, du système pro-fibrinolytique et une diminution de la sécrétion de NO et de prostacycline. Toutes ces modifications participent à l'activité pro-coagulante et aux réactions anti-fibrinolytiques de l'endothélium.

Dans l'HTAP, tous ces processus contribuent à une coagulation intra-vasculaire pulmonaire continue. La question subsiste quant à l'origine de ces phénomènes de thrombose. Est-ce une déficience génétique des voies anti-thrombotiques ou un dysfonctionnement endothélial ou plaquettaire secondaires à des lésions vasculaires pulmonaires ?

Wolf et coll. (56) ont mené la première étude prospective ayant pour but d'étudier la prévalence des facteurs de risque thrombotiques chez des patients atteints d'HTAP primitive et thromboembolique chronique. 46 patients avec une HTP-TEC et 64 avec une HTAPP ont été inclus. La prévalence de tous les facteurs de risque thrombotiques héréditaires était diminuée dans l'HTAPP et légèrement augmentée dans l'HTP-TEC mais de façon non

significative. Ces résultats concordaient avec ceux de deux autres études réalisées par Moser en 1990 et Lang 1996 (57, 58).

La prévalence des anticorps anti-phospholipides était élevée, proche de 20% dans l'HTP-TEC. Ce résultat est plus élevé que celui retrouvé dans la thrombose veineuse profonde (0,4 à 14%). Dans l'HTAPP, cette prévalence était divisée par 2. La présence de ces anticorps dans l'HTAPP à un concentration faible, reflète probablement un processus auto-immun et / ou une dysfonction endothéliale. Dans l'HTP-TEC, ces anticorps pourraient participer au mécanisme physiopathologique de la maladie. L'auteur conclut à l'existence d'une différence entre la physiopathologie des 2 affections.

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE

Les causes de l'hypertension pulmonaire et des perturbations gazométriques dans l'HTP-TEC ne sont que partiellement connues. Cependant, on sait que la corrélation entre le degré d'obstruction vasculaire proximale objectivée par angiographie et la mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne est faible.

Des études suggèrent que l'absence de résolution de la maladie thrombo-embolique après un seul épisode d'embolie pulmonaire ou des épisodes récurrents, représente une condition essentielle prédisposant au développement de l'HTP-TEC (59-61).

Dans l'HTP-TEC, des thrombi « centraux » ont été retrouvés (55). Dans ce cas, l'hypertension pulmonaire peut parfois être corrigée chirurgicalement par thrombo-endartériectomie. Une hypertension pulmonaire résiduelle est observée dans environ 10% des cas. Dans les cas où le traitement chirurgical ne peut être réalisé, des modifications hémodynamiques sont constatées.

Outre que l'obstruction vasculaire, deux facteurs concourent à l'élévation des pressions artérielles pulmonaires.

Premièrement, ces patients présentent une augmentation du tonus vasculaire puisque les vasodilatateurs permettent de diminuer légèrement mais de manière significative les pressions artérielles pulmonaires. L'origine de cette augmentation du tonus vasculaire est soit la vasoconstriction hypoxique, soit un réflexe neurogénique. Comme autre facteur, il existe un remodelage vasculaire présent en dehors des zones occluses par les thrombi organisés (62).

C. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HTAP POST-HYPOXIQUE

Les facteurs susceptibles d'augmenter les RVP sont soit anatomiques par amputation du lit vasculaire pulmonaire tels que les lésions thrombo-emboliques, la fibrose pulmonaire et l'emphysème pulmonaire, soit fonctionnels dominés par l'hypoxie alvéolaire responsable d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, induisant à la longue un remodelage du lit vasculaire pulmonaire. Parmi les facteurs fonctionnels, on trouve secondairement l'hypercapnie, l'acidose, l'hyperviscosité (polyglobulie), l'hypervolémie et les facteurs mécaniques (compression des vaisseaux pulmonaires).

L'hypoxie aiguë est la principale cause d'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Elle est responsable de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VCH) dont le rôle physiologique, est l'ajustement des rapports ventilation-perfusion permettant ainsi de réduire la perfusion dans les zones mal ventilées.

Depuis les travaux de Von Euler et Liljestrand en 1946, sur le chat, il est établi que l'hypoxie alvéolaire aiguë entraîne une élévation des RVP et de la PAP qui s'explique par une vasoconstriction.

Le seuil de cette baisse de la PAO_2 semble se situer autour de 60 mm Hg. Lorsque la PAO_2 est inférieure à ce seuil, la diminution de la pression partielle en oxygène (O2) du sang veineux mêlé (PvO_2) renforce la VCH. Au dessus de ce chiffre, son rôle est négligeable.

Chez l'homme, il existe une importante variabilité interindividuelle de la réactivité de la circulation pulmonaire à l'hypoxie aiguë et cette variabilité se retrouve chez les malades présentant une BPCO les séparant ainsi en 2 groupes : les « répondeurs » et les « non-répondeurs » (63).

Dans les affections respiratoires chroniques, particulièrement les BPCO, l'HTAP est en règle générale modérée avec une PAP le plus souvent comprise entre 20 et 35 mm Hg au repos, au cours d'une période stable de la maladie. Cette HTAP des BPCO peut s'accentuer,

de façon parfois brutale et considérable, au cours de l'exercice musculaire, du sommeil et des épisodes d'insuffisances respiratoires aiguës.

La permanence de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, conduit au développement d'altérations structurales des vaisseaux pulmonaires, c'est le « remodelage » du lit vasculaire pulmonaire.

L'HTAP des sujets sains vivant en haute altitude (> 3 500m) représente un modèle des effets de l'hypoxie chronique partiellement comparable à celui que l'on observe dans les BPCO. Les modifications structurales rencontrées sont : une hypertrophie de la média musculaire des petites artères pulmonaires, une muscularisation des artérioles pulmonaires et une fibrose intimale. Ces modifications permanentes des petits vaisseaux pulmonaires sont reponsables d'une élévation des RVP et de la PAP.

L'hypoxie chronique n'est pas le seul facteur en cause chez les BPCO. En effet, les poumons des BPCO sont très pathologiques avec des lésions bronchiques et bronchiolaires (inflammation, sténose) et une destruction du lit vasculaire pulmonaire (emphysème). Cette différence importante pourrait expliquer la réversibilité potentielle de l'HTAP d'altitude après correction de l'hypoxie alors que la normalisation de l'hypertension pulmonaire des BPCO par l'oxygénothérapie ne survient que très rarement.

L'hypoventilation alvéolaire centrale et le syndrome d'apnées du sommeil peuvent se compliquer d'HTAP évoluant à terme vers l'insuffisance cardiaque droite, sans qu'il y ait de modifications des structures bronchiques et alvéolaires. Dans ces cas, on peut supposer, en l'absence d'études morphologiques adéquates, que l'hypoxie chronique a suscité des modifications structurelles des vaisseaux pulmonaires (64).

L'hypoxie alvéolaire chronique représente donc la cause déterminante de l'augmentation des RVP dans les BPCO, liée en partie à la vasoconstriction hypoxique et au remodelage vasculaire pulmonaire. La réversibilité éventuelle des modifications morphologiques après correction de l'hypoxémie est incomplète.

IV. FACTEURS DE RISQUE DE L'HTAP

Ces facteurs de risque peuvent correspondre à des médicaments, des maladies ou à un terrain. La susceptibilité individuelle à ces facteurs intervient de façon non négligeable, comme l'ont montré les études génétiques récentes.

Une classification a été établie par le registre de l'institut national de la santé (NIH = National Institute of Health), en tenant compte du degré de l'association d'un facteur de risque à l'HTAP ainsi que son probable rôle « facilitant » dans la genèse de l'affection.

Ces associations sont basées sur les résultats de larges séries de cas et études, les registres nationaux et les opinions d'experts.

Les facteurs de risque et les conditions associées pour le développement de l'hypertension pulmonaire, sont les suivants :

I. Anorexigènes et produits toxiques :
    1. déterminés : amninorex, fenfluramine, toxic oil syndrome
    2. très probables : amphétamines, L-tryptophane
    3. possibles : métamphétamines, cocaïne, agents de chimiothérapie
    4. peu probables : antidépresseurs, contraceptifs oraux, traitement oestrogénique, tabagisme
II. conditions médicales et démographiques :
    1. déterminées : sexe féminin
    2. possibles : grossesse, hypertension systémique, splénectomie
    3. peu probables : obésité
III. maladies :
    1. déterminées : infection par le VIH
    2. très probables : hypertension portale, maladies du collagène vasculaire, syndrome d'Eisenmenger
    3. possibles : dysthyroïdies, hémoglobinopathies, maladie de Von Gierke (maladie de stockage du glycogène type Ia), maladie de Gaucher (maladie de stockage des lipides), maladie de Rendu-Osler (télangiectasie hémorragique héréditaire).

A. Facteurs de risque de l'HTAPP

Les facteurs de risque qui seront discutés, sont issus de publications et d'une large étude rétrospective réalisée sur une série de 307 patients atteints d'HTAPP, suivis dans un centre de maladies vasculaires pulmonaires, entre 1982 et février 1995 (65).

1. Age, sexe et race :

L'HTAPP peut survenir à n'importe quel âge avec une prédilection chez l'adulte jeune. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 40 ans, avec un pic de fréquence au cours de la troisième et quatrième décennie. Le diagnostic d'HTAPP peut être fait plus tardivement, chez les patients après 60 ans dans 8 à 9% des cas.

La distribution selon le sexe est approximativement la même dans l'enfance, mais on constate une incidence plus élevée chez les adultes jeunes de sexe féminin, avec un sexe ratio femme : homme (F : H) de 2 : 1.

Enfin, on note chez les jeunes femmes de race noires, une augmentation inexpliquée de l'incidence de. Les femmes de race noire sont plus susceptibles de développer une maladie auto-immune, dont l'association avec l'HTAPP est connue, que celles de race blanche.

2. HTAPP familiale : (7, 65-67)

Les premières descriptions de cas familiaux datent de 1927. La fréquence des formes familiales de l'affection est de 6,4% dans le registre américain et de 3% en France. Les aspects cliniques et histopathologiques de ces formes ne diffèrent pas de ceux des formes sporadiques, mais le diagnostic des formes familiales est généralement plus précoce.

Des études génétiques récentes ont identifié des mutations du gène BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2), qui code pour un récepteur de la famille des TGF-β (transforming growth factor β). Ces mutations sont retrouvées dans la plupart des HTAPP familiales. Plus de 25% des patients atteints d'HTAPP sporadique ont cette mutation, appuyant ainsi l'hypothèse d'une susceptibilité génétique au développement de cette

pathologie sévère. Le gène BMPR2 semble se transmettre sur un mode autosomique dominant à pénétration variable.

La forme familiale se caractérise également par un phénomène d'anticipation génétique, par lequel les générations successives connaissent des formes de plus en plus précoces et graves de la maladie. L'anticipation génétique est décrite dans le syndrome du chromosome X fragile, la dystrophie myotonique et la maladie de Huntington (7, 67).

Une association est retrouvée avec le complexe majeur d'histocompatibilité, avec une fréquence élevée de HLA-DR3, DR52 et DQ2 chez 17 enfants souffrant d'HTAPP. De ce fait, l'HTAPP juvénile a été incluse dans le « groupe DR3+ » des maladies auto-immunes, telles que le syndrome de Goujerot-Sjögren, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et le déficit en isotypes d'immunoglobulines.

3. Grossesse et facteurs hormonaux :

L'augmentation de l'incidence de l'HTAPP chez les femmes enceintes reste inexpliquée. S'agit il d'une aggravation d'une HTAPP préexistante par les modifications hémodynamiques de la grossesse, ou des facteurs hormonaux constituent des facteurs de risque de cette maladie ? Des études ont permis d'établir que l'incidence de la grossesse ou de la prise de contraceptifs hormonaux oraux, n'est pas plus élevée dans l'HTAPP que dans la population générale.

4. Les désordres auto-immuns :

On rapporte une association avec la sclérodermie, particulièrement le CREST syndrome, le lupus érythémateux disséminé, les connectivites mixtes et à moindre degré avec les polymyosites, les dermatopolymyosites et la polyarthrite rhumatoïde.

Un syndrome de Raynaud isolé est retrouvé, selon les études, chez 7 à 30% des patients. Le registre du NIH rapporte une fréquence de 10% et cette étude retrouve une fréquence de 20% exclusivement chez les femmes et souvent précédent l'apparition des symptômes de l'HTAPP.

La fréquence de la positivité des anticorps antinucléaires est élevée, 29% d'après le registre du NIH et 40% d'après Brenot et coll., avec des titres au moins égaux à 1/80ème (65).

Badesch et coll. en 1993 ont signalé une association entre HTAPP et dysfonction thyroïdienne auto-immune, d'après 4 femmes souffrant d'HTAPP sévères avec un faible titre d'anticorps antinucléaires et une hypothyroïdie (67).

5. Anorexigènes et produits toxiques : (7)

Une épidémie d'HTAPP survient dans les années 1970, avec 62% de nouveaux cas se présentant avec une histoire de prise d'Aminorex (fumarate d'aminorex), dérivé de l'amphétamine, mis sur le marché en 1965. La relation étroite entre les chiffres de vente du médicament et l'incidence de la maladie, fut très suggestive de causalité. Toutefois, seulement un patient sur 1000 développa une HTAPP.

L'histoire se répète au début des années 1990, lorsqu'on constate à Paris, une augmentation anormale de cas paraissant liés à la prise de fenfluramines. Les fenfluramines sont également des dérivés de l'amphétamine, mais agissent surtout par un largage et une inhibition de recapture de la sérotonine au niveau des terminaisons nerveuses. Une étude multicentrique cas-contrôle a permis d'établir un risque augmenté d'HTAPP chez les patients traités par fenfluramines, seules ou en association avec des dérivés d'amphétamines, avec un risque multiplié par 23 lors d'une exposition de plus de 3 mois.

D'autres médicaments ont été rapportés pour leur association à une HTAPP, tels que le phenformine, antidiabétique de la famille des biguanides retiré du marché depuis 1973. Les chimiothérapies anticancéreuses telles que la bléomycine, la carmustine, le cyclophosphamide, l'étoposide et la mitomycine, sont associées à quelques cas de maladie veino-occlusive et l'ingestion d'alcaloïdes de pyrrozilidines provoquent une hypertension pulmonaire chez l'animal. Des cas d'HTAPP ont également été rapportés, liés à l'ingestion d'huile industrielle frelatée en Espagne en 1981, touchant plus de 20 000 personnes et l'épidémie de 1989 aux Etats-Unis liée à la prise d'une préparation impure de L-tryptophane.

6. Hypertension portale :

L'association avec l'HTAPP a été décrite la première fois en 1951. L'incidence de l'HTAPP dans l'hypertension portale est de l'ordre de 0,7 à 2%. L'incidence de l'hypertension portale dans l'HTAPP est plus élevée, de l'ordre de 8 à 12%. Le mécanisme demeure inconnu.

7. Virus d'immunodéficience humaine (VIH) :

L'incidence de l'HTAPP chez les patients infectés par le VIH atteint 2%. Le pronostic de ces patients est lié à l'HTAP. Les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses mais non confirmées : rôle indirect par la production de cytokines et des facteurs de croissance ?

La connaissance des facteurs de risque éventuels de l'HTAPP est donc limitée. Ceci est attribué à la rareté de cette affection avec une physiopathologie encore inconnue. Des études épidémiologies sont nécessaires pour bien définir ces facteurs de risque. L'augmentation de l'incidence de la maladie chez la femme jeune, les cas familiaux, l'association à des maladies auto-immunes et la découverte de la mutation du gène BMPR2, ne sont probablement pas restreints à l'HTAPP familiale, appuyant l'hypothèse que le développement d'une hypertension pulmonaire implique une susceptibilité ou une prédisposition individuelle, qui est probablement génétiquement déterminée.

B. Facteurs aigus aggravant l'HTAP des affections respiratoires chroniques

L'HTAP des affections respiratoires chroniques, et particulièrement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), est discrète ou modérée, mais elle peut s'accentuer, parfois de façon brutale au cours de l'exercice musculaire, du sommeil et des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë.

1. Exercice musculaire :

Dans les BPCO, l'exercice musculaire en régime stable s'accompagne d'une élévation de la PAP. Ceci est expliqué par le comportement des résistances pulmonaires qui ne chutent pas à l'exercice même modéré, à la différence de ce qui se passe chez le sujet sain. Cela signifie que les activités de la vie quotidienne comme la marche prolongée ou la montée des étages peuvent aggraver franchement l'hypertension pulmonaire, ce qui peut contribuer au développement de l'hypertrophie ventriculaire droite et à l'apparition ultérieure de l'insuffisance cardiaque droite.

2. Sommeil :

La phase paradoxale du sommeil s'accompagne d'une accentuation de l'hypoxémie dans les BPCO. On peut observer des chutes de 20 à 30% de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) par rapport à son niveau d'éveil. Ces épisodes de désaturation sont liés à une hypoventilation alvéolaire et/ou à des inégalités des rapports ventilation-perfusion. Les poussées d'hypertension pulmonaire se font par le biais de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

3. Episodes d'insuffisance respiratoire aiguë :

Ces épisodes sont caractérisés par une aggravation franche de l'hypoxémie et de l'hypercapnie et s'accompagne d'une élévation importante de la Pap par rapport à son niveau de base. La Pap peut augmenter dans certains cas de 25 à 30 mm Hg mais elle retourne habituellement à son niveau initial après guérison de l'épisode aigu.

V. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'HTAP est un diagnostic difficile. Celui de l'HTAPP est un diagnostic d'exclusion. Les principaux obstacles à ce diagnostic sont les caractères non spécifique des symptômes, communs à l'HTAP indépendamment de la cause, tels que la dyspnée, les douleurs thoraciques et l'hémoptysie (7). La symptomatologie de l'HTP-TEC est souvent trompeuse, parfois limitée à un seul symptôme, ce qui rend sa distinction de l'HTAPP parfois difficile (68). Dans les affections respiratoires chroniques, les signes cliniques de l'HTAP sont « attendus », l'HTAP étant une complication de la maladie, souvent tardifs et parfois absents (64).

A. CLINIQUE

1. HTAPP :

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est, en moyenne, de 2 ans. Ce délai ne dépend pas du sexe.

La plainte la plus habituelle est la dyspnée d'effort, qui existe chez 98 % des patients au moment du diagnostic et qui constitue le premier symptôme chez 60 % des patients. Au moment du diagnostic, 70 % des patients se retrouvent dans les classes III et IV de la classification de la dyspnée de la New York Heart Association (NYHA). Les autres symptômes sont la fatigue (73 %), des douleurs thoraciques angineuses (46 %), des lipothymies ou des syncopes (41 %), des oedèmes des chevilles (36 %), des palpitations (33 %), des hémoptysies (13 %) et une dysphonie (3 %). Les hémoptysies sont souvent minimes et la dysphonie, ou syndrome d'Ortner, est attribuée à une compression du nerf récurrent gauche par l'artère pulmonaire dilatée. Un syndrome de Raynaud est retrouvé chez 10 % des patients.

L'examen clinique est souvent pauvre, surtout au stade initial de la maladie. La présence d'anomalie à l'examen physique témoigne d'une maladie évoluée. Il peut mettre en évidence une tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 20/minute) persistant durant le sommeil,

un pouls faible, une cyanose périphérique et parfois centrale. L'auscultation pulmonaire est normale. L'auscultation cardiaque retrouve un éclat du deuxième bruit (B2) au foyer pulmonaire (90 % des cas), un souffle d'insuffisance tricuspide (60 %) et plus rarement un souffle d'insuffisance pulmonaire (15 %).

Au stade avancé de la maladie, on note des signes d'insuffisance ventriculaire droite tels que des oedèmes surtout des membres inférieurs mais pouvant aller jusqu'à l'anasarque, une hépatomégalie sensible et parfois pulsatile, une turgescence jugulaire et un reflux hépatojugulaire (7).

2. HTP-TEC :

Tous les patients souffrant d'HTP-TEC sont dyspnéiques. Il s'agit du symptôme principal de cette affection, de stade III et IV dans environ la moitié des cas. Les autres symptômes, cités précédemment, sont moins constants.

La notion d'antécédent thrombo-embolique est absente chez 50 % des patients. Cependant, de manière rétrospective, on note parfois des antécédents de pneumopathie, de pleurésie traînante, des douleurs musculaires ou une intervention chirurgicale suivie d'une longue convalescence.

Dans 25 % des cas, le diagnostic HTP-TEC est porté à la suite d'un épisode embolique aigu sévère, responsable d'une HTAP importante supérieure à 40 mmHg. La présence d'un syndrome post-phlébitique des membres inférieurs oriente parfois le diagnostic.

L'examen clinique est, comme dans l'HTAPP, peu contributif aux stades initiaux de l'affection. A un stade plus avancé, on observe les mêmes signes que ceux de l'HTAPP. L'apparition de ces symptômes, marque la fin de ce que Moser et coll. ont appelé « la lune de miel » (69). Cette aggravation est le plus souvent due à des lésions des petites artères pulmonaires, proches de celles de l'HTAPP, progressant dans les régions non occluses.

L'examen physique doit se terminer par la recherche d'un souffle thoracique en dehors de l'aire précordiale. Lorsqu'il est présent, il s'agit d'un souffle systolique ou continu de

tonalité haute, augmentant à l'inspiration, mais il n'est souvent perçu qu'au cours d'une apnée. Il correspond à un écoulement turbulent de sang dans les gros vaisseaux pulmonaires et a une grande valeur diagnostique car ce type de souffle n'a jamais été décrit dans l'HTAPP. Toutefois, la distinction entre ces deux pathologies est parfois difficile (68).

3. Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques :

La clinique est d'un apport très limité, les signes physiques étant plus liés à la maladie causale qu'à l'HTAP. Les principaux signes d'examen, tels que l'éclat de B2 au foyer pulmonaire, ou ceux de l'insuffisance ventriculaire droite sont absents ou tardifs.

Les oedèmes des membres inférieurs représentent donc un bon signe d'insuffisance cardiaque, mais ils ne sont pas spécifiques d'une part et, d'autre part, ils surviennent longtemps après l'installation de l'HTAP. Il est souhaitable de faire le diagnostic de l'HTAP à un stade plus précoce.

B. PARACLINIQUE

1. Techniques non invasives :

Les méthodes d'exploration non invasives de la Pap et de la fonction ventriculaire droite, malgré les progrès récents, n'ont pas supplanté le cathétérisme cardiaque, parce qu'elles apportent une information beaucoup moins complète et que leur précision est souvent insuffisante.

a) Echographie cardiaque : (7, 64, 70-72)

Devant une forte suspicion clinique d'hypertension pulmonaire, la confirmation, l'exploration de la sévérité de l'HTAP et la recherche d'éléments d'orientation étiologiques peuvent être apportées par les différentes techniques échocardiographiques.

Dans l'HTAPP ainsi que dans l'HTP-TEC ou l'HTP-BPCO, l'échographie cardiaque exclue des causes cardiaques d'hypertension pulmonaire, telles que les altérations de la fonction ventriculaire gauche, la valvulopathie mitrale, le myxome de l'oreillette gauche ou encore le shunt sur cardiopathie congénitale. Les signes typiques d'une hypertension pulmonaire sont une dilatation des cavités cardiaques droites, un mouvement anormal de la valve pulmonaire et une inversion de la courbure septale, avec réduction des dimensions des cavités cardiaques gauches.

Elle permet une évaluation de la morphologie et de la fonction ventriculaire droite, l'aspect et la cinétique valvulaire, une estimation de la pression systolique du ventricule droit (par la mesure de la vitesse maximale de régurgitation tricuspidienne), la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche ainsi que la recherche de shunt intra-cardiaque ou intra-pulmonaire par les techniques de contraste.

L'échocardiographie doppler est l'examen non invasif le plus sensible pour détecter une surcharge barométrique ventriculaire droite. La mesure de la vitesse de régurgitation tricuspide (V) par doppler continu et l'application de l'équation de Bernoulli modifiée ($4V^2$ = TG avec TG = gradient transtricuspide) permettent une estimation du gradient transtricuspide et de la pression systolique ventriculaire droite (PSVD) autrement dit de la Pap systolique

(PSVD = Paps = TG + Pod). Une deuxième méthode, qui n'exclue pas et peut être combinée à la précédente, est la mesure par doppler pulsé du temps d'accélération au niveau du tronc artériel pulmonaire.

L'échographie cardiaque joue également un rôle pronostique par sa corrélation aux paramètres hémodynamiques relatifs à la fonction ventriculaire droite et à la circulation pulmonaire. Ces paramètres, tels que l'élévation de la Pap ainsi que la baisse du débit cardiaque, sont associés à une diminution de la survie (71, 72). Un épanchement péricardique, fréquemment observé dans l'HTAP sévère et un temps d'accélération court sont de mauvais pronostic (72).

Une échographie cardiaque de qualité, avec une bonne corrélation aux mesures hémodynamiques initiales, permet une surveillance régulière de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement.

Cet examen (TM et bidimensionnel) est souvent de réalisation difficile chez les malades avec une BPCO, car peu échogènes du fait de la distension aérienne. Les mesures portant sur le ventricule droit (VD) et sur la valve pulmonaire sont fréquemment difficiles voire impossible. L'échocardiographie apprécie l'hypertrophie de la paroi libre du VD et l'existence d'une dilatation de la cavité ventriculaire droite.

b) <u>Autres examens non invasifs :</u>

Les autres examens non invasifs, tels que le scanner thoracique, la radiographie thoracique et l'électrocardiogramme, ne mettent en évidence des signes d'HTAP que lorsqu'elle est sévère au stade d'insuffisance ventriculaire droite.

Les méthodes isotopiques telles que la scintigraphie myocardique et la ventriculographie isotopiques ne permettent pas une mesure quantitative ou semi-quantitative de la Pap et manquent de spécificité.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet de visualiser la circulation pulmonaire proximale et distale, ainsi que les structures médiastinales. Elle donne des informations sur la fonction ventriculaire droite et le flux artériel pulmonaire (7). Elle met en évidence les embolies pulmonaires et les compressions vasculaires extrinsèques. Dans la maladie thrombo-embolique, l'IRM permet de visualiser les parois vasculaires et la lumière des vaisseaux pulmonaires. Elle détecte les embolies pulmonaires proximales, les emboles inférieure à 4 mm ne peuvent être identifiés (73). L'angiographie par résonance magnétique nucléaire (ARM) permet de visualiser l'arbre vasculaire pulmonaire dans ces trois dimensions. L'ARM a été utilisée pour cartographier la vitesse du flux sanguin des vaisseaux pulmonaires dans l'HTAPP (73).

La scintigraphie pulmonaire de perfusion est indispensable pour le diagnostic d'HTP-TEC, montrant presque toujours plusieurs amputations au moins segmentaires. Dans l'HTAP primitive, la perfusion est le plus souvent normale ou légèrement hétérogène, mais des amputations mal systématisées suspectes peuvent apparaître chez 10% des patients. Ces derniers présentent souvent une maladie veino-occlusive.

2. Techniques invasives : le cathétérisme cardiaque droit :

Compte tenu de la richesse de l'information qu'il fournit et de l'imprécision actuelle des méthodes non invasives, le cathétérisme cardiaque droit demeure la méthode de référence pour la confirmation du diagnostic d'HTAP. Il est également indispensable au suivi thérapeutique de cette affection.

a) Méthodologie :

Le cathétérisme cardiaque droit est réalisé, le patient étant à jeun et non prémédiqué. Il est pratiqué selon la méthode standard (63), à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz. La sonde est introduite par une veine basilique du bras ou par une voie jugulaire ou sous clavière, elle est ensuite poussée jusqu'à l'oreillette droite. La dénudation veineuse est actuellement remplacée par la ponction veineuse directe, avec mise en place d'un cathéter guide au travers duquel sera introduite la sonde (cathéter de Desilets-Hoffman).

La sonde peut être manœuvrée à l'intérieure des cavités cardiaques et est dirigée vers le ventricule droit puis l'artère pulmonaire et ses branches. La progression de la sonde, réalisée par des manipulations toujours douces, ne doit pas rencontrer de résistance afin d'éviter les fausses routes, les perforations vasculaires et les troubles du rythme. Elle doit être contrôlée, en surveillant l'électrocardiogramme, la courbe de pression et radiologiquement, le malade ne devant ressentir aucun symptôme.

La mise au point de cathéters de Swan-Ganz a amélioré de façon sensible la sécurité de cet examen. Ces cathéters, souples, atraumatiques, progressent à l'intérieur des cavités cardiaques en suivant le flux sanguin à « l'aveugle ». Leur progression est facilitée par des manœuvres d'inspiration et surtout par l'adjonction d'un ballonnet gonflable à l'extrémité distale du cathéter, dont le gonflement à minima évite les fausses routes.

b) <u>Mesures :</u>

Les pressions recueillies au niveau d'un manomètre externe sont : la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm), la Pap occluse (par gonflement du ballonnet dans l'artère pulmonaire reflet de la pression auriculaire gauche), la pression auriculaire droite (POD ou Pra) et la Pap systolique et diastolique (Paps et Papd) (tableau 1).

	Limites de la normale
Q (l/min)	4-8,3
IC (l/min/m^2)	2,6-4,5
FC (bat/min)	40-100
Pap (mmHg)	8-20
Papo (mmHg)	5-14
Pod (mmHg)	2-9
Pas (mmHg)	66-110
RVP (dynes.s^{-1}.cm^{-5})	40-200

Tableau 1: données du cathétérisme cardiaque droit chez l'adulte jeune au repos et en décubitus dorsal. (7)

Abréviations : Q : débit sanguin pulmonaire ; IC : index cardiaque (Q/surface corporelle en ^{m2}) ; FC : fréquence cardiaque ; Pap : pression artérielle pulmonaire ; Papo : Pap occluse ; Pod = pression auriculaire droite ; Pas : pression artérielle systémique ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire.

Le cathétérisme permet également de pratiquer un prélèvement de sang veineux mêlé (pour la mesure de la PO_2 et de la SvO_2) et de faire la mesure du débit cardiaque par thermodilution (Q). La mesure du débit cardiaque et de la pression artérielle pulmonaire permet de calculer les résistance vasculaire pulmonaire

(RVP) : $RVP = \frac{(Papm-Papo) \times 80}{Q}$ (dynes/s/cm^5).

c) Facteurs pronostiques :

Les mesures de la Pap, de la Pra, du débit cardiaque et de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé sont utiles à l'établissement du pronostic. La probabilité de survie P(t) à 1, 2 et 3 ans après l'exploration hémodynamique initiale, peut être estimée par la formule suivante (71): $P(t) = \{H(t)\}^{A(x,y,z)}$ avec $H(t) = \{0,88 - 0,14t + 0,01t^2\}$, t = années, x = Papm (mm Hg), y = Pra (mm Hg) et z = index cardiaque = Q / surface corporelle (l/min/m^2). Ces facteurs pronostiques ont été étudiés dans l'HTAPP uniquement (72).

d) Réponse aux vasodilatateurs :

Un test de réversibilité de l'HTAP est réalisé systématiquement au cours du cathétérisme cardiaque droit. Le vasodilatateur utilisé est le monoxyde d'azote, vasodilatateur pulmonaire sélectif avec une demi-vie courte. Les critères d'efficacité d'un vasodilatateur diffèrent selon les auteurs. On considère comme répondeur, une diminution des RVP et de la Pap d'au moins 20%. Les vasodilatateurs les plus étudiés et utilisés dans l'HTAPP sont les inhibiteurs calciques, la prostacycline et ses dérivés.

VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Toute discussion concernant l'histoire naturelle et l'espérance de vie des patients atteints d'HTAP, doit tenir compte de l'histoire clinique et des caractéristiques hémodynamiques. Toutefois, l'évolution naturelle se fait à terme, quelque soit la cause de l'hypertension pulmonaire (sauf dans les BPCO), vers l'insuffisance ventriculaire droite puis le décès.

A. HTAPP et HTP-TEC

L'incidence de l'HTAPP est de 2 / million d'habitants et de 6 / million avec les formes associées. La survie actuarielle des patients non transplantés, rapportée dans des séries constituées avant les progrès thérapeutiques les plus récents, est de 68-77% à 1 an, 52-58% à 2 ans, 40-56% à 3 ans, 30-43% à 4 ans et 22-38% à 5 ans. Les causes les plus fréquentes de décès sont l'insuffisance ventriculaire droite (63%), la pneumonie (7%) et la mort subite (7%).

Des progrès thérapeutiques récents ont été faits ces dernières années, avec les traitements dérivés de la prostacycline et les anticoagulants, en terme de qualité de vie et de survie. Toutefois, le pronostic vital reste mauvais avec une mortalité de 50% à 5 ans (8) et une survie médiane après diagnostic de 2,8 ans en l'absence de traitement (34).

La survie est inversement proportionnelle à la gravité hémodynamique de l'HTAP: la survie médiane est de 48 mois pour une Papm < 55 mmHg et de 12 mois pour une Papm > 85 mmHg. Une réponse favorable au test de vasodilatation aiguë est associée à une meilleure survie à 2 ans : cette dernière est de 62% pour une diminution des RVP de plus de 50% et est de 38% pour une diminution de moins de 20% (7, 74).

La survie médiane est inversement corrélée à l'importance de la dyspnée quantifiée par la classification de la New York Heart Association (NYHA) : elle est de 59 mois pour les patients avec une dyspnée de stade I et II, 32 mois pour ceux avec une dyspnée de stade III et de 6 mois pour une dyspnée de stade IV.

La survie est également corrélée directement à la Pod et inversement au débit cardiaque et à la saturation en oxygène du sang veineux mêlé.

L'anticoagulation double la survie à 3ans (75). La survie dans une série de 17 patients répondant favorablement à un traitement par inhibiteurs calciques est de 94% à 5 ans (76). La survie à 5 ans des patients avec une dyspnée de classe III et IV de la NYHA, traités par perfusion continue de prostacycline, est de 54% contre 27% chez des contrôles historiques de même gravité (7, 74).

Les HTAP secondaires à une maladie thrombo-embolique ont un pronostic comparable à celui des HTAPP.

B. HTAP DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

L'évolution clinique de l'HTAP ne peut être dissociée de celle de l'affection causale et le cours de la maladie varie en fonction de l'étiologie.

L'HTAP secondaire à une BPCO a fait l'objet de plusieurs études, montrant que l'évolution de cette HTAP est lente et que la Pap reste stable sur des périodes allant de 2 à 5 ans. La variation annuelle moyenne de la Pap dans ces études est de + 0,5 à 0,6 mmHg (77). Les études (63, 77) montrent que les malades avec une BPCO, dont l'hypoxémie s'accentue progressivement au cours de l'évolution, risquent de voir apparaître ou s'aggraver une HTAP (77). L'existence même de l'HTAP dans les BPCO et son niveau ont une signification pronostique péjorative. L'HTAP dans les BPCO aboutit, avec un délai variable, à l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite qui devient permanente en fin d'évolution.

Weitzenblum et coll. en 1981 ont observé un taux de survie de 72% à 4 ans chez les malades BPCO sans HTAP et de 49% chez les malades BPCO avec une HTAP. Les taux de survie à 7 ans sont respectivement 55 et 29% avec une différence significative (78). Le taux de survie à 5 ans est de 0% quand l'HTAP est supérieure à 50 mmHg, 30% quand elle est comprise entre 30 et 50 mmHg et 50% quand elle est entre 20 et 30 mmHg.

L'oxygénothérapie améliore l'espérance de vie des patients atteints d'une HTAP secondaire à une BPCO avec une hypoxémie marquée. Le taux de survie à 5 ans des patients non traités par une oxygénothérapie, n'atteint pas 50% et il est encore plus bas lorsque l'HTAP dépasse 30 mmHg. Cooper et coll. en 1987 ont relevé un taux de survie à 5 ans de 62% dans une série de malades BPCO sévères avec une Pap initiale de 28 ± 10 mmHg (78, 79).

VII. TRAITEMENT

L'HTAP reste à l'heure actuelle une affection incurable, en dehors de celle traitée par transplantation pulmonaire. D'importants progrès thérapeutiques ont été accomplis ces dernières années, permettant une prolongation de la survie médiane et une amélioration de la qualité de vie des patients.

A. TRAITEMENT DE L'HTAPP

1. Mesures générales :

Il convient d'éviter les agressions susceptibles d'aggraver l'HTAPP voire entraîner la mort, telles que l'effort et toute manœuvre invasive (anesthésie générale, cathétérisme cardiaque ou biopsie pulmonaire). La grossesse et l'accouchement peuvent conduire au décès de la mère et de l'enfant. Il est donc nécessaire une contraception orale hormonale ou mécanique. Des études récentes ne mettent pas en évidence d'effet aggravant ou favorisant de la contraception hormonale.

L'altitude peut décompenser une HTAP en raison d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique surajoutée ou provoquer un œdème pulmonaire.

2. Anticoagulation :

Deux études (75, 76) ont montré l'intérêt de la prescription d'une anticoagulation efficace dans l'HTAPP, d'autant plus qu'il existe des phénomènes de thrombose *in situ*, une défaillance cardiaque droite et une sédentarité. Une étude rétrospective réalisée à la Mayo clinic a montré que l'anticoagulation était associée à une augmentation de survie à 3 ans de 21 à 49% (75). Ceci est confirmé, par une étude prospective, chez des patients ne répondant pas à un traitement par inhibiteurs calciques, avec une amélioration de la survie sous anticoagulation de 31 à 47% à 3 ans (76).

La prescription des AVK est recommandée avec un INR (International normalized ratio) entre 1,5 et 2,5. Le traitement par héparine de bas poids moléculaire n'a pas été évalué.

3. Vasodilatateurs :

Aucune caractéristique clinique ou hémodynamique ne permet de prédire la réponse hémodynamique aiguë à l'administration d'un vasodilatateur. La réponse à un test de vasodilatation aiguë permet d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement vasodilatateur oral par inhibiteurs calciques. L'oxyde nitrique inhalé est un puissant vasodilatateur pulmonaire, de courte durée d'action et le plus spécifique, par rapport à la prostacycline intraveineuse et l'adénosine intraveineuse (7).

Les réponses vasculaires pulmonaires à l'administration de prostacycline et d'oxyde nitrique sont similaires. Le critère généralement retenu pour un test de réversibilité, est une diminution de la Pap et des RVP de 20%, tout en tenant compte d'une importante variabilité hémodynamique spontanée de l'ordre de 20 à 25%.

Les patients qui présentent une diminution significative de la Pap et des RVP lors de ce test aigu (10 à 30% des cas), peuvent bénéficier d'un traitement au long cours par des inhibiteurs calciques tels que la nifédipine ou le diltiazem par voie orale. Les doses de calcium bloqueurs sont ajustées en fonction de la réponse aiguë monitorée au cours du cathétérisme cardiaque droit, puis en fonction de la réponse clinique et échocardiographique.

En l'absence de réversibilité, ce traitement est formellement contre-indiqué à cause du risque d'hypotension systémique potentiellement fatal. Les autres effets secondaires des inhibiteurs calciques dans l'HTAPP sont des oedèmes et une hypoxémie (76).

L'observation de Rubin et al. en 1982 (80) que la prostacycline est un vasodilatateur pulmonaire efficace chez la majorité des patients atteints d'HTAPP, est à la base d'un traitement au long cours par perfusion continue, administrée à l'aide d'une pompe ou d'un pousse seringue portables. La prostacycline a également des propriétés antithrombotiques et d'inhibition du remodelage vasculaire. Plusieurs études ont permis d'établir que ce traitement améliore l'hémodynamique pulmonaire, la qualité de vie, la tolérance à l'effort et la survie chez les patients avec une dyspnée de stade III ou IV de la NYHA (81). Les effets cliniques et

hémodynamiques à long terme ne sont pas dépendants de la réponse aiguë à l'oxyde nitrique ou à la prostacycline elle-même (7, 82).

Les effets secondaires da la prostacycline intraveineuse sont habituellement modérés : éruptions cutanées, douleur à la mâchoire, douleurs articulaires, nausées et diarrhées. Des complications plus sérieuses sont liées au système de la pompe avec des surdosages et des sous-dosages. Le cathéter peut être également source d'infection.

Ce traitement très coûteux permet généralement de surseoir à l'indication de la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire avec des résultats de survie supérieur à 5 ans (83).

Un traitement alternatif à la prostacycline, repose sur les analogues structuraux synthétiques stables de la prostacycline. Ils sont au nombre de 3, avec une efficacité comparable à celle de la prostacycline en perfusion continue : Uniprost ou UT-15, Iloprost et Béraprost (84).

L'Uniprost ou UT-15 peut être administré à température ambiante dans une solution physiologique permettant son utilisation par voie sous-cutanée.

L'Iloprost est administré actuellement par aérosolthérapie. Le Béraprost est un analogue oral de la prostacycline.

Le Bosentan est un antagoniste oral des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline1. Il est proposé chez les patients non répondeurs au test de réversibilité par le monoxyde nitrique et est encore à l'étude dans l'HTAPP. Il ne semble pas être un vasodilatateur sélectif aux doses utilisées dans ces études.

4. Transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire :

Ce traitement est un traitement possible de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Le taux de survie après les deux techniques est similaire, de l'ordre de 45% à 5 ans.

La limitation des dons d'organes et la longueur d'inscription sur une liste d'attente rendent la transplantation pulmonaire plus attractive que celle du cœur et des poumons réunis.

L'altération même la plus extrême de l'insuffisance ventriculaire droite est réversible après transplantation cardio-pulmonaire non compliquée.

La mortalité après ce traitement est plus élevée dans l'HTAPP que dans d'autres indications. La bronchiolite oblitérante reste une complication redoutable dans 35 à 50% des cas. Aucune récidive d'HTAP après transplantation n'a été décrite à l'heure actuelle.

Les indications et les contre-indications de ce traitement font l'objet de recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), rédigées grâce à la synthèse des différentes études rétrospectives publiées et à l'expérience des équipes cumulée au fil des ans (85).

5. Septostomie auriculaire :

L'insuffisance ventriculaire droite et les syncopes récurrentes sont associées à un mauvais pronostic à court terme. De nombreuses observations cliniques et expérimentales ont suggéré que la communication interauriculaire pourrait avoir un effet bénéfique dans l'HTAP sévère, le but étant de diminuer la pression ventriculaire droite et d'augmenter le débit cardiaque, afin d'améliorer le transport de l'oxygène. Cette condition est observée chez les patients avec une HTAPP associée à la persistance d'un foramen oval perméable tel que le syndrome d'Eisenmenger. Chez ces patients, les poussées d'insuffisance cardiaque sont moins fréquentes et la survie est plus longue que dans les autres HTAPP. Des effets hémodynamiques même transitoires ont été décrits chez un petit nombre de patients. Mais l'expérience avec cette procédure reste actuellement limitée (7, 86).

6. oxygénothérapie et autres traitements :

L'oxygénothérapie contrôlée à bas débit, améliore la qualité de vie et réduit la mortalité de l'HTAP secondaire à une insuffisance respiratoire chronique. Elle améliore l'hypoxémie sauf si cette dernière est due à un shunt. Elle permet d'éviter aussi une aggravation de la Pap par vasoconstriction hypoxique.

Il n'y a pas d'étude démontrant une amélioration clinique et/ou hémodynamique sous oxygénothérapie au long cours dans l'HTAPP. Le traitement diurétique et digitalique est un traitement non spécifique de l'insuffisance ventriculaire droite.

B. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBO-EMBOLIQUE CHRONIQUE

Jusqu'aux années 1970, le seul traitement proposé aux patients atteints d'HTAP thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) était médical, reposant sur une anticoagulation efficace associée, quand cela était nécessaire, à une oxygénothérapie et des diurétiques. L'espérance de vie était médiocre de l'ordre de 30% à 5 ans.

Le traitement vasodilatateur n'apporte aucun bénéfice à ces patients (62). Cependant, la prostacycline mérite d'être évaluée chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical. La prostacycline en théorie, par son effet antiagrégant plaquettaire, plus que son effet vasodilatateur, devrait freiner la progression des lésions artérielles pulmonaires des régions non occluses qui sont responsables de l'aggravation clinique (62, 68).

Dès les années 1970, Moser et coll. ont proposé une thrombo-endartériectomie aux patients souffrant d'HTP-TEC (62). Ils en ont déterminé les indications précises ainsi que la technique chirurgicale actuellement utilisée, décrite initialement par Hurwitt et coll. en 1958. Les critères nécessaires avant d'envisager ce traitement sont :

1/ dyspnée invalidante.

2/ HTAP avec RVP > 300 dynes.s^{-1}.cm^{-5}.

2/ accessibilité des thrombi d'un point de vue chirurgical.

3/ absence de co-morbidité importante non accessible à un traitement.

Ceci a permis de baisser le taux de décès per et post-opératoire à 5,4% pour les 222 patients opérés entre 1991 et 1993. Les causes de mortalité et de morbidité post-opératoires, en dehors des complications commune à toute chirurgie cardiaque, sont la persistance d'une HTAP sévère responsable d'une insuffisance cardiaque droite, la survenue d'œdème de reperfusion dans les territoires opérés et le vol vasculaire pulmonaire aux dépends des territoires non opérés vers les territoires opérés. Ces complications surviennent chez une minorité de patients. Alors que chez la majorité d'entre eux, on constate une franche amélioration de l'hémodynamique pulmonaire. L'HTAP évolue vers l'insuffisance cardiaque droite chez moins de 5% des patients. La poursuite du traitement par anti-vitamines K est indispensable après l'endartériectomie.

Les patients ne pouvant bénéficier de ce traitement, pourront être proposés pour une transplantation cardiaque. Malheureusement, chez les autres patients, seul le traitement médical est possible, avec un pronostic vital sévère.

C. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Le traitement proprement dit de cette HTAP est représenté par l'oxygénothérapie de longue durée. L'oxygénothérapie contrôlée à bas débit, améliore la qualité de vie et réduit la mortalité de l'hypertension pulmonaire (HTP) secondaire à une insuffisance respiratoire chronique. La place des vasodilatateurs dans le traitement de l'HTP des affections respiratoires chroniques est pour le moment non établie (87).

L'oxygénothérapie de longue durée (OLD) est le traitement le plus logique de l'HTAP des affections respiratoires chroniques. Elle permet de stabiliser et parfois, d'améliorer l'évolution de l'HTAP. Cependant, une normalisation de la Pap n'est presque jamais obtenue. Les résultats hémodynamiques sont d'autant meilleurs que la durée quotidienne du traitement est plus longue. Une amélioration de la Pap est généralement observée avec une durée

d'oxygénothérapie quotidienne d'au moins 16 à 18 heures par jour. A l'inverse, on observe chez les malades BPCO, une élévation significative de la Pap après un arrêt de l'oxygénothérapie de 2 à 3 heures.

La question de la réversibilité potentielle des altérations vasculaires pulmonaires sous OLD continue à susciter des controverses.

DEUXIEME PARTIE

I. BUT DE L'ETUDE :

Le but de l'étude est d'étudier les troubles de l'hémostase dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) ou à une affection respiratoire chronique (HTP-BPCO), puis de rechercher une corrélation entre ces résultats et les données hémodynamiques des patients. Ensuite, nous suivrons l'évolution de ces données entre deux cathétérismes cardiaques.

II. MATERIELS ET METHODES :

A. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective incluant des patients atteints d'HTAP diagnostiquée dans le service des « Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire » au Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, lors d'un cathétérisme cardiaque droit, suivis entre juillet 1998 et avril 2002. Cette étude est réalisée après en avoir informé les patients et obtenu leurs consentements éclairés (formulaire écrit et signé).

B. Patients:

Il s'agit de patients atteints d'HTAP et répartis en 3 groupes, représentant les principales étiologies d'HTAP :

1) 1er groupe : HTAPP et HTAP associée à un facteur favorisant: le diagnostic d'HTAPP a été porté après avoir éliminé les autres causes d'HTAP, notamment une maladie thrombo-embolique et une affection respiratoire chronique. Ce groupe comporte également les patients souffrant d'HTAP associée à un facteur favorisant (prise d'anorexigènes, sclérodermie, hypertension portale et cardiopathie congénitale) et souffrant d'HTAP associée à une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP).

2) 2ème groupe : HTP-TEC : le diagnostic d'embolie pulmonaire a été porté après réalisation d'un angioscanner thoracique et d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation / perfusion.

3) 3ème groupe : HTP-BPCO : le diagnostic a été retenu sur l'histoire clinique, les explorations fonctionnelles respiratoires, la gazométrie artérielle ainsi que l'imagerie thoracique.

C. Méthodes :

Le diagnostic a été orienté par l'histoire clinique et l'examen physique du patient. Un certain nombre d'informations ont été colligées. Le diagnostic d'HTAP a été confirmé après réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit.

1) Clinique :

Au moment du diagnostic, nous avons recueilli pour chaque patient : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'histoire clinique, les antécédents, le traitement, la dyspnée selon la classification NYHA (New York Heart Association), l'existence ou non de douleurs thoraciques, de lipothymie ou de syncope.

Nous avons également recherché l'existence de signes d'insuffisance ventriculaire droite tels que les oedèmes des membres inférieurs, une hépatomégalie, une hépatalgie, un reflux hépato-jugulaire, une tachycardie et un galop droit. Un seul de ces signes cliniques a été considéré comme suffisant pour porter le diagnostic d'insuffisance cardiaque droite.

2) Test de marche :

Cette épreuve dure 6 minutes. Nous utilisons un oxymètre de pouls et si nécessaire un capteur d'oreille. Le patient porte des vêtements et des chaussures adaptées (vêtements non serrés et chaussures de sport). Il est entraîné au moins une fois à ce test avant de prendre en compte les résultats. Le délai minimum entre le test « blanc » et le test pris en compte est de deux heures. Ce test est répété dans les mêmes conditions pour un patient donné (débit d'oxygène, plage horaire et délai après traitement).

La saturation transcutanée en oxygène (SpO2) et la fréquence cardiaque (FC) de départ sont relevées après 3 minutes de repos avant le début du test, 3 minutes pendant lesquelles les explications (dyspnée selon l'échelle de Borg) et les consignes sont données au patient.

Le patient marche ensuite régulièrement sans interruption (sauf cas de force majeure) en couvrant la plus grande distance possible pendant 6 minutes. Le patient ne doit ni parler, ni regarder l'heure.

Une fois le test débuté, l'opérateur ne parle que pour informer le patient que 2, 4 et 6 minutes se sont écoulées, relevant la saturation en oxygène ainsi que la fréquence cardiaque toutes les 2 minutes. Le patient s'arrête à la 6ème minute et note le score d'essoufflement selon l'échelle de Borg, allant de zéro point en l'absence d'essoufflement à 10 points pour un essoufflement maximal. La distance parcourue et le nombre d'arrêt, s'il y a lieu, ainsi que la cause sont relevés.

3) Gazométrie artérielle :

Le prélèvement des gaz du sang artériel est fait, au repos, en position assise, en prélevant au moins 1 ml de sang au niveau de l'artère radiale. Le prélèvement est ensuite analysé par l'appareil « Radiometer Copenhagen ABL 520 ». On obtient la pression artérielle en oxygène ou PaO2, la pression artérielle en gaz carbonique ou PaCO2, toute les 2 exprimées en mm de mercure (mmHg) ainsi que le pH.

4) Explorations fonctionnelles respiratoires :

La spirométrie et la pléthysmographie sont faites par l'intermédiaire de l'appareil « Jaeger Master Screen Body ». On obtient :

- Le volume expiratoire maximal en une seconde : VEMS (exprimé en litres et pourcentage de la valeur théorique)
- La capacité vitale forcée : CVF (exprimé en litres et pourcentage de la valeur théorique)
- Le volume correspondant à 50% de la capacité vitale : DEM50 (exprimé en litres et pourcentage de la valeur théorique)
- Le rapport de Tiffeneau : VEMS/CVF (exprimé en pourcentage)

- Le volume résiduel : VR (exprimé en litres et pourcentage de la valeur théorique)
- La capacité pulmonaire totale : CPT (litres et pourcentage de la valeur théorique)
- Le rapport VR/CPT (exprimé en pourcentage)

Ces variables varient en fonction du sexe, du poids et la taille du patient.

La capacité de diffusion alvéolo-capillaire (DLCO) est mesurée par la méthode dite en apnée, utilisant un mélange de monoxyde de carbone (CO) et d'hélium (He) dans de l'air. Le résultat est rapporté au volume alvéolaire (VA) ventilé au cours de l'épreuve. On obtient le rapport DLCO/VA qui représente la diffusion dans les zones ventilées, ne dépendant que de l'âge et du taux d'hémoglobine et exprimé en ml/min/mmHg/l ou en pourcentage de la valeur théorique.

5) Radiologie :

Tous les patients ont eu une radiographie thoracique, d'un angioscanner spiralé thoracique, d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion ainsi qu'une échographie cardiaque, à but étiologique et de retentissement de l'HTAP.

6) Cathétérisme cardiaque droit :

Le cathétérisme cardiaque droit est fait après avoir obtenu le consentement écrit et signé du patient. Il est réalisé en décubitus dorsal, sous anesthésie locale, par introduction d'une sonde de Swan-Ganz à thermodilution, comme nous l'avons décrit précédemment. Nous surveillons l'électrocardiogramme (patient scopé), la saturation transcutanée en oxygène par un oxymètre de pouls et les courbes de pression.

Le débit cardiaque est obtenu par thermodilution, en faisant la moyenne d'au moins 3 mesures successives.

Les mesures recueillies au repos sont les suivantes :

- L'index cardiaque : IC ($l/min/m^2$)
- La pression artérielle pulmonaire moyenne : Papm (mmHg)
- La pression capillaire pulmonaire : Papo (mmHg)
- La pression auriculaire droite : Pod (mmHg)

- Les résistances vasculaires pulmonaires : RVP (dynes.s^{-1}.cm^{-5})
- La saturation en oxygène du sang veineux mêlé : SvO_2 (%)
- La fréquence cardiaque : FC (bpm)
- La pression au niveau de l'artère humérale : Pah (mmHg)

L'évolution clinique a fait réaliser chez certains patients plusieurs cathétérismes cardiaques droits. Nous avons retenu le 1er cathétérisme pour tous les patients inclus dans l'étude. Pour les patients qui ont eu 2 cathétérismes ou plus, nous avons étudié les paramètres hémodynamiques relevés et l'hématologie biologique au cours du cathétérisme réalisé 1 à 2 ans en moyenne après le premier.

7) Paramètres biologiques :

A la fin du cathétérisme cardiaque droit, lors du dernier prélèvement de sang veineux mêlé, nous avons prélevé 10 ml de sang veineux mêlé supplémentaire pour étude de l'hémostase.

Un hémogramme, un dosage du temps de céphaline activé (TCA), du temps de Quick (TQ) et une fibrinogénémie sont réalisés. Nous avons également dosé le facteur Von Willebrand ou vWF, l'activateur tissulaire du plasminogène ou tpA, la thrombomoduline ou TM, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ou TFPI et nous avons étudié le potentiel endogène de génération de thrombine ou thrombinographie, dont les modalités sont détaillées ci-dessous.

Dosage du facteur vWF :

Le dosage antigénique du facteur vWF est fait par méthode immuno-turbimétrique sur les appareils de la ligne STA® (DIAGNOSTICA STAGO). On obtient la concentration de l'Ag-vWF avec une valeur normale de 50-160%.

Dosage du TFPI, de la TM et du tPA :

Leur dosage est immuno-enzymatique ou méthode ELISA (DIAGNOSTICA STAGO). On obtient les concentrations normales suivantes :

- TFPI : 10±4,8 ng/ml.
- TM : 0-200 ng/ml.
- tPA : 1-12 ng/ml.

Thrombinographie :

La thrombinographie ou la courbe de génération et d'inhibition de thrombine a été mise au point par le groupe néerlandais dirigé par Hemker en 1989. Elle donne une mesure du potentiel endogène de thrombine (Endogenous Thrombin Potential ou ETP) c'est-à-dire la quantité de travail enzymatique que la thrombine, enzyme clef de la coagulation, est capable d'accomplir pendant sa vie. Cette quantité représente l'aire sous la courbe de génération de thrombine.

Le prélèvement de sang est fait sur un tube citraté. Il est ensuite centrifugé 2 x 10 min à 2500g puis 30min à 13000g pour éliminer toutes microvésicules cellulaires. On obtient un plasma pauvre en plaquettes (PPP).

L'étude cinétique de la génération de thrombine est déclenchée par l'addition au PPP d'un mélange contenant de faibles concentrations de facteur tissulaire humain recombinant à 0,5pmol/l, en présence ou absence de protéine C activée ou de thrombomoduline exogène. Les concentrations en facteur tissulaire utilisées sont suffisantes pour intégrer la boucle de Josso qui, dans les conditions physiologiques, entraîne un accroissement explosif de la génération de thrombine, par activation du facteur IX par le facteur VII activé (VIIa) (figure 8).

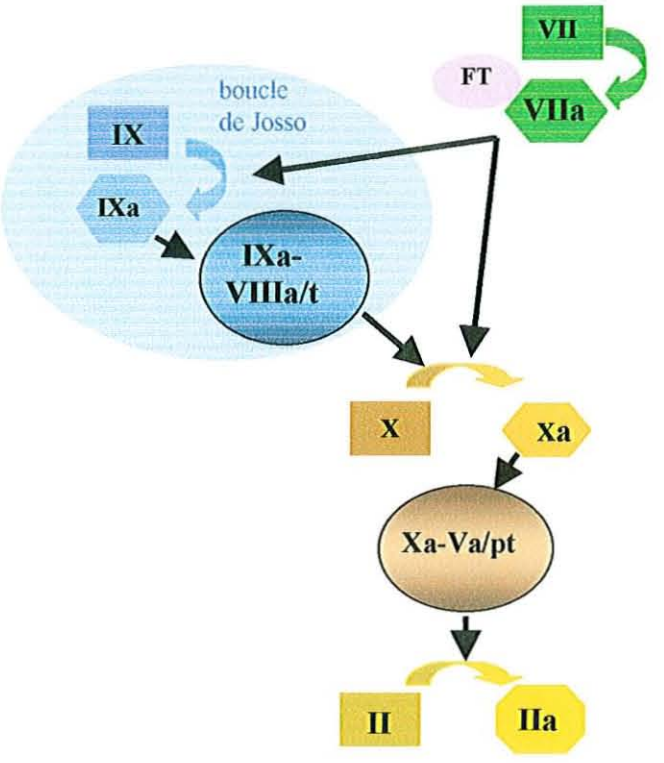


Figure 8 : boucle de Josso.

Abréviations : FT = facteur tissulaire, II, V, VII, VIII, IX et X = facteurs de la coagulation, « a » désigne le facteur de la coagulation activé, t = complexe ténase formé par le facteur IXa et le facteur VIIIa comme cofacteur, pt = complexe prothrombinase formé par le facteur Xa et le facteur Va.

La méthode utilise un substrat fluorigène qui, lorsqu'il est clivé par la thrombine générée, donne un produit fluorescent. La thrombinographie est une mesure de fluorescence en fonction du temps. Les phospholipides nécessaires à la coagulation sont apportés par des vésicules, constituées d'un mélange de phosphatidyl-choline, phosphatidyl-sérine et phosphatidyl-éthanolamine dans un rapport 60 :20 :20 mol.%.

La solution reste 5 minutes à 37°C puis elle est agitée 10 secondes à 1200 rpm. La lecture cinétique est faite à 37°C par l'appareil Fluoroskan Ascent (Labsystems, excitation 390nm, émission 460nm). On obtient ainsi la courbe suivante (figure 9):

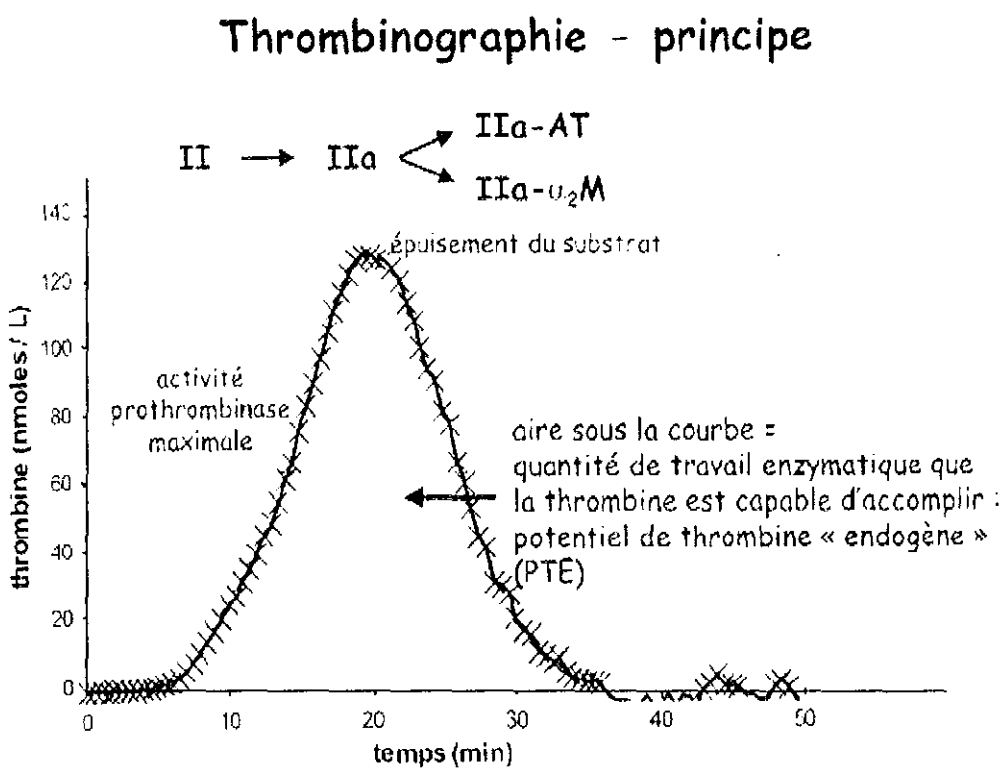


Figure 9 : Représentation schématique d'un thrombinogramme normal.

Abréviations: AT = antithrombine; α2M = alpha2-Macroglobuline.

L'activité pro-thrombinase est maximale, entraînant une génération « explosive » de la thrombine correspondant à la pente ascendante, arrivant à un pic où la pro-thrombine utilisée est épuisée.

La phase initiale (ou temps initial exprimé en minute ou min) peut être plus ou moins longue en fonction de l'anticoagulant ajouté. En effet, en présence de la protéine C activée exogène, ce temps est allongé, par contre, en présence de la thrombomoduline, ce temps n'est pas modifié. Il correspond au temps nécessaire pour activer la protéine C par la thrombomoduline en présence de la protéine S. La pente descendante correspond à la phase d'inhibition de la thrombine formée, principalement sous l'action inhibitrice de l'antithrombine.

L'activité anti-coagulante de la protéine C activée exogène est démontrée par l'allongement de la phase initiale (temps de latence) et la diminution de la génération de thrombine, représentée par la diminution de l'aire sous la courbe (figure 10).

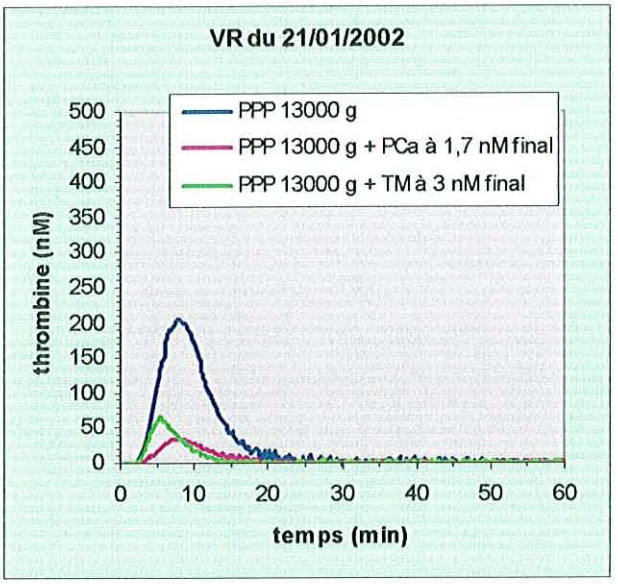


Figure 10 : Thrombinographie chez un sujet normal.

Les valeurs normales varient entre 700 et 2000 nM.min (nmoles.minutes) en raison d'une grande variabilité interindividuelle des thrombinogrammes comme le montre la figure suivante (figure 11):

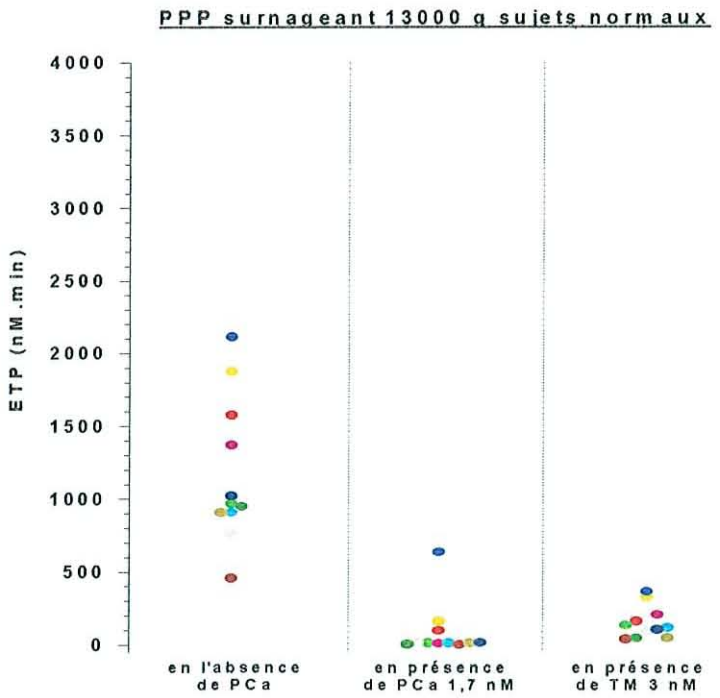


Figure 11 : Variabilité interindividuelle des thrombinogrammes ; ETP en présence de PCa et de TM. Abréviations : ETP = endogenous thrombin potential, PCa = protéine C activée, TM = thrombomoduline.

Le potentiel endogène de génération de thrombine, est affecté par un traitement anticoagulant oral antagoniste de la vitamine K (AVK), qui diminue la génération de thrombine. Il est également influencé par une héparinothérapie augmentant l'activité de l'antithrombine. L'effet des anticoagulants sur le thrombinogramme n'est pas connu.

Dans notre étude, nous avons choisi d'étudier la thrombinographie chez les patients sans traitement anticoagulant (AVK ou héparine), à la recherche d'un état d'hypercoagulabilité dans l'HTAP.

C. Analyse statistique :

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne +/- erreur standard. Les comparaisons entre les groupes, ainsi qu'entre les variables biologiques et hémodynamiques, sont faites en utilisant un test ANOVA, avec comme limite significative $p<0,05$.

III. RESULTATS :

A. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires :

1) Patients :

43 patients ont été inclus dans cette étude et répartis en 3 groupes :

☞ **Groupe 1**: (tableau 2)

Il s'agit de 25 patients porteurs d'une HTAP primitive dont 15 femmes et 10 hommes. L'HATP est associée à une hypertension portale (HTport) dans 3 cas, à une maladie de système (1 lupus, 1 sclérodermie, 1 CREST syndrome, 1 lupus associé à une sclérodermie) 4 fois, à la prise d'anorexigènes 4 fois, à une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) 3 fois et à une cardiopathie congénitale 3 fois (1 persistance du canal artériel, 1 syndrome d'Eisenmeyer et 1 communication atrio-ventriculaire). Huit patients ont une HTAPP.

Tableau 2 : HTAPP et HTAP associée à un facteur favorisant.

HTAP	primitive	+ HTport	+ Mal syst	+ anorex	+ MVOP	+ Cong
n	8	3	4	4	3	3
Total	25					

Abréviations : HTAP = hypertension artérielle pulmonaire, HTport = hypertension portale, Mal syst = maladie de système, anorex = anorexigène, MVOP = maladie veino-oclusive pulmonaire, cong = cardiopathie congénitale, « + » = HTAP associée à un facteur favorisant, n = nombre de patients.

L'âge moyen au moment du cathétérisme est de 49,4 ± 3,7 ans. Au moment du diagnostic, 12 patients étaient sous antivitamine K (AVK), 6 sous O2, 3 sous digoxine, 3 sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), 1 sous aspirine et 1 sous βbloquants. Ces traitements sont indiqués pour une hypertension artérielle systémique (HTA), des troubles du rythme cardiaques de type ACFA, ou un angor. Trois patients suivis pour une HTAP et traités par FLOLAN ont été inclus dans l'étude pour étude de l'hémostase et font partie de ce groupe (tableau 3).

Tableau 3 : traitement au cours du 1er cathétérisme dans le groupe 1 :

Traitement	AVK	O2	FLOLAN	Digoxine	IEC	βbloq	Aspirine
n	12	6	3	3	3	1	1

Abréviations : AVK = antivitamine K, O2 = oxygène, IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, βbloq = βbloquants, n = nombre de patients.

L'évolution clinique a fait réaliser un deuxième cathétérisme cardiaque droit chez 10 patients présentant une HTAPP et/ou une HTAP associée à un facteur favorisant. Au cours de ce deuxième cathétérisme, tous les patients étaient sous anti-vitamine K, 2 sous O2, 4 étaient sous FLOLAN, 1 sous aérosol d'ILOPROST, 4 sous BERAPROST, 1 sous inhibiteurs calciques, 8 sous diurétiques et 4 sous digoxine (tableau 4).

Tableau 4 : traitement au cours du 2ème cathétérisme dans la groupe 1.

Traitement	AVK	O2	FLOLAN	ILOPROST	BERAPROST	Diurét	Ca-	Digoxine
n	25	2	4	1	4	8	1	4

Abréviations : AVK = antivitamine K, O2 = oxygène, diurét = diurétique, Ca- = inhibiteur calcique, n = nombre de patients.

☞ **Groupe 2:**

7 patients sont atteints d'une HTAP secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique dont 6 femmes et 1 homme. L'âge moyen au moment du diagnostic par cathétérisme cardiaque droit est de 55,9 ± 3 ans.

Au cours du premier cathétérisme, tous les patients étaient sous traitement anticoagulant, 6 sous AVK, 1 sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), 2 sous inhibiteurs calciques et 5 sous diurétiques. Ces traitements sont indiqués pour une HTA ou une insuffisance ventriculaire droite secondaire à l'HTAP (tableau 5).

Tableau 5 : traitement au cours du 1er cathétérisme dans le groupe 2.

Traitement	AVK	HBPM	Ca-	Diurétiques
n	6	1	2	5

Abréviations : AVK = antivitamine K, HBPM = héparine de bas poids moléculaire, Ca- = inhibiteur calcique, n = nombre de patients.

Un deuxième catheterisme a été réalisé chez 2 patients, les 2 sont traités par AVK et diurétiques et l'un d'entre eux est en plus sous inhibiteurs calciques.

☞ **Groupe 3:**

Il s'agit de 11 patients porteurs d'une HTP secondaire à une affection respiratoire chronique. 6 patients souffrent d'une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une bronchopneumopathie chronique (IRC) obstructive (IRCO/BPCO) post-tabagique, associée dans 3 cas à un emphysème, un patient est atteint d'une IRC secondaire à des dilatations des bronches (DDB), 1 d'une IRC sur une fibrose pulmonaire, 2 d'un emphysème sans IRC et 1 d'une BPCO sans IRC.

Dans ce groupe, 2 patients présentaient un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) associée dans un cas à une asbestose et une hypertension portale. Un autre patient présente en plus d'une IRCO/BPCO, une cardiomyopathie dilatée.

L'âge moyen au moment du diagnostic de l'HTP par KT droit est de 55,9 ± 3,9 ans. Six patients reçoivent une oxygénothérapie de longue durée (OLD), 2 patients ont un traitement par inhibiteurs calciques, 6 par diurétiques, 2 par digoxine, 2 par IEC, 3 par aspirine et 1 par AVK (tableau 6). Ces traitements sont indiqués pour une HTA ou une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque gauche. L'évolution clinique a conduit à la réalisation d'un second cathétérisme, 23 mois après le premier, chez un seul patient, traité par AVK, O2 et diurétique.

Tableau 6 : traitement des patients du groupe 3 au moment du diagnostic.

Traitement	OLD	AVK	Ca-	Diurét	Digoxine	IEC	Aspirine
n	6	1	2	6	2	2	3

Abréviations : OLD = oxugénothérapie de longue durée, AVK = antivitamine K, Ca- = inhibiteur calcique, diurét = diurétique, IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, n = nombre de patients.

L'intervalle entre les cathétérismes choisis, est de 4 à 24 mois pour les 6 patients qui ont eu deux cathétérismes avec en moyenne 11,4 mois. Cet intervalle est de 15 à 24 mois pour les 5 patients qui ont subi trois cathétérismes avec en moyenne 20,55 mois. Enfin, l'intervalle entre les deux prélèvements est de 23 à 24,5 mois avec en moyenne 23,75 mois, chez les patients qui ont eu quatre cathétérismes.

2) Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires :

La dyspnée selon l'échelle de la NYHA n'est pas statistiquement différente pour les 3 groupes. On retrouve des signes d'insuffisance ventriculaire droite chez 13 patients du premier groupe, 4 patients du deuxième groupe et 4 patients du troisième groupe.

L'existence d'un signe de gravité (douleur thoracique et/ou lipothymie et/ou syncope) est constaté chez 13 patients du premier groupe, un patient du deuxième groupe et chez aucun patient du troisième groupe.

Le tableau 7 résume les données cliniques et le test de marche dans les 3 groupes :

Tableau 7: données cliniques et du test de marche dans les 3 groupes de patients.

	HTAPP	HTP-TEC	HTP-BPCO
n	25	7	11
Age (an)	49,4 ± 3,7	55,9 ± 3,0	56,5 ± 3,9
Dyspnée	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3
Distance (m)	353 ± 24**	393 ± 21^{++}	222 ± 26
SpO2 min (%)	86 ± 2	88 ± 2	84 ± 2
FC max (bat/min)	117 ± 4	118 ± 4	119 ± 6
Borg	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,8	3,1 ± 0,6

** : p<0,01 : HTP-BPCO versus HTAPP.

$^{++}$: p<0,01: HTP-BPCO versus HTP-TEC.

Le test de marche a été réalisé chez tous les patients sauf un, atteint d'une HTAP secondaire à une IRCO. La distance parcourue lors de ce test est statiquement différente entre les patients du groupe HTAPP et HTP-BPCO d'une part, et les patients du groupe HTP-TEC et HTP-BPCO d'autre part. les patients du groupe des BPCO ont la distance parcourue la plus courte. Il n'y a pas de différence significative concernant cette distance, entre les patients du groupe HTAPP et ceux du groupe HTP-TEC.

La SpO2 minimale est basse chez tous les patients sans différence significative entre les trois groupes. Il en est de même pour la FC maximale, qui est élevée dans les trois groupes et la dyspnée selon l'échelle du BORG qui est comparable dans les 3 groupes. La dyspnée, lors du test, n'est pas disponible chez 4 patients du groupe HTAPP, 1 patient du groupe HTP-TEC et chez 4 patients du groupe HTP-BPCO. Ce test a été réalisé sous oxygénothérapie chez 1 patient du groupe HTAPP et chez 3 patients du groupe HTP-BPCO.

Les données fonctionnelles respiratoires sont résumées dans le tableau 8 :

Tableau 8 : Données fonctionnelles respiratoires des 3 groupes.

	HTAPP	HTP-TEC	HTP-BPCO
N	25	7	11
CVF % th	96 ± 4***	93 ± 6^{+}	69 ± 6
VEMS % th	89 ± 4***	82 ± 7^{++}	49 ± 8
VEMS/CV	77 ± 2***	75 ± 3^{++}	59 ± 5
VR % th	117 ± 4**	120 ± 5	153 ± 18
CPT % th	101 ± 3	99 ± 5	99 ± 7
VR/CT %	42 ± 3	44 ± 3	54 ± 2
DEM50 % th	63 ± 6**	58 ± 10	31 ± 8
TCO/VA %th	69 ± 4	87 ± 5^{++}	53 ± 7

*** : p<0,001 : HTP-BPCO versus HTAPP

** : p<0,01 : HTP-BPCO versus HTAPP

$^{++}$: p<0,01: HTP-BPCO versus HTP-TEC

$^{+}$: p<0,05: HTP-BPCO versus HTP-TEC

Les données des épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent un syndrome obstructif défini par l'abaissement du rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) dans le groupe des affections respiratoires chroniques. La différence est significative avec le groupe des HTAPP et celui des HTP-TEC, chez lesquels les valeurs sont à la limite de la normale.

Le CVF et le VEMS, exprimés en pourcentage de la valeur théorique, sont abaissés dans le groupes des BPCO et normaux dans les groupes des HTAPP et des HTP-TEC. La différence est significative entre ces groupes.

Le DEM50, exprimé en pourcentage de la valeur théorique, est plus bas chez le groupe BPCO que dans les autres groupes, avec une différence significative uniquement avec le groupe des HTAPP.

Le VR, exprimé en pourcentage de la valeur théorique, est élevé dans le groupe des HTAPP avec une différence significative avec le groupe des HTP-BPCO. La CPT est normale dans les trois groupes sans différence significative entre les groupes.

Le rapport VR/CT est élevé dans le groupe des BPCO et à la limite de la normale dans les autres groupes. La différence n'est pas significative entre les groupes.

Le coefficient de transfert du CO est diminué chez les patients du groupe HTP-BPCO par rapport aux 2 autres groupes, avec une différence significative uniquement avec le groupe des HTAPP.

Tableau 9: gazométrie artérielle dans les 3 groupe d'hypertension pulmonaire :

	HTAPP	HTP-TEC	HTP-BPCO
n	25	7	11
pH	7,44 ± 0,01	7,45 ± 0,01	7,42 ± 0,01
$PaCO_2$ (mmHg)	32,2 ± 0,9***	32,1 ± 0,7^{++}	39,2 ± 2,5
PaO_2 (mmHg)	68 ± 3	69 ± 3	61 ± 3

*** : p<0,001 : HTP-BPCO versus HTAPP

$^{++}$: p<0,01: HTP-BPCO versus HTP-TEC

La gazométrie artérielle a été prélevée chez tous les patients. 2 patients du groupe HTAPP et 3 du groupe étaient sous oxygénothérapie. Il n'y a pas de différence significative concernant le pH et la PaO_2 qui est plus basse dans le groupe HTP-BPCO. En revanche, la $PaCO_2$ est diminuée dans les groupes HTAPP et HTP-TEC.

B. Valeurs hémodynamiques au repos :

Le tableau 10 donne les principales variables hémodynamiques au repos pour les 3 groupes :

Tableau 10 : Valeurs hémodynamiques au repos dans les 3 groupes d'HTAP.

	HTAPP	HTP-TEC	HTP-BPCO
n	25	7	11
SvO2 (%)	63 ± 2	62 ± 3	66 ± 2
IC (l/min/m^2)	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2
FC (bpm)	77,4 ± 2,6	77,9 ± 3,6	75,5 ± 3,4
Pod (mmHg)	5,6 ± 0,6	6,1 ± 1,7	5 ± 0,8
Papm (mmHg)	50,2 ± 2,4***	43,3 ± 4,2	35,2 ± 3
Papo (mmHg)	7 ± 0,7	5,5 ± 0,7	8,3 ± 1,1
Pah (mmHg)	95 ± 3	101 ± 4	98 ± 4
RVP (dynes.s^{-1}.cm^{-5})	984 ± 81**	758 ± 119	534 ± 121

*** : p<0,001 : HTP-BPCO versus HTAPP

** : p<0,01 : HTP-BPCO versus HTAPP

La Papm et les RVP sont plus élevées dans le groupe des HTAPP que dans les 2 autres groupes, avec une différence significative uniquement avec le groupe des HTP-BPCO. La valeur moyenne de ces mêmes paramètres tend à être plus élevée dans le groupe des HTP-TEC que dans le groupe HTP-BPCO sans différence significative entre ces groupes.

La pression capillaire pulmonaire (Pcp) est normale dans les 3 groupes. La SvO2 et l'index cardiaque sont diminués dans les 3 groupes sans différence significative. La pression auriculaire droite (Pod), la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle humérale (Pah) sont comparables dans les 3 groupes.

C. Résultats de l'hématologie biologique :

Les valeurs moyennes d'hémoglobinémie, de plaquettes et de la fibrinogénémie sont normales dans les trois groupes. La valeur moyenne du TQ est élevée dans le groupe HTAPP et HTP-TEC et normale dans le groupe HTP-BPCO.

L'Ag-vWF est élevé dans les trois groupes. La TM est normale. Toutes les données de l'hématologie biologique (hémoglobine, plaquettes, fibrinogénémie, temps de Quick, Ag-vWF, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et thrombomoduline) sont comparables dans les 3 groupes, quelque soit le traitement anticoagulant administré. Seul l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) est statistiquement plus élevé chez les patients atteints d'HTP-BPCO que chez ceux souffrant d'HTAPP (p=0,02). Le bilan hépatique est normal chez tous les patients sauf 2, chez qui on retrouve une discrète cholestase biologique. Il n'y a pas de différence significative concernant l'Ag-vWF, le tPA, le TFPI et la TM, entre les patients du groupe 1 et les patients du groupe 2. Le tableau 11 résume ces résultats.

Tableau 11 : Données de l'hémostase dans les 3 groupes.

Paramètres (valeurs normales)	HTAPP	HTP-TEC	HTP-BPCO
Hémoglobine H : 14-18 g/dl F : 12-16 g/dl	14,3 ± 0,4	14,3 ± 0,3	14,5 ± 0,5
Plaquettes (150-400 G/l)	220,1 ± 14,4	266,9 ± 24,6	233,4 ± 11,3
Fibrinogène (1,5-4,5 mg/l)	3,5 ± 0,2	4 ± 0,3	4,2 ± 0,2
TQ Témoin12, 5-13,2 sec ISI 1,23-1,34	18,1 ± 1,3	19,5 ± 2,5	14,5 ± 0,7
Ag-vWF (50-160%)	168 ± 16	202 ± 17	201 ± 29
TM (0-200 ng/ml)	40,1 ± 4,0	39,1 ± 6,4	47,4 ± 6,0
TFPI (10 ± 4,8 ng/ml)	20,1 ± 2,6	18,4 ± 3,5	16,5 ± 2,2
tPA (1-12 ng/ml)	9,1 ± 0,9**	11,9 ± 3,0	16,9 ± 3,4

Abréviations : TQ = temps de Quick, Ag-vWF = activité antigénique du facteur von Willebrand, TM = thrombomoduline, TFPI = tissue factor pathway inhibitor, tPA = tissue plasminogen activator.

Vingt et un patients sont sans traitement anticoagulant, dont 11 du groupe HTAPP et 10 du groupe HTP-BPCO. Les données de l'hématologie biologique sont comparables dans les 2 groupes sauf pour le fibrinogène, qui est statistiquement plus élevé dans le groupe des

affections respiratoires chroniques. Le fibrinogène est élevé chez 5 patients du groupe HTAPP avec un syndrome inflammatoire (C reactive protein = CRP supérieure à 5 mg/l) retrouvé chez un seul patient, contemporain d'une rhinopharyngite. La CRP est normale chez les autres patients.

Ces mêmes variables sont comparables chez les 19 patients sous AVK et les 24 patients sans AVK. Le TFPI est plus élevé chez les 3 patients sous héparine de bas poids moléculaire que chez les 40 patients ne recevant pas ce traitement, mais la différence n'est pas significative (p=0,08).

L'histoire clinique nous a conduit à rechercher une résistance à la protéine C chez 3 patients du groupe HTAPP, 4 patients du groupe HTP-TEC et 1 patient du groupe HTP-BPCO. La protéine C est diminuée chez 1 patient atteint d'HTAPP et chez 1 patient avec une HTP-TEC. Aucun des 2 patients n'a une résistance à la protéine C. Elle est normale chez le patient du groupe HTP-BPCO. Il n'existe pas de résistance à la protéine C activée chez ce patient. Les anticorps antiphospholipides sont présents à un titre élevé chez un seul patient du groupe HTP-TEC.

D. Thrombinographie :

Le potentiel endogène de génération et d'inhibition de thrombine (ETP) a été étudié chez les 21 patients qui n'étaient pas traités par anticoagulants soit 10 du groupe HTAPP, 10 du groupe HTP-BPCO et 1 seul du groupe HTP-TEC. Trois étaient sous aspirine.

Une thrombinographie a été refaite sur du sang d'un sujet contrôle sain, avec des résultats comparables à ceux présentés page 91. En l'absence de PCa et de TM, la valeur de l'ETP est de 1101 ± 165 nM.min chez les 11 patients du groupe HTAPP + HTP-TEC et de 1490 ± 88 nM.min chez les 10 patients du groupe HTP-BPCO. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes HTAPP + HTP-TEC et le groupe HTP-BPCO.

En présence de protéine C activée exogène (PCa exogène), on note un aplatissement de la courbe chez tous les patients sauf 1 (voir détails ci-dessous), avec un ETP-PCa égale en

moyenne à 70 ± 28 nM.min dans le groupe des HTAPP + HTP-TEC et égale à 163 ± 98 nM.min dans le groupe des HTP-BPCO, sans différence significative entre ces groupes.

En présence de thrombomoduline, l'ETP-TM est de 509±115 nM.min dans le groupe des HTAPP + HTP-TEC, et de 607±119 nM.min dans le groupe des HTP-BPCO. La différence n'est pas significative entre le groupe HTAPP + HTP-TEC d'une part et le groupe HTP-BPCO d'autre part (tableau 12).

Tableau 12 : Données des thrombinogrammes dans les 3 groupes :

	n	ETP (nM.min)	ETP-PCa (nM.min)	ETP-TM (nM.min)
HTAPP + HTP-TEC	11	1101 ± 165	70 ± 28***,£¤£¤£¤	509 ± 115^{+++}
HTP-BPCO	10	1490 ± 88	163 ± 98***,£¤£¤£¤	607 ± 119^{+++}

Abréviations : ETP = endogenous thrombin potential en présence de PCa (ETP-PCa) et présence de TM (ETP-TM).

*** : p<0,0001 : ETP-PCa versus ETP.

$^{+++}$: p<0,0001 : ETP-TM versus ETP.

£¤£¤£¤ : p<0,0001 : ETP-PCa versus ETP-TM.

L'ETP-PCa est effondré par rapport à l'ETP de base et l'ETP en présence de thrombomoduline avec une différence significative (p<0,0001). Il existe également une différence significative entre l'ETP-PCa et l'ETP-TM avec p<0,0001.

Chez un patient sur les 21 étudiés, on n'a pas détecté de produit fluorescent.

La figure 12 illustre ces résultats dans les trois groupes d'HTAP:

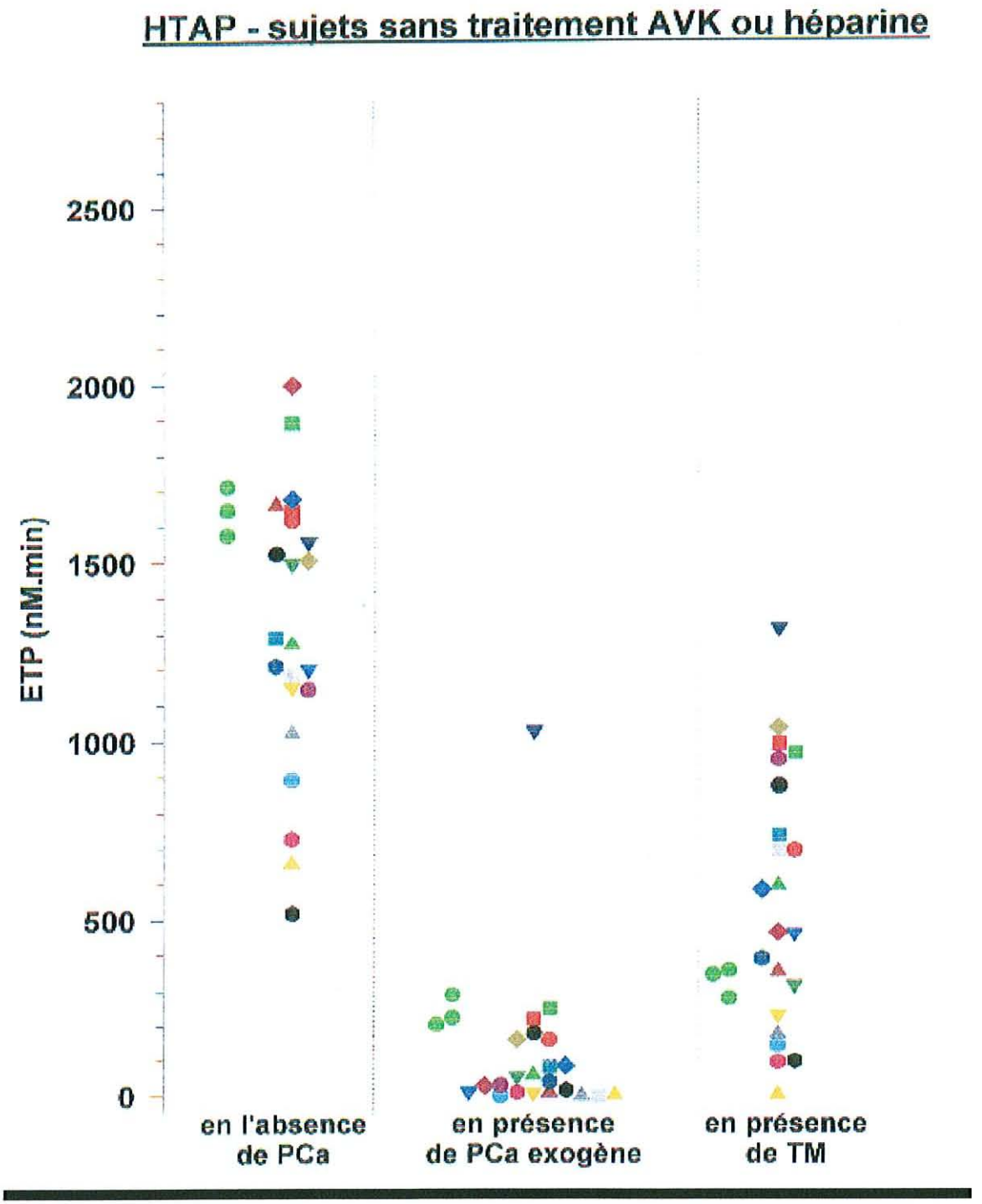


Figure 12 : Variabilité interindividuelle et résultats de la thrombinographie chez les patients sans traitement anticoagulant.

Abréviations : ETP = endogenous thrombin potential en présence de PCa (ETP-PCa) et présence de TM (ETP-TM).

Comme nous l'avons cité précédemment, chez un patient, il n'existe pas d'aplatissement de la courbe de génération et d'inhibition de thrombine en présence de PCa exogène ou de thrombomoduline. Il s'agit d'une patiente de 27 ans (Mme PAU.) souffrant d'insuffisance respiratoire chronique restrictive secondaire à une fibrose pulmonaire, compliquée d'hypertension pulmonaire. Les résultats de la thrombinographie chez cette patiente sont illustrés dans le tableau 13 et la figure 13.

Tableau 13 : thrombinogramme de Mme PAU.

Mme PAU.	ETP (nM.min)	ETP-PCa (nM.min)	ETP-TM (nM.min)
	1559	1030	1315

Abréviations : ETP = endogenous thrombin potential en présence de PCa (ETP-PCa) et présence de TM (ETP-TM).

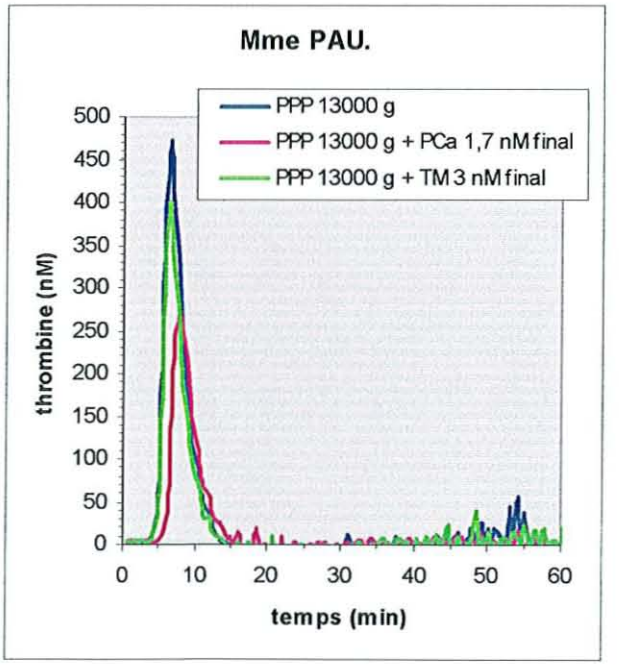


Figure 13 : thrombinogramme de Mme PAU.

Absence d'aplatissement de l'ETP (courbe bleue) en présence de PCa exogène (courbe rose) ou en présence de TM (courbe verte).

E. Corrélation entre les données de l'hémostase et les données hémodynamiques :

Lors du premier cathétérisme, il existe pour l'ensemble des patients, une corrélation entre la thrombomoduline et les données hémodynamiques suivants :

- Corrélation positive : SvO2 (p=0,03), IC (p=0,002) (figure 14), Pcp (p=0,002) et Pah (p=0,03).
- Corrélation négative : RVP (p=0,001) (figure 15) et Papm (p=0,05).

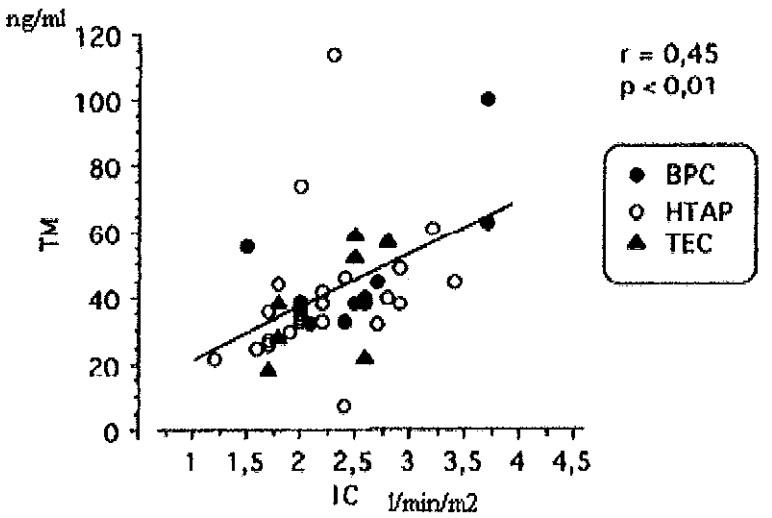


Figure 14 : Corrélation entre TM et IC.

Abréviations : TM = thrombomoduline, IC = index cardiaque, BPC = groupe HTP-BPCO, HTAP = groupe HTAPP et TEC = groupe HTP-TEC.

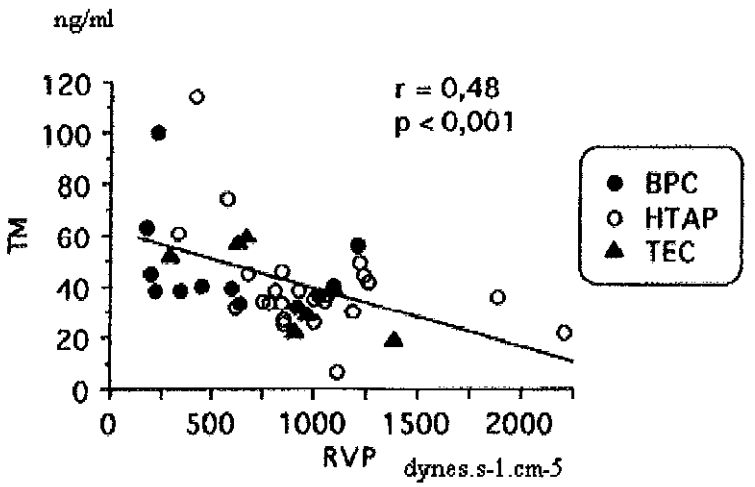


Figure 15: Corrélation entre TM et RVP.

Abréviations : TM = thrombomoduline, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, BPC = groupe HTP-BPCO, HTAP = groupe HTAPP et TEC = groupe HTP-TEC.

On met en évidence une corrélation entre le TFPI et les paramètres hémodynamiques suivants :

- Corrélation positive : RVP (p=0,04) (figure 16), FC (p=0,003) et Pah (p=0,04).
- Corrélation négative : SvO2 (p=0,005), IC (p=0,03) (figure 17).

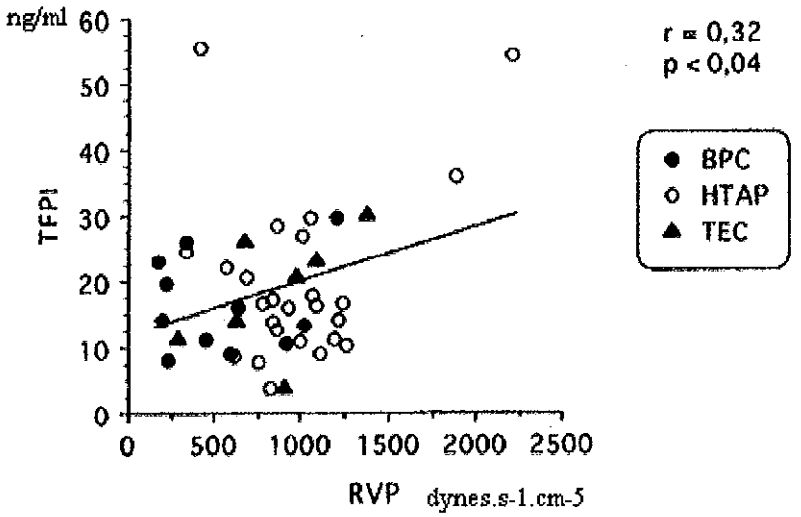


Figure 16 : Corrélation entre TFPI et RVP.

Abréviations : TFPI = tissue factor pathway inhibitor, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, BPC = groupe HTP-BPCO, HTAP = groupe HTAPP et TEC = groupe HTP-TEC.

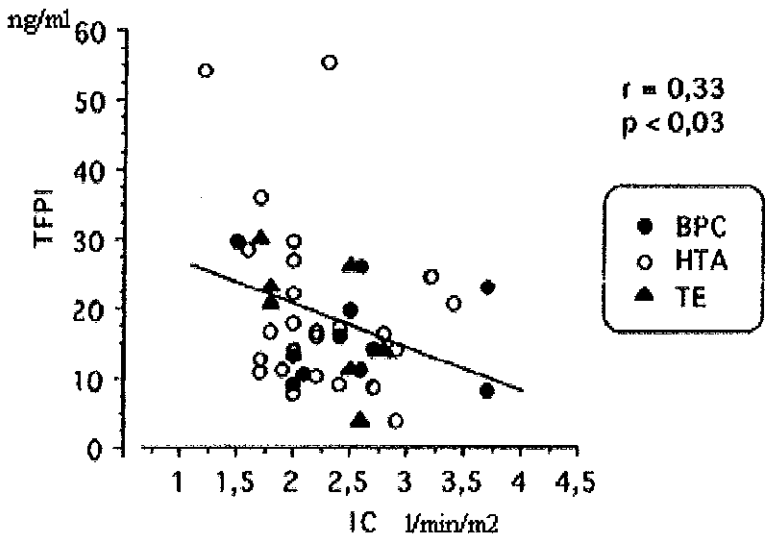


Figure 17 : Corrélation entre TFPI et IC.

Abréviations : TFPI = tissue factor pathway inhibitor, IC = index cardiaque, BPC = groupe HTP-BPCO, HTAP = groupe HTAPP et TEC = groupe HTP-TEC.

On note également une corrélation entre le fibrinogène et la SvO2 (r = 0,34 ; p=0,03), et entre le fibrinogène et la Pod (r = 0,34 ; p=0,03). Par ailleurs, il existe une corrélation entre le tPA et les RVP (r = 0,37 ; p = 0,37).

Il n'y a pas de corrélation entre l'ETP et les données hémodynamiques. L'ETP-PCa et l'ETP-TM sont statistiquement corrélés à la SvO2 avec respectivement r = 0,43, p=0,05 et r = 0,47, p=0,03.

F. Evolution des valeurs hémodynamiques et de l'hématologie biologique :

L'évolution des résultats hémodynamiques et de l'hémostase, chez 13 patients ayant eu 2 cathétérismes cardiaques droits, a permis de séparer ces patients en 2 groupes, stable et aggravé. L'aggravation est définie par une élévation des RVP de plus de 20% au 2ème cathétérisme par rapport à leur valeur au 1er cathétérisme. Les tableaux 14 et 15 résument l'évolution des données hémodynamiques et celles de l'hémostase, dans les groupes stable et aggravé.

Tableau 14 : Données hémodynamiques entre les groupes stable et aggravé.

	Stables	Aggravés
n	9	4
SvO2 (%)	64 ± 2	63 ± 4
IC (ml/min/m^2)	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,3
FC (bpm)	78 ± 5	81 ± 7
Pod (mmHg)	8 ± 1*	3 ± 2
Papm (mmHg)	51 ± 4	45 ± 7
Pcp (mmHg)	7 ± 1*	4 ± 2
Pah (mmHg)	100 ± 4*	83 ± 4
RVP (dynes.s^{-1}.cm^{-5})	987 ±165	967 ± 85

Abréviations: n = nombre de patients, SvO2 = saturation en oxygène du sang veineux mêlé, IC = index cardiaque, FC = fréquence cardiaque, Pod = pression auriculaire droite, Papm = pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcp = pression capillaire pulmonaire, Pah = pression de l'artère humérale, RVP = résistances vasculaires pulmonaires.

*: p<0,05 : stables versus aggravés.

Tableau 15 : Evolution de l'hématologie biologique entre les groupes stable et aggravé.

	Stables	Aggravés
n	9	4
Hb (g/dl)	14,5 ± 0,4	14,6 ± 0,4
Plaq (G/l)	251 ± 27	228 ± 35
TQ (sec)	19,5 ± 3,5	23,9 ± 4,8
Fibr (mg/l)	3,9 ± 0,4	3,5 ± 0,5
Ag-vWF (%)	170 ± 21	149 ± 39
tPA (ng/ml)	9,5 ± 1,7	9,0 ± 2,2
TM (ng/ml)	37,8 ± 5,0	32,5 ± 2,5
TFPI (ng/ml)	18,2 ± 3,0	13,6 ± 4,8

Abréviations : Hb = hémoglobine (g/dl), Plaq = plaquettes (G/l), TQ = temps de Quick (sec), fibr = fibrinogène (mg/l), Ag-vWF = activité antigénique du facteur Von Willebrand, tPA = tissue plasminogen activator (ng/ml), TM = thrombomoduline (ng/ml), TFPI = tissue factor pathway inhibitor (ng/ml).

Entre le groupe stable et le groupe aggravé, il existe une différence significative concernant la Pod, la Papo et la Pah. Aucune différence significative concernant les données de l'hémostase citées dans le tableau 15, entre les groupes stable et aggravé. Pour les 13 patients, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les données de l'hématologie biologique.

Il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des données de l'hématologie biologique et celle des valeurs hémodynamiques chez les patients ayant eu deux cathétérismes cardiaques droits.

IV. DISCUSSION :

Notre étude a permis de corréler l'hématologie biologique, étudiée à partir d'un prélèvement de sang veineux mêlé, aux données hémodynamiques au repos, chez 3 groupes de patients souffrant d'HTAP primitive et d'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique chronique ou à une affection respiratoire chronique. Cette étude montre une corrélation entre certains marqueurs endothéliaux et les données hémodynamiques. La thrombinographie retrouve un état d'hypercoagulabilité dans les 3 groupes pris globalement. L'ensemble de ces données permet de distinguer deux faits importants :

- Un dysfonctionnement endothélial chez les patients atteints d'HTAP quelque soit l'étiologie.
- Un déséquilibre de la balance coagulation/fibrinolyse, appuyé par les données de la thrombinographie.

Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires des patients atteints d'HTAPP sont comparables à celles de la littérature : il s'agit de patients d'âge jeune chez qui la dyspnée est importante (stade III de la NYHA) avec une gazométrie artérielle montrant une hypoxémie modérée ainsi qu'une hypocapnie témoin d'une hyperventilation de repos. Il n'y a pas de syndrome obstructif et le rapport DLCO/VA est globalement diminué (7, 56, 72, 88).

Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires des patients du groupe HTP-TEC sont comparables à celles décrites dans d'autres études : les explorations fonctionnelles respiratoires sont normales ainsi que le rapport DLCO/VA ce qui n'exclue pas le diagnostic d'HTP-TEC (56, 61, 68, 89, 90).

Les données cliniques et fonctionnelles respiratoires des patients souffrant d'une BPCO retrouve un syndrome obstructif avec une distension thoracique et une diminution du rapport DLCO/VA (63, 64, 78).

Les données hémodynamiques des patients du groupe HTAPP sont comparables à celles décrites dans la littérature avec une Papm et des RVP nettement plus élevées que dans les autres groupes et un index cardiaque plus bas au repos (7, 91-93). Le groupe HTP-TEC a des

données hémodynamiques proches de celles du groupe HTAPP, tant sur le plan clinique, fonctionnel respiratoire qu'hémodynamique, comme c'est souvent décrit dans les études (71, 94). L'HTAP des BPCO est modérée au repos comme c'est fréquemment le cas (63, 64, 78).

Les données de l'hémostase prises globalement montrent une hémoglobinémie, une thrombocytémie et une fibrinogénémie normales. Une hyperfibrinogénémie a été rapportée dans l'HTAPP. Elle est connue pour son association à diverses maladies thromboemboliques (40). L'absence de corrélation de l'hyperfibrinogénémie à la Papm, dans l'étude de Huber et coll., a été considérée liée à l'existence d'un état pro-thrombotique dans l'HTAPP et HTP-TEC. Dans la même étude, la fibrinogénémie était normale chez les patients atteints d'HTAP secondaire à un syndrome d'Eisenmenger. Dans notre étude, la fibrinogénémie est à la limite supérieure de la normale. Ceci n'exclue pas le rôle du fibrinogène dans l'existence d'un état pro-thrombotique constaté par la thrombinographie. La corrélation entre la fibrinogénémie et deux paramètres hémodynamiques (SvO_2 et Pod), pourrait refléter le retentissement de l'hypercoagulation sur l'HTAP et/ou l'impact de la sévérité de l'HTAP sur le maintien de cet état pro-thrombotique.

Le TQ élevé chez certains patients du groupe HTP-BPCO, témoigne du traitement par anti-vitamine K.

Le TFPI est élevé chez tous les patients, mais plus élevé dans le groupe des HTAPP. Dans notre étude, le TFPI est corrélé positivement avec les RVP, la FC et la Pah et négativement avec l'IC et la SvO2. Il n'est pas corrélé à la Papm. Ce facteur, à notre connaissance, n'a jamais été étudié et/ou corrélé aux données hémodynamiques dans l'HTAP.

La TM est basse chez tous les patients des 3 groupes et l'est surtout chez les patients du groupe HTAPP et HTP-TEC mais sans que cette différence ne soit significative. Ces résultats sont comparables à ceux d'autres études (27, 28). Dans notre étude, la TM est corrélée négativement à la Papm et aux RVP et positivement à la SvO2, l'IC, la Pcp et la Pah. Cacoub et coll. n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la TM et les données hémodynamiques.

Dans l'étude de Cacoub et coll, les patients ayant les paramètres hémodynamiques les plus altérés, avaient les concentrations de TM plasmatiques les plus basses, suggérant que l'hypoxie chronique et/ou les anomalies vasculaires endothéliales prolongées peuvent

entraîner une diminution de la TM cellulaire, correspondant peut-être à un « épuisement » endothélial aboutissant à une baisse de la TM plasmatique. La diminution de la TM pourrait, selon ces auteurs, contribuer à l'initiation ou à l'aggravation des phénomènes de thromboses. Dans notre étude, cette concentration en TM plus basse dans le groupe HTAPP et HTP-TEC pourrait donc être expliquée par la sévérité de l'HTAP dans ces groupes. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats (27).

L'activité du tPA est à la limite supérieure de la normale voire élevée dans les trois groupes de patients. Cette augmentation est plus faible dans le groupe HTAPP et HTP-TEC sans différence significative avec le groupe des BPCO. Ces données sont en accord avec celles de Huber et coll. (39). En effet, une élévation de l'activité du tPA a été retrouvée, de façon plus prononcée chez les sujets normaux que dans les 3 groupes d'HTAP, après occlusion veineuse. Cet état a été attribué à une diminution de la réponse fibrinolytique à l'occlusion veineuse et favoriserait, avec l'hyperfibrinogénémie, le développement de thromboses et conditionnerait ainsi l'évolution de la maladie hypertensive. L'existence dans notre étude d'une augmentation plus faible de l'activité tPA dans les groupes HTAPP et HTP-TEC, dont les valeurs hémodynamiques sont plus graves que celles du groupe HTAP des BPCO, pourrait également correspondre à un défaut du système fibrinolytique comme l'ont montré d'autres études (40).

L'activité antigénique du facteur Von Willebrand est à la limite supérieure de la normale voire élevée chez tous les patients de notre étude. Cette constatation est décrite dans la littérature (21-23). On n'a pas mis en évidence de corrélation entre cette activité antigénique augmentée et les données hémodynamiques des trois groupes pris séparément et globalement. Ce facteur, à notre connaissance, n'a jamais été corrélé aux données hémodynamiques.

Notre étude fait donc apparaître quatre facteurs endothéliaux (TM, tPA, TFPI et vWF) dont la concentration et/ou l'activité est modifiée dans les trois groupes de patients. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (15) confirmant le rôle de la dysrégulation endothéliale dans le développement d'une hypertension pulmonaire et l'impact de ce dysfonctionnement sur la coagulation et probablement la vasoconstriction. La sévérité clinique et hémodynamique de l'HTAP dans les groupes HTAPP et HTP-TEC, par rapport au groupe HTP-BPCO, pourrait expliquer les résultats de l'hémostase constatés dans notre étude.

Le traitement anticoagulant par AVK n'influence pas ces résultats, comme nous l'avons décrit précédemment.

Une approche nouvelle de l'hémostase dans l'HTAP, a évalué le potentiel de génération et d'inhibition de thrombine par la thrombinographie dans les trois groupes d'HTAP. Nous avons choisi les patients dépourvus de traitement anticoagulant dont on connaît son influence sur le thrombinogramme. Les résultats détaillés ci-dessus permettent de distinguer quatre faits importants :

- Une variabilité interindividuelle attendue conformément aux données de la littérature (95, 96).
- Une réponse attendue en présence de protéine C activée exogène avec une diminution de la génération de thrombine (96).
- Une réponse inattendue en présence de thrombomoduline exogène humaine : les valeurs de l'ETP-TM sont statistiquement différents de celles de l'ETP et de l'ETP-PCa.
- L'absence de différence significative entre les groupes HTAPP et HTP-TEC d'une part et le groupe HTP-BPCO d'autre part.

L'absence de réponse à la TM par rapport à celle en présence de PCa, comme c'est le cas chez les sujets normaux, peut être expliquée par un défaut d'activation par la TM, de la protéine C en PCa en présence de thrombine et témoigne d'un défaut du système anticoagulant endothélial et donc de l'existence d'un état pro-thrombotique.

Les données cliniques et histologiques sont en faveur du rôle important des phénomènes thrombotiques dans la physiopathologie de l'HTAP, notamment primitive. Le dysfonctionnement endothélial, le remodelage vasculaire, l'activation plaquettaire et la vasoconstriction, pourraient contribuer à l'existence de cet état pré-thrombotique. Plusieurs hypothèses sont possibles à l'origine de cet état d'hypercoagulabilité :

- La première hypothèse est celle d'une concentration en TM basse, comme c'est le cas dans notre étude. Cette diminution pourrait contribuer à l'initiation ou à l'aggravation des phénomènes de thromboses(27, 28). Cette baisse de la TM peut être expliquée par les lésions endothéliales entraînant une diminution de la synthèse de TM d'une part, et la libération dans

le plasma d'une TM dégradée non fonctionnelle d'autre part. Les concentrations de TM, normalement beaucoup plus élevées dans la microcirculation pulmonaire que dans les gros vaisseaux, suggèrent un rôle important de la thrombomoduline dans l'existence d'un état pré-thrombotique (26) (30). Cette hypothèse repose sur le dosage de la TM plasmatique mais la concentration basse de TM plasmatique n'explique pas les résultats de la thrombinographie. Puisqu'au cours de la thrombinographie, on additionne au plasma pauvre en plaquettes, de la thrombomoduline exogène.

- La deuxième hypothèse est celle de la présence d'anticorps anti-thrombomoduline. La présence de ce type d'anticorps n'a jamais été démontrée dans l'HTAPP. Cette hypothèse pourrait expliquer, dans cette étude, les résultats de la thrombinographie. Elle met en évidence, en présence de TM, un défaut d'activation de la protéine C en PCa, expliquant ainsi l'existence d'un état pré-thrombotique.

L'existence d'anticorps anti-TM a été mise en évidence chez certains patients porteurs d'anticoagulants lupiques (LA) ou chez des patients ayant souffert de thromboses inexpliquées. Ces anticorps sont responsables d'une altération de la réponse à la thrombomoduline et d'une modification structurelle de cette molécule. La présence de ces anticorps représente, pour les auteurs, un facteur de risque important de développement de thromboses chez ces patients (97).

Une étude avait retrouvé des anticorps anti-TM chez des patients ayant des anticoagulants lupiques (LA) mais à des concentrations identiques à celles mesurées chez des patients dépourvus de LA (98). Oosting et coll. ont recherché la présence d'auto-anticorps anti-TM chez 12 patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) dont certains avaient une histoire de thromboses. Ils ont mis en évidence des auto-anticorps circulants, présents de façon transitoire et dirigés contre les domaines EGF (Epidermal Growth Factor) de la TM soluble. Ces auto-anticorps représentent, pour les auteurs, avec les anticorps antiphospholipides, un facteur supplémentaire de récidive des thromboses chez les patients atteints d'une maladie de système (99).

Ruiz-Argelles et coll. rapportent le cas d'un garçon de 16 ans ayant un syndrome des antiphospholipides primitif sans maladie auto-immune associée, diagnostiqué suite à une histoire de thromboses veineuses récurrentes avec un épisode d'embolie pulmonaire

compliqué d'hypertension pulmonaire. Les auteurs ont montré l'existence d'une interaction entre les anticorps antiphospholipides et la thrombomoduline du patient pouvant expliquer, selon les auteurs, la récurrence des thromboses (100). D'autres études sont nécessaires pour rechercher ces anticorps dans l'HTAP.

- Une troisième hypothèse est un déficit quantitatif et/ou qualitatif en protéine C : le dosage de la protéine C mérite d'être réalisé chez tous les patients. Dans notre étude, 2 patients, sur les 4 qui ont eu ce dosage, ont une protéine C basse. Parmi ces 2, un patient était sous AVK. Nous avons vu précédemment le rôle du système de la protéine C dans la coagulation. Il n'y a pas d'explication évidente aux résultats de la thrombinographie chez la patiente du groupe HTP-BPCO souffrant de fibrose pulmonaire. Le potentiel de génération et d'inhibition de thrombine ne répondait pas à l'addition de PCa exogène ou de TM. Une explication plausible aurait été l'existence d'une résistance à la protéine C activée mais qui n'est pas retrouvé chez la patiente. D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle de ce système chez les patients atteints d'HTAP.

- Une quatrième hypothèse est une augmentation de la forme soluble circulante du récepteur endothélial de la protéine C (EPCRs). Comme pour la thrombomoduline, il existe une forme soluble de l'EPCR (EPCRs), présente dans le plasma de sujets sains. L'EPCRs est capable de lier la protéine C (PC) ou la protéine C activée (PCa) avec une constante d'affinité identique à celle du récepteur membranaire. Contrairement à la liaison EPCR membranaire/PC qui se traduit par un effet positif sur l'activation de la PC, puisqu'elle l'accélère, l'interaction de l'EPCRs avec la PC inhibe son activation sur la surface cellulaire (101).

L'EPCRs inhibe également l'activité anticoagulante de la PCa en l'empêchant de se fixer sur les phospholipides de la membrane endothéliale. La liaison de l'EPCRs sur la PCa ne bloque pas le site actif de l'enzyme (PCa), voire même augmente légèrement son activité catalytique mais de façon modeste puisque la constante catalytique n'augmente que d'un facteur 1,13 à 1,34. Théoriquement, une augmentation des concentrations circulantes d'EPCRs pourrait réduire la génération de PCa et la capacité de la PCa à inhiber le facteur Va. Etant donné que l'affinité de la PC pour l'EPCRs est identique à celle de la PCa et que la concentration plasmatique de la PC est 65 fois plus élevée que celle de la PCa, la compétition

doit être en faveur de la PC, laissant suffisamment de PCa libre pour assurer l'inhibition de la coagulation (101).

Des concentrations en EPCRs supérieures à 40 nM ont été rapportées chez des patients, pouvant permettre d'inhiber 50% de la concentration en PC circulante. Si la concentration locale en EPCRs près de l'endothélium excède celle de la concentration systémique, alors les concentrations d'EPCRs pourraient atténuer l'efficacité du système anticoagulant de la protéine C (101).

Jusqu'à présent, les seules pathologies dans lesquelles des concentrations élevées en EPCRs ont été rapportées, sont le lupus érythémateux disséminé et le choc septique. Une autre situation dans laquelle les concentrations d'EPCRs pourraient être théoriquement suffisantes pour complexer la PC, est la thrombose. En effet, au niveau du thrombus, le flux sanguin est très diminué et les concentrations en thrombine élevées. Or, la thrombine étant le médiateur majeur de relargage d'EPCRs par la paroi vasculaire, la quantité d'EPCRs relarguée au niveau du thrombus devrait être suffisante pour permettre l'inhibition de la voie de la PC (101).

L'existence de thromboses *in situ* dans l'HTAP, pourrait donc entraîner une augmentation des concentrations en EPCRs, avec pour conséquence, un inhibition de l'activation de la protéine C. Dans cette étude, une éventuelle augmentation de l'EPCRs pourrait expliquer, en partie, les résultats de la thrombinographie en présence de TM exogène. En effet, l'addition de PCa exogène pourrait entraîner une saturation rapide de l'EPCRs et laisser suffisamment de PCa pour inhiber la coagulation. En présence de TM, la quantité d'EPCRs au niveau des thrombi *in situ* devrait être suffisante pour inhiber la voie de la protéine C. Le dosage plasmatique de l'EPCRs mérite d'être réalisé dans l'HTAP.

- Une autre hypothèse est l'existence d'un inhibiteur de la protéine C activée (PCI): au cours de l'inhibition de la PCa par le PCI, un complexe PCa-PCI se forme. Le PCI est également capable d'inhiber la thrombine, le facteur Xa, le facteur XIa, le tPA et potentiellement le complexe thrombomoduline-thrombine (102). Il est libéré, après activation plaquettaire, à partir des granules α plaquettaires. Il semble intervenir, à la surface des plaquettes, dans l'inhibition de la voie d'activation de la protéine C par le complexe thrombomoduline-thrombine (103). Le complexe PCa-PCI est augmenté dans la coagulation

intravasculaire disséminée, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire (104). Au cours des phénomènes de thromboses, ce complexe semble inhiber la PCa au site d'activation plaquettaire (102).

Dans cette étude, l'hypothèse d'un PCI pourrait expliquer l'état d'hypercoagulabilité connu dans l'HTAP et confirmé par les résultats de la thrombinographie. En effet, les concentrations en PCa exogène apportées au mélange de plasma pauvre en plaquettes et de phospholipides, pourraient être suffisantes pour saturer un éventuel PCI et inhiber la coagulation. En présence de thrombomoduline, l'inhibition de la PCa après son activation par le complexe thrombomoduline-thrombine, l'inhibition de la thrombine et potentiellement du complexe thrombomoduline-thrombine, pourraient expliquer la diminution de l'activité anticoagulante de la PCa et donc l'existence d'un état pré-thrombotique.

Les limites de cette étude sont au nombre de 3 :

- L'analyse de l'hématologie biologique, notamment des facteurs endothéliaux et de la thrombinographie, est faite sur le sang veineux mêlé, prélevé au niveau d'une branche de l'artère pulmonaire. Nous n'avons pas fait subir aux patients des ponctions veineuses supplémentaires. Nous ne savons pas, à l'heure actuelle, si une différence existe, concernant ces données, entre le sang veineux mêlé et le sang périphérique. Des études sont nécessaires pour comparer ces deux types de prélèvements.

- L'influence du prélèvement par l'intermédiaire du cathéter de Swan-Ganz n'est pas établie. Cette tubulure modifierait-elle l'hémostase ?

- le faible effectif de l'échantillon de la population d'HTAP. D'autres études sont nécessaires avec un effectif plus élevé pour confirmer ces résultats.

Notre étude se poursuivra avec :

- Etude du système de la protéine C ainsi que de la fraction soluble de l'EPCR.
- Rechercher un inhibiteur de la protéine C (PCI).
- Rechercher un anticorps anti-TM.
- Comparaison de l'hématologie biologique entre le sang veineux périphérique et le sang veineux mêlé prélevé au niveau de l'artère pulmonaire.
- Etude de quelques échantillons de sang veineux périphériques et leur passage dans le cathéter de Swan-Ganz.

Notre étude, en comparant les données de l'hématologie biologique aux valeurs hémodynamiques des patient atteints d'HTAPP, d'HTP-TEC et d'HTP-BPCO, a mis en évidence une corrélation entre plusieurs marqueurs endothéliaux, notamment la TM et le TFPI, et les données hémodynamiques. Cette corrélation confirme le rôle de la dysfonction endothéliale dans la physiopathologie de l'HTAP. La thrombinographie fait apparaître l'existence d'un état pro-thrombotique dans l'HTAP. L'incertitude persiste quant à l'origine de cette hypercoagulabilité.

V. CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence une hypertension artérielle pulmonaire attendue chez les patients souffrant d'HTAPP ou d'HTP post-embolique ou d'HTP secondaire à une BPCO. Nous avons étudié l'hématologie biologique au cours du cathétérisme cardiaque droit notamment les facteurs endothéliaux : la thrombomoduline (TM), le « tissue factor pathway inhibitor » (TFPI), l'activité antigénique du facteur Von Willebrand (Ag-vWF) et le « tissue plasminogen activator » (tPA) ainsi que le potentiel de génération et d'inhibition de la thrombine (thrombinographie). Nous avons corrélé ces résultats aux données hémodynamiques. Il existe une augmentation du TFPI, du tPA, de l'AgvWF et une diminution de la TM. Il existe une corrélation entre deux facteurs endothéliaux (TFPI et TM) et les données hémodynamiques. La concentration de TM est corrélée avec les paramètres de sévérité hémodynamique. Ces résultats soulignent l'importance de la dysrégulation endothéliale dans la physiopathologie de l'HTAP et son impact sur la coagulation et probablement la vasoconstriction. Les résultats de la thrombinographie sont en faveur de l'existence d'un état pro-thrombotique. Cette hypercoagulabilité peut être liée à un défaut des systèmes de régulation de la TM et de l'activation de la protéine C. La TM semble jouer un rôle important dans l'HTAP. Le système de la protéine C reste à explorer.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Jezek V, Schrijen F. Evolution et pronostic de l'hypertension pulmonaire. In: Hypertension artérielle pulmonaire. Masson ed. Paris: Weitzeblum, E. Denolin, H.; 1993. p. 128-139.

2. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? Chest 1993;103(3):844-9.

3. Brenot F, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. In: Hypertension artérielle pulmonaire. Masson ed. Paris: Weitzenblum, E. Denolin, H.; 1993. p. 95-109.

4. Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive Summary from the World Symposium-Primary pulmonary hypertension 1998. In: The World Symposium-Primary pulmonary hypertension; 1998; Evian; 1998.

5. Reid LM. The pulmonary circulation: Remodeling in growth and desease. The 1978 J. Burns Amberson lecture. Am Rev Respir Dis 1979;119:531-546.

6. Meyrick B, Reid L. Pulmonary hypertension. Anatomic and physiologic correlates. Clin Chest Med 1983;4:199-217.

7. Naeije R, Vachiéry JL. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) 1999(6-024-A-80).

8. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". Circulation 2000;102(22):2781-91.

9. Loyd JE, Atkinson JB, Pietra GG, Virmani R, Newman JH. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1988;138(4):952-7.

10. Tuder RM, Cool C, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):405-418.

11. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995;99(3):249-54.

12. Wagenvoort CA. Anatomie pathologique de la circulation pulmonaire. In: Weitzenblum E, Denolin H, editors. Hypertension artérielle pulmonaire. Paris: Masson; 1993. p. 1-16.

13. Rabinovitch M. Pathobiology of Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):433-449.

14. Michelakis ED, Weir EK. The Pathobiology of Pulmonary Hypertension. Smooth Muscle Cells and Ion Channels. Clin Chest Med 2001;22(3):419-432.

15. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327(2):117-9.

16. Altman R, Scazziota A, Rouvier J, Gurfinkel E, Favaloro R, Perrone S, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. Clin Cardiol 1996;19(7):549-54.

17. Lopes AA, Maeda NY. Abnormal degradation of von Willebrand factor main subunit in pulmonary hypertension. Eur Respir J 1995;8(4):530-6.

18. Nishino M, Girma JP, Rothschild C, Fressinaud E, Meyer D. New varient of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. Blood 1989;74(5):1591-1599.

19. Geggel RL, Carvalho ACA, Hoyer LW, Reid LM. Von Willebrand Factor Abnormalities in Primary Pulmonary Hypertension. Am Rev Respir Dis 1987;135:294-299.

20. Lopes AA, Maeda NY, Bydlowski SP. Abnormalities in circulating von Willebrand factor and survival in pulmonary hypertension. Am J Med 1998;105(1):21-6.

21. Veyradier A, Nishikubo T, Humbert M, Wolf M, Sitbon O, Simonneau G, et al. Improvement of von Willebrand factor proteolysis after prostacyclin infusion in severe pulmonary arterial hypertension. Circulation 2000;102(20):2460-2.

22. Lopes AA, Maeda NY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. Chest 1998;114(5):1276-82.

23. Lopes AA, Maeda NY, Goncalves RC, Bydlowski SP. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. Am Heart J 2000;139(4):618-23.

24. Mercié P, Seigneur M, Constans J, Boisseau M, Conri C. Dosage plasmatique de la thrombomoduline dans les maladies systémiques. Rev Méd Interne 1997;18:126-131.

25. Karmochkine M, Boffa MC. La thrombomoduline: physiologie et applications cliniques (en dehors des maladies systémiques). Rev Méd Interne 1997;18:119-125.

26. Esmon CT, Gu J, Xu J, Qu D, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. Haematologica 1999;84:363-368.

27. Cacoub P, Karmochkine M, Dorent R, Nataf P, Piette JC, Godeau P, et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. Am J Med 1996;101(2):160-4.

28. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Satoh T, et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy. Circulation 2000;102(22):2720-5.

29. Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Mollica JS, Ferrell GL, Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor augments protein C activation by the thrombin-thrombomodulin complex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996;93:10212-10216.

30. Taylor FB, Peer GT, Lockhart MS, Ferrell G, Esmon CT. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. Blood 2001;97:1685-1688.

31. Fukudome K, Ye X, Tsuneyoshi N, Tokunaga O, Sugawara K, Mizokami H, et al. Activation Mechanism of Anticoagulant Protein C in Large Blood Vessels Involving the Endothelial Cell Protein C Receptor. J. Exp. Med. 1998;187(7):1029-1035.

32. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Inflammation, sepsis and coagulation. Haematologica 1999;84:254-259.

33. Esmon CT, Schwartz HP. An update on clinical and basic aspects of the protein C anticoagulant pathway. Trends Cardiovasc Med 1995;5:141-148.

34. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. Chest 1996;110(3):710-7.

35. Mullertz S. International committee for fibrinolysis-Kabi prize lecture 1986. Fibrinolysis 1987;1:3-12.

36. Paramo JA, Alfaro MJ, Rocha E. Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitor - Relationship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis. Thromb Haemost 1985;54:713-716.

37. Juhan-Vague I, Moerman B, De Cock F, Aillaud MF, Collen D. Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. Thromb Res 1984;33:523-530.

38. Aznar J, Estelles A, Vila V, Reganon E, Espana F, Villa P. Inherited fibrinolytic disorder due to an enhanced plasminogen activator level. Thromb Haemost 1984;52:196-200.

39. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(4):929-33.

40. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and

endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. Circulation 1994;90(2):706-12.

41. De Prost D, Moatti D, Petit L, Ollivier V. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), molécule clé de défence contre la thrombose. STV 1999;7:548-554.

42. Sandset PM, Abilgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). Thromb Res 1998;74:803-813.

43. Van Dreden P, Grosley M, Cost H. Total and free levels of tissue factor pathway inhibitor: a risk factor in patients with factor V Leiden? Blood Coagul. Fibrinolysis 1999;10:115-116.

44. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Vanzo B, Romano S, Hoppensteadt T, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Appl Thromb Hemost 2001;7(3):205-208.

45. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. Eur Respir J 1996;9(2):356-63.

46. Rostagno C, Prisco D, Boddi M, Poggesi L. Evidence for local platelet activation in pulmonary vessels in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1991;4(2):147-51.

47. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continous Infusion of Prostacyclin Normalizes Plasma Markers of Endothelial Cell Injury and Platelet Aggregation in Primary Pulmonary Hypertension. Circulation 1997;96:2782-2784.

48. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327(2):70-5.

49. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of Pulmonary Hypertension. The Role of Platelets and Thrombosis. Clin Chest Med 2001;22(3):451-458.

50. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. Thorax 1999;54(2):161-8.

51. Kéreveur A, Callebert J, Humbert M, Herve P, Simonneau G, Launay JM, et al. High Plasma Serotonin Levels in Primary Pulmonary Hypertension. Effect of Long-Term Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2233-2239.

52. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. Br. J. Pharmacol 2000;131:161-168.

53. Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Marcel Dekker ed. New York; 1997. p. 19-61.

54. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. Chest 1995;107:10S.

55. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? Circulation 1995;91(3):741-5.

56. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2000;15:395-399.

57. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990;81:1735-1743.

58. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Thromb Haemost 1996;76:476-477.

59. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. Eur Respir J 2000;15(3):440-8.

60. Egermayer P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and upper limb thrombosis. Eur Respir J 2000;16(1):187.

61. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):561-581.

62. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1993;103(3):685-92.

63. Schrijen F, Uffholtz H, Polu JM, Poincelot F. Pulmonary and Systemic Hemodynamic Evolution in Chronic Bronchitis. Am Rev Respir Dis 1978;117:25-31.

64. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Oswald M. Hypertension artérielle pulmonaire des affections respiratoires chroniques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) 1997(6-024-B-10).

65. Brenot F, Simonneau G. Risk Factors for Primary Pulmonary Hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 131-149.

66. Borgna M. Hypertension artérielle pulmonaire primitive. Adaptation hémodynamique à l'effort. Comparaison avec l'HTAP post-embolique et l'HTAP des bronchopneumopathies chroniques obstructives.-132p. [Méd]: Th: Méd. : NANCY I: 2001.

67. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G. Risk Factors For Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):459-475.

68. Chaouat A, Weitzenblum E. Hypertension artérielle pulmonaire thrombo-embolique chronique. Rev Mal Respir 1999;16(5 Pt 2):1026-34.

69. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. Eur Respir J 1992;5:334-342.

70. Boutarin J, Ritz B, Aupetit JF, Azzano O, Tartulier M. Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire. In: Weitzenblum E, Denolin H, editors. Hypertension Artérielle pulmonaire. Paris: Masson; 1993. p. 53-66.

71. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115(5):343-9.

72. McGoon M. The Assessment of pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):493-508.

73. Smith TP, Newman GE. Imaging of the Pulmonary Circulation. In: Chiles C, Putman CE, editors. Pulmonary and Cardiac Imaging. New York: Marcel dekker; 1997. p. 389-419.

74. Georgiou D, Cao T, Shapiro SM, Ginzton LE, Brundage BH. Hemodynamic Evaluation in Primary Pulmonary Hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 253-270.

75. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984;70(4):580-7.

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

77. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1984;130:993-998.

78. Weitzenblum E, Oswald M, Apprill M, Kessler R. L'hypertension artérielle pulmonaire des affections respiratoires chroniques. In: Weitzenblum E, Denolin H, editors. Hypertension Artérielle Pulmonaire. Paris: Masson; 1993. p. 67-82.

79. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy. Thorax 1987;42:105-110.

80. Rubin LJ, Groves BM, Reeve JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilatation in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1982;66:334-338.

81. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112(7):485-91.

82. Rubin LJ, Rich S. Medical Management. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 271-286.

83. Trulock EP. Lung Transplantation for Primary Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):583-593.

84. Channick RN, Rubin LJ. New and Experimental Therapies for Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):539-545.

85. Chabot F, Dinh-Xuan AT. Hypertension artérielle pulmonaire: thérapeutique médicale et indications chirurgicales. Presse Med 1995;24(33):1574-6.

86. Sandoval J, Rothman A. Atrial Septostomy for Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001;22(3):547-560.

87. Saadjian A, Philip-Joet F. Traitement des hypertensions artérielles pulmonaires. In: Weitzenblum E, Denolin H, editors. Hypertension Artérielle Pulmonaire. Paris: Masson; 1993. p. 139-149.

88. Christ G, Graf S, Huber-Beckmann R, Zorn G, Lang I, Kneussi M, et al. Impairment of the plasmin activation system in primary pulmonary hypertension: evidence for gender differences. Thromb Haemost 2001;86(2):557-62.

89. Brune J, Perol M. L'hypertension artérielle pulmonaire thrombo-embolique. In: Weitzenblum E, Denolin H, editors. Hypertension Artérielle Pulmonaire. Paris: Masson; 1993. p. 83-94.

90. Meyer D, Sanchez O. Insuffisance circulatoire aiguë: par hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire à une embolie pulmonaire. Rev Mal Respir 2000;17:51-65.

91. McGoon M. Prognosis and Natural History. In: Rubin E, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 305-317.

92. Brenot F, Herve P, Rain B, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire primitive (Données de la littérature et expérience personnelle sur 125 cas en 10 ans). La Revue du Praticien 1991;'&:1560-1567.

93. Rich S, Dantzker D. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-223.

94. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pumonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Intern Med 1988;108:425-434.

95. Beguin S, Lindhout T, Hemker HC. The effect of trace amounts of tissue factor on thrombin generation in platelet rich plasma, its inhibition by heparin. Thromb Haemost 1989;61(1):25-9.

96. Hemker HC, Béguin S. Phenotyping the clotting system. Thromb Haemost 2000;84(5):747-751.

97. Carson CW, Comp PC, Rezaie AR, Esmon NL, Esmon CT. Antibodies to thrombomodulin are found in patients with lupus anticoagulant and unexplained thrombosis. J Rheumatol 2000;27(2):384-390.

98. Gibson J, Nelson M, Brown R, Salem H, Kronenberg H. Antibodies to thrombomodulin: development of an enzyme immunoassay and a survey of their frequency in patients with lupus anticoagulant. Thromb Haemost 1992;67(5):507-509.

99. Oosting JD, Preissner KT, Derksen RH, de Groot PG. Antibodies directed against the epidermal growth factor-like domains of thrombomodulin inhibit protein C activation in vitro. Br J Haematol 1993;85(4):761-768.

100. Ruiz-Argelles GJ, Ruiz-Argelles A, Deleze M, Alarcon-Segovia D. Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid syndrom. Relationship to reactivity of anticardiolipin antibody with thrombomodulin. J Rheumatol 1989;16(3):381-383.

101. Gandrille S, Saposnik B, Aiach M. Le récepteur endothélial à la protéine C (EPCR): un récepteur à l'interface entre coagulation et système inflammatoire. Hématologie 2001;7:418-428.

102. Nishioka J, Ning M, Hayashi T, Suzuki K. Protein C Inhibitor Secreted from Activated Platelets Efficiently Inhibits Activated Protein C on Phosphatidylethanolamine of Platelet Membrane and Microvesicules. J. Biol. Chem. 1998;273(18):11281-11287.

103. Elisen MGLM, von dem Borne PAK, Bouma BN, Meijers JCM. Protein C Inhibitors Acts as a Procoagulant by Inhibiting the Thrombomodulin-Induced Activation of Protein C in Human Plasma. Blood 1998;91(5):1542-1547.

104. Watanabe R, Wada H, Sakakura M, Nakasaki T, Okugawa Y, Gabazza EC, et al. Plasma Levels of Activated Protein C-Protein C Inhibitor Complex in Patients With Hypercoagulable States. Am. J. Hematol. 2000;65:35-40.

VU

NANCY, le **02 septembre 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **J.M. POLU**

NANCY, le **1er octobre 2002**
Par délégation,

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **04 octobre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, caractérisée par une fibrose intimale, une hypertrophie de la média et une fibrose adventitielle. Les lésions thrombotiques sont fréquentes même en l'absence d'embolie pulmonaire. Après un rappel sur la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de l'HTAP, nous avons étudié l'hémostase au cours du cathétérisme cardiaque droit : du sang veineux mêlé a été prélevé chez 43 patients présentant une HTAP, dont 25 patients atteints d'HTAP primitive (HTAPP), 7 patients souffrant d'HTAP post-embolique et 11 patients porteurs d'une HTAP secondaire à une bronchopathie chronique obstructive (BPCO). Nous avons étudié les facteurs endothéliaux : la thrombomoduline ou TM, le « tissue factor pathway inhibitor » ou TFPI, l'activité antigénique du facteur Von Willebrand ou Ag-vWF et le « tissue plasminogen activator » ou tPA et le potentiel de génération et d'inhibition de la thrombine (thrombinographie) chez 21 patients sans traitement anticoagulant. Nous avons corrélé ces résultats aux données hémodynamiques. Il existe une augmentation du TFPI, du tPA, de l'AgvWF et une diminution de la TM. Il existe une corrélation entre deux facteurs endothéliaux (TFPI et TM) et les données hémodynamiques. La concentration de TM est corrélée avec les paramètres de sévérité hémodynamique. Ces résultats soulignent l'importance de la dysrégulation endothéliale dans la physiopathologie de l'HTAP et son impact sur la coagulation et probablement la vasoconstriction. Les résultats de la thrombinographie sont en faveur de l'existence d'un état pro-thrombotique. Cette hypercoagulabilité peut être liée à un défaut des systèmes de régulation de la TM et de l'activation de la protéine C. La TM semble jouer un rôle important dans l'HTAP. Le système de la protéine C reste à explorer.

TITRE EN ANGLAIS

Haemostasis disorders in pulmonary artery hypertension. Correlation with hemodynamic data.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2002

MOTS CLEFS : Hypertension artérielle pulmonaire – hémodynamique – physiopathologie – endothélium – hémostase.

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
