



HAL
open science

Comparaison des mesures hémodynamiques pulmonaires à l'effort entre l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 et l'hypertension artérielle pulmonaire

Matthieu Koszutski

► To cite this version:

Matthieu Koszutski. Comparaison des mesures hémodynamiques pulmonaires à l'effort entre l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 et l'hypertension artérielle pulmonaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932050

HAL Id: hal-01932050

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932050>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Matthieu KOSZUTSKI

le 05.04.2017

Comparaison des mesures hémodynamiques pulmonaires à l'effort entre l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 et l'hypertension artérielle pulmonaire

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-François CHABOT
Monsieur le Professeur Ari CHAOUAT
Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL
Madame le Docteur Anne GUILLAUMOT
Madame le Docteur Morgane FAURE

Président
Juge
Juge
Juge
Directrice de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

16 février 2017

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER –
Professeur François KOHLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU –
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles
GROSDIDIER – Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN -
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC -
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER 2^{ème} sous-
section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL 4^{ème} sous-
section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER 3^{ème} sous-
section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL 3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO 4^{ème} sous-section :
(*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur

Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale) Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE **3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire) Docteure Véronique - DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*) Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES Madame Christine

DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A mon Jury

Au Pr Chabot, mon président de jury : je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissant de l'encadrement et de la patience dont vous avez fait preuve. Vous m'avez permis d'acquérir durant mon cursus une méthodologie de travail rigoureuse et vous m'avez motivé à approfondir mes connaissances dans le domaine de la Pneumologie.

Au Pr Chaouat : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir encadré la réalisation de ce travail et de m'avoir permis de travailler sur un sujet relevant d'un domaine passionnant. Durant la rédaction de mon mémoire de spécialité et de ma thèse j'ai pu présenter nos travaux et travailler sur la rédaction d'articles scientifiques ; ce fut une expérience pour moi très enrichissante et je vous en suis reconnaissant.

Au Pr Chenuel : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous vous êtes montré très disponible et pédagogue.

Au Dr Guillaumot : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'ai apprécié le travail à vos côtés, toujours dans une ambiance sereine et

rigoureuse. Je vous remercie de la disponibilité et de l'encouragement dont vous avez fait preuve depuis le début de mon internat.

Au Dr Faure : je te remercie d'avoir accepté d'être la directrice de thèse. Tu m'as encadré dans la réalisation de ce travail depuis le début, ton soutien et tes conseils m'ont été très précieux. Je te remercie des nombreuses relectures et corrections de ce travail mais également de mon travail de mémoire de DES - je me rends compte du temps et de l'attention que cela a nécessité.

A mes collègues

Au Dr Ayman Kheir : vous avez été présent à mes côtés lors de mes débuts en Pneumologie.

Au Dr Maëva Zysman : cela fut un véritable plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés. Tes encouragements et la compréhension dont tu as fait preuve m'ont beaucoup aidé lors de mes premiers pas en Pneumologie.

Au Dr Magalie Mercy : cela fut un plaisir de travailler à tes côtés dans une ambiance toujours stimulante. J'ai beaucoup progressé grâce à toi et je t'en remercie.

Au Dr Emmanuel Gomez : je vous remercie de votre approche pédagogique et de votre accompagnement durant mon internat. Votre raisonnement médical à toujours été un exemple pour moi.

A tous les praticiens du département de Pneumologie avec qui j'ai pu travailler : Dr Angelica Tiotiu, Dr Yves Billon, Dr Pierre Vaillant

A tous les anciens chefs de clinique aux cotés desquels j'ai eu l'occasion de travailler durant mes semestres en Pneumologie : Dr Julie Chamard, Dr Bertrand Michy, Dr Ahmed Boubaya.

A l'équipe de Réanimation Polyvalente du CHR de Thionville qui a assisté à mes débuts en réanimation. Aux Dr Bemmer, Dr Julien Darmian, Dr Georges Abboud, Dr Eric Delaveuve et Dr Pascal Le Gall

A l'équipe de Réanimation Médicale de Brabois qui m'a permis d'apprendre énormément durant un seul semestre très riche. Au Pr Bruno Levy, au Dr Antoine Kimmoun, au Dr Carine Thivillier, au Dr Pierre Perez, au Dr Simon Lemoine, au Dr Mathieu Mattei, au Dr Benoit Grandjean et au Dr Thomas Auchet.

A l'équipe de Pneumologie de Saint-Dié qui m'a accueilli pour mon dernier semestre d'internat. A Julien Berdat et Alexandre Morizot, les deux co-internes qui m'ont supporté pendant ce temps.

A ma famille

A Sophie et Daniel qui m'ont soutenu durant cette très longue période de ma vie qu'étaient les études médicales. J'ai toujours pu compter sur votre soutien et je sais que je ne serai pas arrivé là sans vous.

A ma grand-mère Krystyna.

A mon père Andrzej.

A ma sœur Suzanna.

A mes amis

A Arnaud Knoepfli, mon co-interne du début jusqu'à la fin de l'internat, qui a toujours eu une iconographie intéressante à partager. A Laure-Alea Essari, au bon Xavier Souloy et à Margot Drevait, qui étaient présents tout au long de ce long périple qu'est l'internat. Clairement une sacré promotion d'internes de 2012 !

A Laurent Charbit et ses nombreux avis médicaux mais également non-médicaux.

A Dimitri Huet, mon acolyte d'HDJ.

En pratique, à Julien Soler et à nos staffs médicaux, gastronomiques et musicaux toujours très productifs.

(*Oy, mate !*). A Romain Barthès, mon co-traveler attiré dans bon nombre de voyages scientifiques.

A Arnaud Maurac, *Monsieur le Référent*, qui était là pour débriefer bon nombre de situations critiques avec le plus grand tact. C'était bien.

A Vincent Brie mon fournisseur officiel de petits beurrés chocolat.

A Laura Peretti, qui est en train de poser un cathéter de dialyse pendant que je rédige cette phrase.

A Bruno et Simon, le duo dynamique.

A Floriane Millet.

A Aurélien Brindel.

Aux filles du BPC4, Léa Nadjafizadeh et Stéphanie Metche. A Pauline Mauguin et à son chat. A Hélène Beringuer et sa bonne humeur.

A mes amis du côté non pneumologique : Virginie et Benoit, Elodie et Josselin, Béatrice et Ludovic.

A Clément Mottola qui était là à mon tout premier semestre d'internat et qui a rendu le semestre bien sympathique.

A Clotilde Nardin et à nos points de vue communs sur beaucoup de choses importantes.

A Chloé Maréchal qui a rendu sympathique mon semestre en HGE.

Et à tous ceux que j'ai oublié de remercier mais que j'ai rencontré durant tout ce long parcours...

SERMENT

« **A**u 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 ».

INDEX

GENERALITES	17
1. Définitions	18
1.1 Introduction	18
1.2 Classification de l'hypertension pulmonaire	19
2. Hypertension pulmonaire du groupe 3	23
2.1 Définition	23
2.2 Classification de l'HTP du groupe 3	23
2.3 Epidémiologie.....	24
2.4 Physiopathologie	25
2.5 Facteurs pronostiques	26
2.6 Traitement de l'HTP du groupe 3	27
3. Le cathétérisme cardiaque droit	29
3.1 Place diagnostique	29
3.2 Déroulement du cathétérisme cardiaque droit	29
3.3 L'effort lors du cathétérisme cardiaque droit	30
Bibliographie	32
ARTICLE ORIGINAL	36
CONCLUSION	61

PREMIERE PARTIE

Généralités

Plan

1. Définitions

1.1 Introduction

1.2 Classification de l'hypertension pulmonaire

2. Hypertension pulmonaire du groupe 3

2.1 Définitions

2.2 Classification de l'HTP du groupe 3

2.3 Epidémiologie

2.4 Physiopathologie

2.5 Facteurs pronostiques

2.6 Traitement de l'HTP du groupe 3

- Oxygénothérapie de Longue Durée

- Traitements spécifiques

3. Le cathétérisme cardiaque droit

3.1 Place diagnostique

3.2 Déroulement du cathétérisme cardiaque droit

3.3 L'effort lors du cathétérisme cardiaque droit

Généralités

1. Définitions

1.1 Introduction

Contrairement à la circulation systémique, la pression intravasculaire du réseau pulmonaire est basse malgré un débit important, du fait d'une anatomie du lit vasculaire et d'un tonus artériel différents. Dans certaines situations pathologiques la pression pulmonaire s'élève; on parle alors d'hypertension pulmonaire (HTP). Selon l'étiologie, le mécanisme à l'origine de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) peut se situer en amont ou en aval du capillaire pulmonaire.

L'élévation des pressions dans l'artère pulmonaire (AP) va entraîner une augmentation de la post-charge du ventricule droit (VD) qui, du fait de sa morphologie, ne pourra s'adapter que de façon transitoire (1). Il faut distinguer les augmentations brutales de la post charge du VD des augmentations lentes et progressives des affections chroniques, puisque les mécanismes d'adaptation sont différents (2). Dans les affections chroniques, le VD subit un remodelage et s'hypertrophie. Lorsque les capacités d'adaptation sont dépassées, le VD se dilate. L'évolution se fait alors vers l'insuffisance cardiaque droite, entraînant éventuellement le décès du patient (3,4).

1.2 Classification de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos, mesurée par cathétérisme cardiaque droit. La mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), reflet de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG), permet de différencier le caractère pré ou post capillaire. Une PAPO ≤ 15 mmHg définit une hypertension pulmonaire pré-capillaire.

Définition	Caractéristiques hémodynamiques	Groupes de la classification
Hypertension pulmonaire (HTP)	PAPm ≥ 25 mmHg	tous
HTP pré-capillaire	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO ≤ 15 mmHg	1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques 4. HTP thromboembolique chronique 5. HTP de mécanismes incertains ou multifactoriels
HTP post-capillaire	PAPm ≥ 25 mmHg PAPO > 15 mmHg	2. HTP des cardiopathies gauches 5. HTP de mécanismes incertains ou multifactoriels
HTP post-capillaire isolée	GTP < 7 mmHg et/ou RVP ≤ 3 UW	
HTP post- et pré-capillaire associée	GTP ≥ 7 mmHg et/ou RVP > 3 UW	

Définitions hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire issues des recommandations ESC/ERS de 2015 (5)

Abréviations : PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPO = pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP = résistances vasculaires pulmonaires ; GTP = gradient transpulmonaire (PAP diastolique – PAPO) ; UW = Unités Wood

Différents mécanismes sont impliqués dans l'HTP et une classification de ce fait a été établie. Les recommandations conjointes de l'ERS/ESC de 2015 définissent ainsi 5 groupes (5) :

- le groupe 1 : l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Dans ce cas, l'élévation de la PAPm (pression artérielle pulmonaire moyenne) est d'origine pré-capillaire. Elle est liée à une authentique vasculopathie des artérioles pulmonaires (<500 μ m). La physiopathologie est complexe, faisant intervenir de nombreuses voies de régulation et de signalisation conduisant à une dysfonction endothéliale (6). Les lésions histologiques mises en évidence comprennent une prolifération cellulaire endothéliale au niveau de l'intima, une hypertrophie de la média, des lésions plexiformes (prolifération focale de cellules musculaires lisses et endothéliales) ainsi que des micro-thromboses intraluminales et in situ (dans la paroi vasculaire) (7,8). L'HTAP peut être idiopathique ou héritable (liée à des mutations génétiques, par exemple du gène *BMPR2*). Elle peut également être induite par une prise de toxiques (médicaments), associée à des maladies auto-immunes (connectivites : sclérodermie, lupus érythémateux disséminé), au VIH, à l'hypertension portale, aux cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droit ou à la schistosomiase. Le groupe 1 se rapporte à la maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), dans laquelle la lésion élémentaire vasculaire pulmonaire se situe principalement au niveau des veinules pulmonaires.

- le groupe 2 : l'HTP est de cause post-capillaire, liée à une cardiopathie gauche. Toutes les cardiopathies gauches peuvent être à l'origine d'une HTP dès lors que la pression télé-diastolique du ventricule gauche augmente : valvulopathies, dysfonction ventriculaire gauche à fraction d'éjection préservée ou abaissée.

- le groupe 3 : l'HTP est pré-capillaire et liée à une insuffisance respiratoire compliquant une maladie pulmonaire, qu'il s'agisse d'une atteinte parenchymateuse et/ou des voies aériennes (pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), emphysème, BPCO) ou non (syndrome d'apnées du sommeil, syndrome obésité-hypoventilation, vie en haute altitude).

- le groupe 4 ou hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est liée à l'organisation de thrombi frais d'embolie pulmonaire en un tissu fibro-élastique qui tapisse les artères pulmonaires de gros et petit calibre, augmentant ainsi les RVP et la pression artérielle pulmonaire.

- le groupe 5 regroupe les hypertensions pulmonaires dont le mécanisme est incertain ou multifactoriel comme par exemple la sarcoïdose.

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et/ou hypoxémie chronique
1.1 Idiopathique 1.2 Héritable 1.2.1 mutation de <i>BMPR2</i> 1.2.1 autre mutation 1.3 Induite par les médicaments ou les toxiques 1.4 Associée à : 1.4.1 connectivite 1.4.2 infection par le VIH 1.4.1 hypertension portale 1.4.1 cardiopathies congénitales 1.4.1 schistosomiase	3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive 3.2 Pneumopathies infiltrantes diffuses 3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives 3.4 Syndrome d'apnées du sommeil 3.5 Syndrome d'hypoventilation alvéolaire 3.6 Exposition chronique à l'altitude élevée 3.7 Anomalies du développement pulmonaire
1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire	4. Hypertension pulmonaire post-embolique chronique (HTP-PEC) et autres obstructions artérielles pulmonaire
1'.1 Idiopathique 1'.2 Héritable 1'.2.1 mutation d' <i>EIF2AK4</i> 1'.2.1 autre mutation 1'.3 Induite par les médicaments, les toxiques ou post-radique 1'.4 Associée à : 1'.4.1 connectivite 1'.4.2 infection par le VIH	4.1 Hypertension pulmonaire post embolique chronique 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaire 4.2.1 Angiosarcome pulmonaire 4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires 4.2.3 Artérite 4.2.4 Sténoses artérielles pulmonaires congénitales 4.2.5 Parasitoses (hydatidose)
1'' Hypertension pulmonaire persistante du nouveau né	5. Hypertension pulmonaire multifactorielle et /ou d'origine indéterminée
2. Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches	
2.1 Dysfonction systolique ventriculaire gauche 2.2 Dysfonction diastolique ventriculaire gauche 2.3 Valvulopathies 2.4 Obstacle (acquis / congénital) sur la voie d'éjection ou d'admission du ventricule gauche 2.5 Sténose (acquise / congénitale) veineuse pulmonaire	5.1 Maladies hématologiques 5.2 Maladies systémiques, sarcoïdose, histiocytose, lymphangioliomyomatose 5.3 Maladies métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies 5.4 Autres : médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique (dialysée ou non), hypertension pulmonaire segmentaire

Classification clinique des hypertensions pulmonaires issue des Guidelines ESC/ERS 2015

Chacun des groupes bénéficiera d'une prise en charge différente, d'où l'importance d'une classification clinique adaptée. Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire n'ont, à l'heure actuelle, prouvé leur efficacité que dans le groupe 1 de la classification de l'hypertension pulmonaire (ou HTAP). Dans les autres groupes, le traitement reste celui de la pathologie causale. Ainsi dans l'HTP du groupe 2 le traitement repose sur le contrôle de l'insuffisance cardiaque gauche (traitement médical ou interventionnel). Le traitement de l'HTP du groupe 3 est celui de l'insuffisance respiratoire chronique (oxygénothérapie longue durée (OLD), ventilation non-invasive (VNI), pression positive contrôlée (PPC)...). L'endartériectomie pulmonaire chirurgicale est le traitement de choix de l'HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC). En cas d'inopérabilité, d'autres alternatives sont possibles comme l'angioplastie pulmonaire ou le traitement médical par riociguat.

2. Hypertension pulmonaire du groupe 3

2.1 Définition

L'HTP est une complication fréquente des pathologies pulmonaires sévères, aussi bien de la BPCO, du syndrome emphysème-fibrose, du syndrome obésité-hypoventilation que des pneumopathies infiltrantes diffuses.

2.2 Classification de l'HTP du groupe 3

La classification de l'HTP du groupe 3 évolue peu. La classification de Venise datant de 2003 a été revue en 2008 (Dana Point) avec ajout du groupe "3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern"(9). Il n'y a eu

aucun changement apporté en 2013 à l'occasion de la dernière actualisation de la classification à Nice (10).

3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et/ou hypoxémie chronique

- 3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive
- 3.2 Pneumopathies infiltrantes diffuses
- 3.3 Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4 Syndrome d'apnées du sommeil
- 3.5 Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6 Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7 Anomalies du développement pulmonaire

Causes d'hypertension pulmonaire du groupe 3 selon les Guidelines ESC/ERS 2015

2.3 Epidémiologie

On ne dispose pas à l'heure actuelle de véritables données épidémiologiques provenant d'études en population générale. Les données disponibles proviennent de populations hospitalières avec de nombreux biais d'inclusion restrictifs (patients provenant de listes de transplantation ou de centres experts de l'hypertension pulmonaire). Dans la BPCO, L'HTP du groupe 3 apparaît comme fréquente (prévalence 30-70%) (11–15). Une étude portant sur 139 patients retrouvait une prévalence de l'HTP de 7%, 25% et 22% chez des patients BPCO respectivement de stade II, III et IV. (16).

L'HTP sévère se définit dans cette population par une élévation > 35 mm Hg de la PAPm et/ou baisse de l'IC < 2,5 l/min/m². Cette complication est, quant à elle,

rare (1-13%) et est associée à une hypoxémie sévère contrastant avec une atteinte fonctionnelle respiratoire moins marquée, une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) abaissée ainsi qu'une dysfonction ventriculaire droite plus importante (15,17,18).

En cas de fibrose pulmonaire idiopathique, une PAPm supérieure à 25 mmHg est retrouvée au diagnostic dans 8,1% (19) et 14,9% (20) des patients, avec des valeurs plus élevées lorsque la fibrose est évoluée (14).

Les patients atteints de syndrome emphysème fibrose sont particulièrement à risque d'HTP, puisqu'environ la moitié développent une HTP sévère qui contribue à la sévérité de l'hypoxémie (21).

2.4 Physiopathologie

Dans l'hypertension pulmonaire due à l'insuffisance respiratoire chronique plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans l'augmentation des RVP. La destruction du lit vasculaire accompagnant l'atteinte parenchymateuse peut être à l'origine d'une diminution en nombre des vaisseaux pulmonaires de petit calibre (22). La vasoconstriction résultant de l'hypoxie alvéolaire peut entraîner une diminution de calibre des vaisseaux pulmonaires (23). Dans la BPCO, une compression des vaisseaux pulmonaires (en cas d'hyperinflation dynamique) ainsi qu'un remodelage vasculaire accru peuvent être observés (24). Des facteurs génétiques encore non élucidés pourraient contribuer à l'HTP en cas de BPCO (25). Le rôle du stress oxydatif, de l'insulino-résistance, ou de l'acidose semblent également avoir un rôle dans la dysfonction endothéliale, tout particulièrement chez les patients obèses (26,27). Il a ainsi été démontré dans des modèles de vaisseaux pulmonaires murins,

que les rats insulino-résistants mis en situation d'hypoxie chronique développaient une hypertension pulmonaire (28).

2.5 Facteurs pronostiques

L'HTP est un facteur pronostique fortement corrélé à la survie dans la BPCO, la survie étant inversement corrélée à la sévérité de l'HTP (15). Ainsi, Kessler et al. ont démontré qu'outre l'hypoventilation alvéolaire, une PAPm > 18 mm Hg était corrélée à une augmentation du risque d'exacerbation grave de BPCO (29). Il en va de même pour les marqueurs échocardiographiques de la fonction ventriculaire droite, qui apparaissent comme des facteurs pronostiques indépendants, dans l'HTP secondaire à la BPCO (30).

Dans les PID, l'HTP est une complication fréquente venant aggraver un pronostic déjà sombre. Il existe une corrélation entre la PAPm au repos ainsi que les performances à l'effort (31). En revanche, il n'y a pas forcément de corrélation entre la sévérité de l'hypertension pulmonaire et les mesures fonctionnelles respiratoires, notamment dans le syndrome emphysème-fibrose (14). Dans la fibrose pulmonaire idiopathique la valeur de PAPm au diagnostic représente un facteur pronostique de survie indépendant (20). Dans le syndrome emphysème fibrose, la survie médiane des patients présentant des RVP supérieures à 6 Unités Wood est inférieure à un an (21).

2.6 Traitement de l'HTP du groupe 3

2.6.1 Oxygénothérapie de Longue Durée

L'oxygénothérapie de longue durée (OLD) est un traitement reconnu de l'insuffisance respiratoire chronique en présence d'une hypoxémie chronique (32). Dans la BPCO l'hypoxie alvéolaire est considérée comme une des causes d'augmentation des RVP. Le traitement par OLD vise à diminuer le retentissement de celles-ci. Le bénéfice sur le plan hémodynamique a été démontré (33,34). Dans l'étude de Weitzenblum et al., on observait ainsi une diminution des RVP à l'origine d'une baisse de la PAPm de $2,15 \pm 4,4$ mm Hg par an (sur une période moyenne de 31 mois) après instauration du traitement par oxygénothérapie de longue durée (34). Dans cette indication, la durée du traitement quotidienne doit être supérieure à 16h par jour pour être efficace.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'oxygénothérapie de longue durée doit être proposée aux patients insuffisants respiratoires chroniques sévères en cas de $PaO_2 \leq 55$ mm Hg (en état stable) ou en cas de $PaO_2 < 60$ mm Hg avec la présence de signes d'insuffisance cardiaque droite, d'une polyglobulie, d'une hypertension pulmonaire ou de désaturations nocturnes non apnéiques (32).

2.6.2 Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire

Les traitements spécifiques (antagonistes des récepteurs à l'endothéline-1, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, analogues des prostacyclines) utilisés dans l'HTAP ne sont pas recommandés à l'heure actuelle dans le traitement de l'HTP

du groupe 3. On peut même observer une aggravation de l'hypoxémie lors de l'instauration de traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire. Celle-ci peut être expliquée par la majoration des inégalités du rapport ventilation/perfusion, par augmentation de la perfusion de zones peu ou pas ventilées. Ainsi, une étude randomisée mettait en évidence non seulement l'aggravation de l'hypoxémie et des performances à l'effort chez les sujets BPCO avec une HTP non sévère traités par bosentan, mais également une aggravation de la qualité de vie (35). Les performances à l'exercice ne semblaient pas non plus améliorées sur une population de 15 patients BPCO atteints d'HTP traités par sildenafil, ayant été évaluée par cathétérisme cardiaque droit avant et à 3 mois de l'introduction du traitement (36). Le traitement par monoxyde d'azote (NO) inhalé a été évalué chez un groupe de patients traités par OLD et a montré une efficacité sur l'augmentation du débit cardiaque durant l'administration de NO pulsé, sans aggravation de l'hypoxémie (37). Compte tenu des modalités particulières d'administration de NO, ce traitement n'est pas utilisé en routine.

On observe des résultats similaires chez des patients porteurs de PID ou de SEF, avec une absence d'amélioration du TM6 ou de la classe fonctionnelle NYHA sous traitement spécifique de l'HTAP, malgré une baisse significative du NT-pro-BNP (38). Une aggravation clinique pourrait même survenir sous traitement spécifique de l'HTAP dans les PID. Ainsi, l'étude ARTEMIS-IPF qui évaluait le traitement par ambrisentan dans la fibrose pulmonaire idiopathique a été interrompue prématurément devant une suspicion de progression plus rapide de la maladie et une augmentation du nombre d'hospitalisations sous traitement (39). De la même façon, l'étude RISE-IIP a été interrompue précocement en 2016 devant une

augmentation du nombre de décès et d'effets secondaires graves des patients atteints de PID sous riociguat.

3. Le cathétérisme cardiaque droit

3.1 Place diagnostique

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen diagnostique de choix dans l'hypertension pulmonaire. Il permet une mesure des pressions dans l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ainsi que la mesure du débit cardiaque par la méthode de thermodilution ou la méthode de Fick. Cette dernière est actuellement le GOLD standard, mais est supplantée dans de nombreux centres par la méthode de thermodilution en raison de sa faisabilité. La morbidité (1,1%) et la mortalité (0,055%) de cet examen sont faibles lorsqu'il est réalisé dans des centres experts (5,40). Les incidents sont liés essentiellement à la ponction veineuse (hématome, douleur, pneumothorax). Les décès sont rares et en général liés au non-respect des contre-indications.

3.2 Déroulement du cathétérisme cardiaque droit

Le patient étant installé en décubitus dorsal, la sonde de Swan-Ganz est insérée au travers d'un désilet mis en place dans une veine de bon calibre (jugulaire interne, sous-clavière, humérale). La sonde est ensuite avancée jusqu'au positionnement de l'extrémité dans une artère pulmonaire située en zone 3 de West. L'insertion et le positionnement de la sonde peuvent se faire sous contrôle d'un amplificateur de brillance.

Les mesures de pressions sont ensuite effectuées avec une attention particulière au positionnement du transducteur de pression, qui doit être situé au niveau de l'oreillette droite. La mesure des pressions sera effectuée en fin d'expiration ou automatiquement à l'aide d'un logiciel calculant la moyenne sur un ou plusieurs cycles respiratoires (5,41).

La mesure du débit cardiaque fait appel à la méthode de la thermodilution qui consiste en l'injection d'un marqueur (eau froide) au niveau d'un orifice proximal de la sonde et du recueil du signal thermique à l'extrémité de la sonde (5,42). La méthode de référence de mesure du débit cardiaque est la méthode de Fick. Elle nécessite la mesure de concentration en oxygène au niveau du sang veineux mêlé (artériel pulmonaire) et au niveau artériel, ainsi qu'une mesure de la consommation d'oxygène (VO_2). La nécessité de connaître la consommation d'oxygène rend cependant cette méthode complexe en routine (nécessité d'un plateau technique adéquat, difficultés à obtenir des valeurs de VO_2 fiables).

3.3 L'effort lors du cathétérisme cardiaque droit

Il n'existe pas de procédure standardisée vis-à-vis de la réalisation des mesures hémodynamiques à l'effort. Deux points sont à souligner :

- L'intensité et le type d'effort : Dans la majorité des études s'intéressant à l'hémodynamique pulmonaire à l'effort, les sujets effectuent un effort en décubitus dorsal strict. Cet effort est maintenu durant une période allant de 6 à 15 minutes, selon que l'épreuve d'effort lors du cathétérisme cardiaque droit soit effectuée de manière incrémentale ou d'emblée à une intensité pré-déterminée (43–45).

- La mesure des pressions : la mesure des pressions intra-vasculaires est affectée par les variations de la pression intra-thoracique. En cas de BPCO, ces

variations sont amplifiées du fait des efforts ventilatoires plus importants pour vaincre une résistance accrue des voies aériennes. L'hyperinflation dynamique peut également être aggravée à l'effort, majorant les oscillations de la pression intrathoracique. La pression moyenne au cours du cycle respiratoire est un meilleur reflet de la post charge du ventricule droit, car elle est plus proche de la pression transmurale dans l'artère pulmonaire (46).

Bibliographie

1. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 22 avr 2008;51(16):1527-38.
2. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D22-33.
3. Galiè N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2004;43(12, Supplement):S1.
4. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jaïs X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. juin 2010;35(6):1286-93.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 1 janv 2016;37(1):67-119.
6. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 20 janv 2004;109(2):159-65.
7. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. The Basic Science of Pulmonary Arterial Hypertension for Clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation*. 11 mai 2010;121(18):2045-66.
8. Lannan KL, Phipps RP, White RJ. Thrombosis, platelets, microparticles, and PAH: More than clot. *Drug Discov Today*. août 2014;19(8):1230-5.
9. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 30 juin 2009;54(1 Suppl):S43-54.
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D34-41.
11. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2002;166(3):314-22.
12. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. mai 1995;107(5):1193-8.

13. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 14 juill 2015;10:1313-20.
14. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D109-116.
15. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2005;172(2):189-94.
16. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1313-20.
17. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* mai 2005;127(5):1531-6.
18. Weinmann GG, Chiang Y-P, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT). *Proc Am Thorac Soc.* 1 mai 2008;5(4):381-4.
19. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* mars 2007;131(3):650-6.
20. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;85(6):456-63.
21. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* janv 2010;35(1):105-11.
22. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, Estepar RSJ, Diaz A, Silverman EK, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2010;181(3):218-25.
23. Ward JPT, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2009;9(3):287-96.
24. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(4):390-8.
25. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet A-S, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 14 oct 2003;108(15):1839-44.

26. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes.* 2012;2012:505274.
27. Fouty B. Diabetes and the pulmonary circulation. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* nov 2008;295(5):L725-6.
28. Moral-Sanz J, Lopez-Lopez JG, Menendez C, Moreno E, Barreira B, Morales-Cano D, et al. Different patterns of pulmonary vascular disease induced by type 1 diabetes and moderate hypoxia in rats. *Exp Physiol.* mai 2012;97(5):676-86.
29. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1999;159(1):158-64.
30. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juin 2002;15(6):633-9.
31. Armstrong HF, Schulze PC, Bacchetta M, Thirapatarapong W, Bartels MN. Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation. *Respirol Carlton Vic.* juill 2014;19(5):675-82.
32. Haute Autorité de Santé. Oxygénothérapie à domicile. Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2012. [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/texte_court_rapport_oxygenotherapie_2012_06_08.pdf
33. Zieliński J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwiński P, Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest.* janv 1998;113(1):65-70.
34. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* avr 1985;131(4):493-8.
35. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* sept 2008;32(3):619-28.
36. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J.* avr 2008;31(4):759-64.

37. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*. 1 avr 2003;58(4):289-93.
38. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J*. nov 2015;46(5):1378-89.
39. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 7 mai 2013;158(9):641-9.
40. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 19 déc 2006;48(12):2546-52.
41. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2014;190(3):252-7.
42. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1999;160(2):535-41.
43. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducoloné A, et al. « Natural history » of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2001;164(2):219-24.
44. Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. mai 2013;41(5):1031-41.
45. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. nov 2012;142(5):1166-74.
46. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J*. mai 2014;43(5):1316-25.

Rubrique : Articles originaux

Titre : Comparaison des mesures hémodynamiques pulmonaires à l'effort entre l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 et l'hypertension artérielle pulmonaire

Liste des auteurs

Matthieu KOSZUTSKI (1), Morgane FAURE (1), Anne GUILLAUMOT (1), Emmanuel GOMEZ (1), Magalie MERCY (1), François CHABOT (1,2), Ari CHAOUAT (1,2)

Liste des affiliations : (1) CHU de Nancy, pôle des spécialités médicales/département de pneumologie, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54500, France, (2) Université de Lorraine, INGRES, EA 7298, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54500, France

Liste de tous les organismes ayant aidé à la réalisation de l'étude

Néant

Titre court

Hémodynamique pulmonaire à l'effort de l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3

Auteur correspondant

Matthieu KOSZUTSKI, CHU de Nancy, pôle des spécialités médicales/département de pneumologie, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54500, France

matthieu.koszutski@gmail.com

Résumé

L'hypertension pulmonaire (HTP) sévère est une complication connue de l'insuffisance respiratoire chronique (IRC). L'HTP sévère liée à l'IRC, définie par une PAPm > 35 mm Hg ou une diminution de l'index cardiaque (IC) < 2,5 l/min/m², est beaucoup plus rare. Cette dernière entité présente des caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques plus sévères, se rapprochant de celles de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Tous les patients incidents atteints d'HTAP et d'HTP du groupe 3 ont été inclus rétrospectivement entre janvier 2005 et décembre 2015. Tous ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit avec épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique et d'un test de marche de 6 minutes (TM6). Les données fonctionnelles respiratoires ont également été colligées. Trois groupes ont été comparés : HTP du groupe 3 sévère, HTP du groupe 3 non sévère et HTAP.

Cent trente patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2015 : 20 dans le groupe HTP non sévère, 51 dans le groupe HTP sévère et 59 dans le groupe HTAP. Les patients avec une HTP due à une maladie respiratoire étaient en moyenne âgés de 10 ans de plus que les patients du groupe HTAP. Le VEMS et la CVF étaient significativement plus sévères dans le groupe HTP non sévère (VEMS 42% ± 25,9, CVF 68% ± 20,5 et VEMS/CVF 48% ± 21,1), que dans le groupe HTP sévère due à une IRC (VEMS 66% ± 26,6, CVF 82% ± 21,7 et VEMS/CVF 62% ± 16,3). Les valeurs moyennes de distance au TM6 (DTM6) dans les 3 groupes étaient de 308 ± 24 m, 266 ± 14 m et 377 ± 14 m, respectivement dans les groupes HTP non sévère, HTP sévère et HTAP. La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) était de 29 mm Hg, 40 mm Hg et 49 mm Hg, et l'index cardiaque (IC) de 3,1 l/min/m², 2,4 l/min/m² et 2,1 l/min/m², respectivement dans le groupe HTP non

sévère, HTP sévère et HTAP. Dans le groupe des patients avec une HTP sévère due à une IRC, le TM6 était corrélé à la PAP systolique (PAPs) au repos ($r = -0,389$, $p = 0,005$), aux résistances vasculaires pulmonaires (RVP) au repos ($r = -0,451$, $p = 0,001$), à la $\Delta\text{PAPs}_{(\text{repos-effort})}$ ($r = 0,561$, $p < 0,001$) et à la $\Delta\text{IC}_{(\text{repos-effort})}$ ($r = 0,421$, $p = 0,002$). Dans le groupe des patients avec une HTAP, le TM6 était corrélé à la $\Delta\text{PAPs}_{(\text{repos-effort})}$ ($r = 0,393$, $p = 0,002$), et à la $\Delta\text{IC}_{(\text{repos-effort})}$ ($r = 0,416$, $p = 0,001$).

Ces résultats montrent des similitudes entre les groupes HTAP et HTP sévère du groupe 3. Comme dans l'HTAP, on observe chez les sujets avec une HTP sévère du groupe 3, une distance parcourue au TM6 plus élevée chez les patients qui présentent une $\Delta\text{PAPs}_{(\text{repos-effort})}$ et une $\Delta\text{IC}_{(\text{repos-effort})}$ plus importante lors du cathétérisme cardiaque droit, ce qui témoigne d'une meilleure adaptation du ventricule droit à l'exercice.

Introduction

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication fréquente de l'insuffisance respiratoire chronique. Il s'agit du groupe 3 de la classification internationale. Elle est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mm Hg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg, les mesures étant effectuées lors du cathétérisme cardiaque droit au repos. L'HTP sévère, complication grave de l'insuffisance respiratoire chronique (IRC), est définie par une PAPm > 35 mm Hg ou un index cardiaque $< 2,5$ l/min/m² [1].

La prévalence de l'HTP dans les pathologies pulmonaires est variable selon les étiologies. Dans les études portant sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), 30 à 70% des patients présentent une HTP non sévère et moins de 5% des patients présentent une HTP sévère [2–5]. Dans le syndrome emphysème fibrose, jusqu'à 50% des patients présentent une HTP sévère au moment du diagnostic [6]. En cas de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), environ 30 % de patients présentent une HTP lors de l'évaluation hémodynamique dans le cadre du bilan pré-transplantation pulmonaire, avec environ 9 % de cas d'HTP sévère [7,8]. Bien que la physiopathologie de l'HTP sévère dans l'IRC ne soit pas parfaitement comprise à ce jour, plusieurs mécanismes sont avancés : destruction du lit vasculaire pulmonaire, hyperinflation dynamique chez le BPCO, vasoconstriction hypoxique ou remodelage vasculaire accru [9].

Il a déjà été démontré dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) que l'augmentation de l'IC et de la PAPs entre le repos et l'effort étaient corrélées à une augmentation de la DTM6 et apparaissaient comme des facteurs pronostiques indépendants de survie [10,11]. Ces mesures sont probablement représentatives d'une meilleure réserve contractile du ventricule droit, et plus généralement d'une

meilleure capacité du système cardio-vasculaire à répondre à une charge en travail accrue [12].

Il existe peu de données disponibles concernant l'hémodynamique à l'effort en cas d'hypertension pulmonaire du groupe 3. Dans cette population, les données existantes suggèrent une limitation à l'exercice, plutôt d'ordre cardiovasculaire que ventilatoire, tout comme dans l'HTAP [13]. Ces similitudes entre le profil hémodynamique des sujets avec une HTP sévère du groupe III et celui de l'HTAP laissent penser qu'une réponse aux thérapeutiques spécifiques est envisageable chez des sujets sélectionnés.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact des mesures hémodynamiques à l'effort sur la distance au TM6, en fonction du statut sévère ou non sévère de l'HTP du groupe 3. L'objectif secondaire était de comparer nos résultats hémodynamiques à l'effort et leurs corrélations avec la distance au TM6 des patients du groupe 3 de la classification clinique de l'HTP à des patients du groupe 1 (HTAP).

Matériel et Méthodes

Patients

Les données des patients incidents admis de janvier 2005 à décembre 2015 dans notre service pour cathétérisme cardiaque droit ont été colligées. Les données démographiques recueillies sont l'âge, le sexe, le poids et la taille.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus étaient ceux dont le diagnostic d'HTAP (idiopathique, héritable ou lié à une sclérodémie) ou d'hypertension pulmonaire du groupe 3 était

posé au cathétérisme cardiaque droit (PAPm \geq 25mm Hg et PAPO \leq 15 mm Hg). L'HTP était liée à la BPCO, à un syndrome emphysème-fibrose (SEF) ou à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Les critères d'exclusion, étaient l'absence d'HTP, la prise d'un traitement spécifique de l'HTAP, l'impossibilité à réaliser le TM6 ainsi que l'absence de données hémodynamiques à l'effort.

Les patients étaient classés en 3 groupes : le groupe HTP du groupe 3 non sévère (PAPm < 35 mm Hg), le groupe HTP du groupe 3 sévère (PAPm \geq 35 mm Hg et/ou IC < 2,5 l/min/m²) et le groupe HTAP.

Mesure de la fonction pulmonaire et TM6

Nous avons recueilli la classe fonctionnelle NYHA, la distance parcourue au TM6, la valeur des gaz du sang au repos (la PaO₂ et la PaCO₂), ainsi que les données spirométriques : capacité vitale fonctionnelle (CVF), volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le rapport VEMS/CVF. Le TM6 était réalisé selon les recommandations [14].

Mesures hémodynamiques

Les valeurs de pression de l'oreillette droite (POD), la PAPm, la PAPs, la PAPd et la PAPO étaient recueillies. Le débit cardiaque était obtenu par méthode de thermodilution. Les patients effectuaient ensuite un effort à charge constante sur ergocycle en décubitus dorsal. La puissance de l'exercice était déterminée la veille de l'examen, de sorte à ce qu'un effort continu puisse être maintenu pendant 8 minutes. Les valeurs de pressions étaient les moyennes obtenues durant un cycle respiratoire, pour s'affranchir des variations induites par les oscillations de la pression intra-thoracique [15].

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 14.0. Les données quantitatives ou continues sont données sous la forme de moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes s'est faite par analyse de la variance à un facteur (ANOVA). La comparaison des variables quantitatives a été faite avec le test du Chi-2. Les corrélations sont calculées avec la méthode de Pearson et présentées soit avec le coefficient de corrélation " r " soit le coefficient de détermination " r² ". Tous les tests ont été jugés significatifs à $p < 0,05$.

Résultats

Cent cinq patients ont eu un cathétérisme cardiaque droit entre 2005 et 2015, pour suspicion d'HTP due à une maladie respiratoire (Figure 1). Onze n'avaient pas d'HTP. Nous avons pu inclure 20 patients avec une HTP du groupe 3 non sévère, 51 patients avec une HTP du groupe 3 avec des critères de sévérité et 51 patients avec une HTAP idiopathique, héritable ou associée à une sclérodermie.

Caractéristiques démographiques

Le tableau 1 représente les caractéristiques de la population en fonction du groupe. Les patients avec une HTP du groupe 3 étaient plus âgés (respectivement 64 ± 7 ans et 67 ± 10 ans pour le groupe HTP du groupe 3 non sévère et sévère) que les patients du groupe HTAP, dont l'âge moyen était de 54 ± 15 ans. Cinquante six pour cent étaient des femmes dans le groupe HTAP, contre 20% dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère, et 18% dans le groupe HTP du groupe 3 sévère. Le groupe

HTP du groupe 3 non sévère comportait 15 BPCO, 3 SEF, 3 PID, 3 syndromes obésité-hypoventilation et 1 IRC multifactorielle. Le groupe HTP du groupe 3 sévère comportait 25 BPCO, 10 SEF, 12 PID et 3 IRC multifactorielles.

Fonction respiratoire

Les patients du groupe HTAP avaient un VEMS moyen de $87\% \pm 20,4$; une CVF moyenne de $93\% \pm 19,9$ et un rapport VEMS/CVF de $77\% \pm 8,1$. Les patients du groupe HTP du groupe 3 non sévère avaient en moyenne des résultats spirométriques plus altérés (VEMS $42\% \pm 25,9$; CVF $68\% \pm 20,5$ et VEMS/CVF $48\% \pm 21,1$) que ceux du groupe HTP du groupe 3 sévère (VEMS moyen $66\% \pm 26,6$; CVF moyenne $82\% \pm 21,7$ et VEMS/CVF $62\% \pm 16,3$). L'hypoxémie était plus marquée chez les patients avec une HTP du groupe 3 que ceux avec une HTAP (PaO₂ $52 \pm 9,6$ mm Hg dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère, $52 \pm 12,4$ mm Hg dans le groupe HTP du groupe 3 sévère et $69 \pm 15,5$ mm Hg dans le groupe HTAP). Les patients avec une HTP du groupe 3 non sévère avaient en moyenne une valeur de PaCO₂ de base plus élevée que les deux autres groupes (PaCO₂ moyenne $44 \pm 7,6$ mm Hg dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère, 36 ± 7 mm Hg dans le groupe HTP du groupe 3 sévère et $33 \pm 4,3$ mm Hg dans le groupe HTAP).

Les patients du groupe HTAP parcouraient la DTM6 la plus élevée des 3 groupes (310 ± 128 m dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère, 254 ± 106 m dans le groupe HTP du groupe 3 sévère et 377 ± 106 m dans le groupe HTAP).

Données hémodynamiques

Les données hémodynamiques sont rapportées dans le tableau 2. Au repos, les patients du groupe HTAP présentaient l'hémodynamique la plus sévère avec une PAPm de 49 ± 11 mm Hg et un IC de $2,1 \pm 0,7$ l/min/m². Les patients avec une HTP du groupe 3 sévère avaient une PAPm de 40 ± 8 mm Hg et un IC de $2,4 \pm 0,6$ l/min/m² et les patients avec une HTP non sévère avaient une PAPm de 29 ± 3 mm Hg et un IC de $3,1 \pm 0,5$ l/min/m².

La puissance du travail sur ergocycle était faible et similaire dans les 3 groupes. A l'effort, l'IC des patients avec une HTP du groupe 3 non sévère était plus élevé ($4,4 \pm 0,8$ l/min/m² versus $3,2 \pm 0,8$ l/min/m² et $2,9 \pm 1$ l/min/m² respectivement dans le groupe HTP sévère et HTAP). Les valeurs de PAPm et de PAPs étaient les plus élevées à l'effort dans le groupe HTAP (PAPm : 68 ± 14 mm Hg et PAPs : 104 ± 23 mm Hg) que dans le groupe HTP du groupe 3 sévère (PAPm : 57 ± 11 mm Hg et PAPs : 88 ± 17 mm Hg) et dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère (PAPm : 47 ± 9 mm Hg et PAPs : 73 ± 12 mm Hg).

Corrélations avec le TM6

Dans le groupe des 20 patients avec une HTP non sévère due à une IRC, aucune variable n'était corrélée au TM6 de façon significative. Dans le groupe des 51 patients avec une HTP sévère du groupe 3, le TM6 était corrélé à la PAPs au repos ($r = -0,389$; $p = 0,005$), aux RVP au repos ($r = -0,451$; $p = 0,001$), à la Δ PAPs_(repos-effort) ($r = 0,561$; $p < 0,001$) (Figure 2A) et à la Δ IC_(repos-effort) ($r = 0,421$; $p = 0,002$) (Figure 2B). Dans le groupe des 59 patients avec une HTAP, le TM6 était corrélé à la Δ PAPs_(repos-effort) ($r = 0,393$; $p = 0,002$) (Figure 3A), à la Δ IC_(repos-effort) ($r = 0,416$; $p = 0,001$) (Figure 3B) et à la Δ FC_(repos-effort) ($r = 0,48$; $p = 0,001$).

Discussion

Résultats principaux

Dans cette étude nous avons rapporté les caractéristiques fonctionnelles et les paramètres hémodynamiques au repos puis à l'effort des patients avec une hypertension pulmonaire du groupe 3 sévère ou non sévère, et nous les avons comparées à un groupe de patients avec une HTAP. Les patients avec une HTP sévère présentaient une altération moins importante de la fonction ventilatoire et une hypoxémie plus marquée que les sujets avec une HTP non sévère. Les patients avec une HTP du groupe 3 (sévere ou non sévère) étaient en majorité des sujets de sexe masculin et étaient plus âgés que ceux avec une HTAP. Parmi les 3 groupes, la DTM6 était la plus courte chez les sujets atteints d'HTP du groupe 3 sévère, la différence pouvant être expliquée en partie par la différence d'âge [16]. Les patients avec une HTP sévère et une HTAP présentaient des paramètres hémodynamiques de repos similaires et une augmentation de l'index cardiaque à l'effort nettement moins marquée que dans le groupe HTP non sévère. Aucun paramètre hémodynamique dans le groupe HTP du groupe 3 non sévère, n'était corrélé à la distance parcourue au TM6, contrairement aux groupes HTP du groupe 3 sévère et HTAP où $\Delta IC_{(\text{repos-effort})}$ et $\Delta PAPs_{(\text{repos-effort})}$ étaient corrélées à la DTM6.

Validation des données par rapport aux études existantes

L'absence de corrélations entre les données hémodynamiques et le TM6 chez les patients HTP du groupe 3 non sévère est probablement expliquée par un épuisement de la réserve ventilatoire et non circulatoire à l'effort. Cette limitation

ventilatoire est suggérée dans notre étude par des valeurs spirométriques très altérées dans ce groupe. Boerritger et al. a ainsi démontré que lors d'une épreuve d'effort chez des patients BPCO avec une PAPs < 40 mmHg, la limitation était respiratoire, alors que chez les sujets BPCO avec une PAPs > 40 mmHg, celle-ci était hémodynamique [13]. Dans les groupes HTP du groupe 3 sévère et HTAP plusieurs paramètres hémodynamiques sont corrélés au TM6. Les patients ayant une augmentation à l'effort plus importante de l'IC et de la PAPs présentent de façon générale de meilleures capacités à l'effort et donc une meilleure adaptation du système cardio-circulatoire. Il a été montré dans l'HTAP que la réserve contractile du ventricule droit à l'effort est diminuée voire épuisée, ces patients présentant déjà au repos une contractilité augmentée à son maximum, pour faire face à l'augmentation de post-charge [12].

Interprétation des résultats

Les mesures hémodynamiques à l'exercice permettent d'identifier à un stade précoce l'atteinte vasculaire pulmonaire dans les PID et la sclérodermie [17,18]. Elles constituent également un outil permettant de mieux apprécier le pronostic des patients atteints d'HTAP [10,19]. Dans la BPCO, les mesures hémodynamiques au repos constituent un facteur pronostic connu et l'intérêt des mesures à l'effort commence à apparaître pour la détection précoce de l'atteinte vasculaire pulmonaire [20]. Bien que l'HTP due aux maladies respiratoires présente quelques similitudes hémodynamiques avec l'HTAP, il est nécessaire de souligner que la réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP n'a jusque là pas fait preuve d'efficacité clinique [21,22].

Limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, l'effectif de l'étude est relativement faible et on observe un déséquilibre entre les groupes, avec un petit nombre de sujets dans le groupe HTP non sévère. L'explication réside en partie dans le fait que cette cohorte n'est pas le reflet de la population générale. Elle est issue de notre centre de compétences de l'HTAP, et est donc sélectionnée. Dans ces conditions, le dépistage des HTP du groupe 3 par cathétérisme cardiaque droit est essentiellement effectué chez des patients avec des valeurs de PAPs échocardiographiques, relativement élevées.

Secondairement, nous n'avons pas réalisé d'analyses en sous-groupes pour des raisons d'effectifs. Il en résulte que nous ne sommes pas en mesure de discriminer le caractère circulatoire ou ventilatoire de la limitation à l'exercice de certains patients, notamment ceux atteints de syndrome-empysème fibrose. On peut également souligner que l'épreuve d'effort était faite en décubitus dorsal. Bien qu'il ne s'agisse pas de la position habituelle pour la réalisation d'épreuves à l'effort, cela était nécessaire pour des questions pratiques et de sécurité des patients.

En conclusion, comme dans l'HTAP, on observe dans l'HTP sévère du groupe 3 une distance parcourue au TM6 plus élevée chez les patients présentant une augmentation plus importante de la PAPs et de l'IC lors du cathétérisme cardiaque droit à l'effort, représentative d'une meilleure adaptation du ventricule droit à l'exercice. Ces résultats suggèrent que l'atteinte cardio-circulatoire est la principale cause de la limitation à l'exercice chez les patients avec HTP sévère du groupe 3. Cela pourrait être le rationnel pour prescrire les traitements spécifiques de l'HTAP

chez ces patients. Il est cependant très important de souligner qu'à ce jour, il n'est pas recommandé de les utiliser du fait d'effets indésirables potentiels et de l'absence de preuve de leur efficacité.

Références

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- [2] Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314–22. doi:10.1164/rccm.2107027.
- [3] Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6. doi:10.1378/chest.127.5.1531.
- [4] Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94. doi:10.1164/rccm.200401-006OC.
- [5] Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.

- [6] Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11. doi:10.1183/09031936.00038709.
- [7] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52. doi:10.1378/chest.129.3.746.
- [8] Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715–21. doi:10.1183/09031936.00107206.
- [9] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2013;81:390–8.
- [10] Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Ponçot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, et al. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;44:704–13. doi:10.1183/09031936.00153613.
- [11] Grünig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth H-J, Bossone E, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128:2005–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
- [12] Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1050–7. doi:10.1164/rccm.201412-2271OC.

- [13] Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166–74. doi:10.1378/chest.11-2798.
- [14] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- [15] Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, System DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014;43:1316–25. doi:10.1183/09031936.00016913.
- [16] Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011;37:150–6. doi:10.1183/09031936.00194909.
- [17] Degani-Costa LH, Leverage B, Digumarthy SR, Eisman AS, Harris RS, Lewis GD. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2015;46:738–49. doi:10.1183/09031936.00191014.
- [18] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart Br Card Soc* 2017. doi:10.1136/heartjnl-2016-309981.
- [19] Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016;48:1658–67. doi:10.1183/13993003.00990-2016.

- [20] Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;41:1031–41. doi:10.1183/09031936.00085612.
- [21] Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J* 2015;46:1378–89. doi:10.1183/13993003.02307-2014.
- [22] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–301. doi:10.1183/09031936.00079512.

Tableau 1. Caractéristiques de la population de l'étude

	HTP du groupe 3 non sévère	HTP sévère du groupe 3	HTAP	p
nombre de sujets	20	51	59	
Age (années)	64 ± 7	67 ± 10	54 ± 15	<0,001
Femmes (%)	20	18	56	<0,001
IMC (kg/m ²)	25 ± 4	26 ± 4	26 ± 6	0,665
classe NYHA n(%)				<0,001
I	1 (5)	2 (4)	2 (3)	
II	0 (0)	4 (8)	10 (17)	
III	19 (95)	45 (88)	33 (56)	
IV	0 (0)	0 (0)	14 (24)	
Fonction respiratoire				
VEMS (%)	42 ± 26	66 ± 27	87 ± 20	<0,001
CVF (%)	68 ± 21	82 ± 22	93 ± 20	0,001
VEMS /CVF (%)	48 ± 21	62 ± 16	77 ± 8	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	52 ± 9,6	52 ± 12,4	69 ± 15,5	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	44 ± 7,6	36 ± 7,0	33 ± 4,3	<0,001
distance parcourue au TM6 (mètres)	310 ± 128	254 ± 106	377 ± 106	<0,001

IMC = indice de masse corporelle ; NYHA = New York Heart Association ; VEMS = volume expiratoire maximal seconde ; CVF = capacité vitale fonctionnelle ; PaO₂ = pression partielle artérielle en oxygène ; PaCO₂ = pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

Tableau 2. Données hémodynamiques au repos et à l'effort

	HTP du groupe 3 non sévère	HTP sévère du groupe 3	HTAP	p
Repos				
fréquence cardiaque (bpm)	79 ± 13	77 ± 12	78 ± 17	0,862
PAPm (mmHg)	29 ± 3	40 ± 8	49 ± 11	<0,001
PAPs (mmHg)	46 ± 6	64 ± 14	79 ± 19	<0,001
PAPO (mmHg)	7 ± 3	8 ± 3	8 ± 3	0,441
Débit cardiaque (l/min)	5,8 ± 0,9	4,4 ± 1,2	3,8 ± 1,4	<0,001
Index cardiaque (l/min/m ²)	3,1 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,1 ± 0,7	<0,001
RVP (Unités Woods)	3,8 ± 0,8	7,5 ± 2,7	12,7 ± 6,6	<0,001
Effort				
Puissance (Watts)	15,3 ± 6	14 ± 10	15 ± 12	
fréquence cardiaque (bpm)	102 ± 15	99 ± 16	106 ± 19	0,141
PAPm (mmHg)	47 ± 9	57 ± 11	68 ± 14	<0,001
PAPs (mmHg)	73 ± 12	88 ± 17	104 ± 23	<0,001
PAPO (mmHg)	15 ± 6	14 ± 5	11 ± 6	0,003
Débit cardiaque (l/min)	8,2 ± 1,6	5,9 ± 1,8	5,1 ± 2,1	<0,001
Index cardiaque (l/min/m ²)	4,4 ± 0,8	3,2 ± 0,8	2,9 ± 1,0	<0,001
RVP (Unités Woods)	4,0 ± 1,0	8,0 ± 3,0	13,2 ± 6,9	<0,001

bpm = battements par minute ; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPs = pression artérielle pulmonaire systolique ; PAPO = pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; RVP = résistances vasculaires pulmonaires.

Légendes des figures

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

Figure 2A et 2B. Corrélations (exprimées sous forme de coefficient de détermination) entre les valeurs d'augmentation à l'effort de la PAPs (Figure 2A) et de l'index cardiaque (Figure 2B) avec le TM6 dans le groupe HTP sévère due à une maladie respiratoire.

Figure 3A et 3B. Corrélations (exprimées sous forme de coefficient de détermination) entre les valeurs d'augmentation à l'effort de la PAPs (Figure 3A) et de l'index cardiaque (Figure 3B) avec le TM6 dans le groupe HTAP.

Figure 1

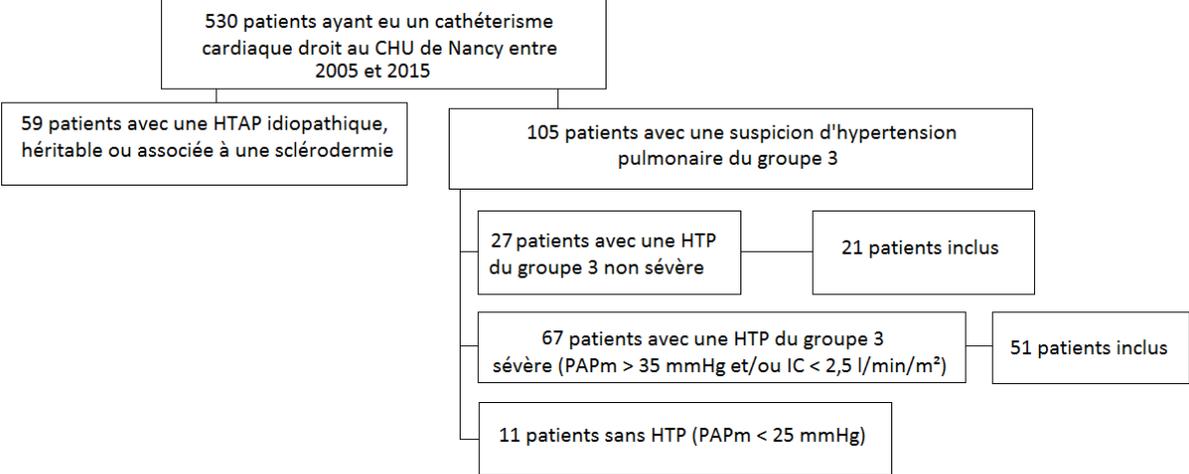


Figure 2A

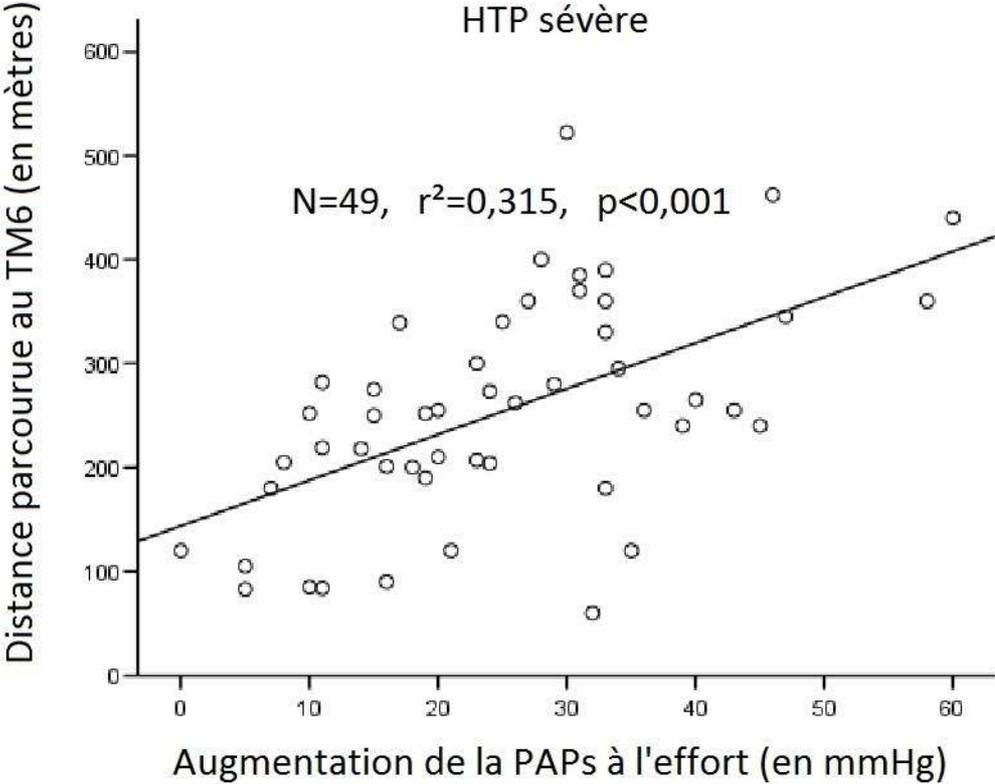


Figure 2B

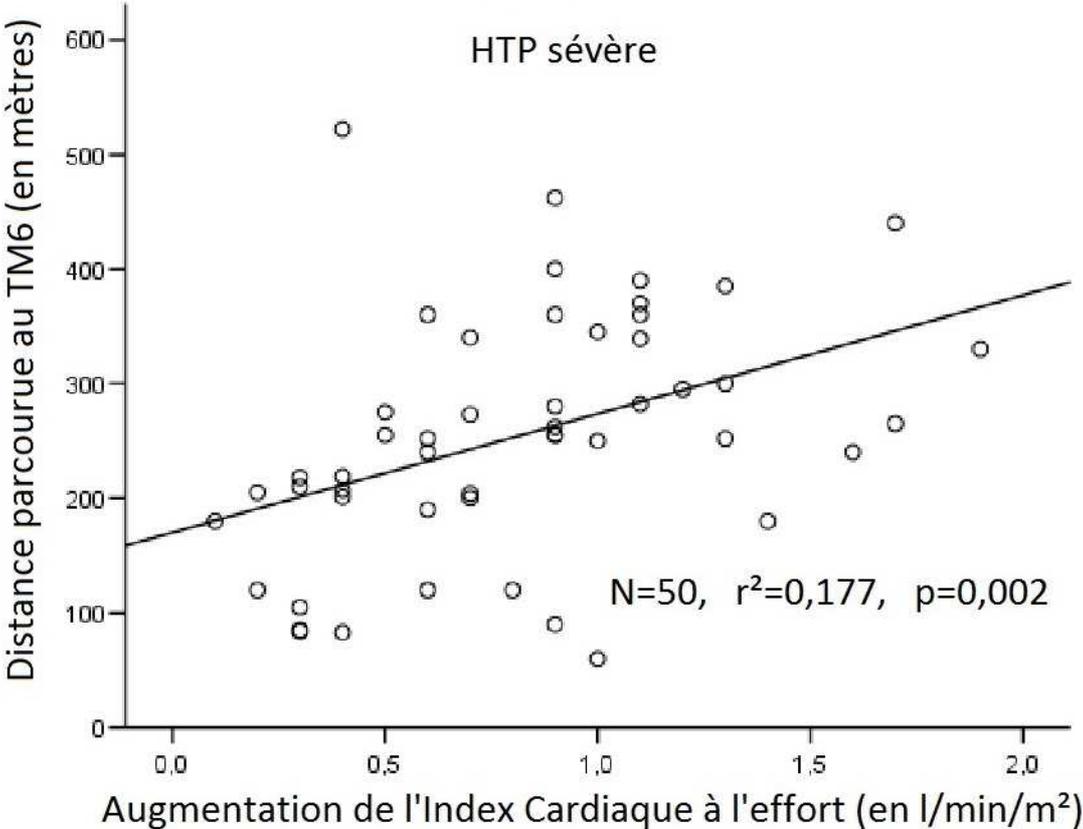


Figure 3A

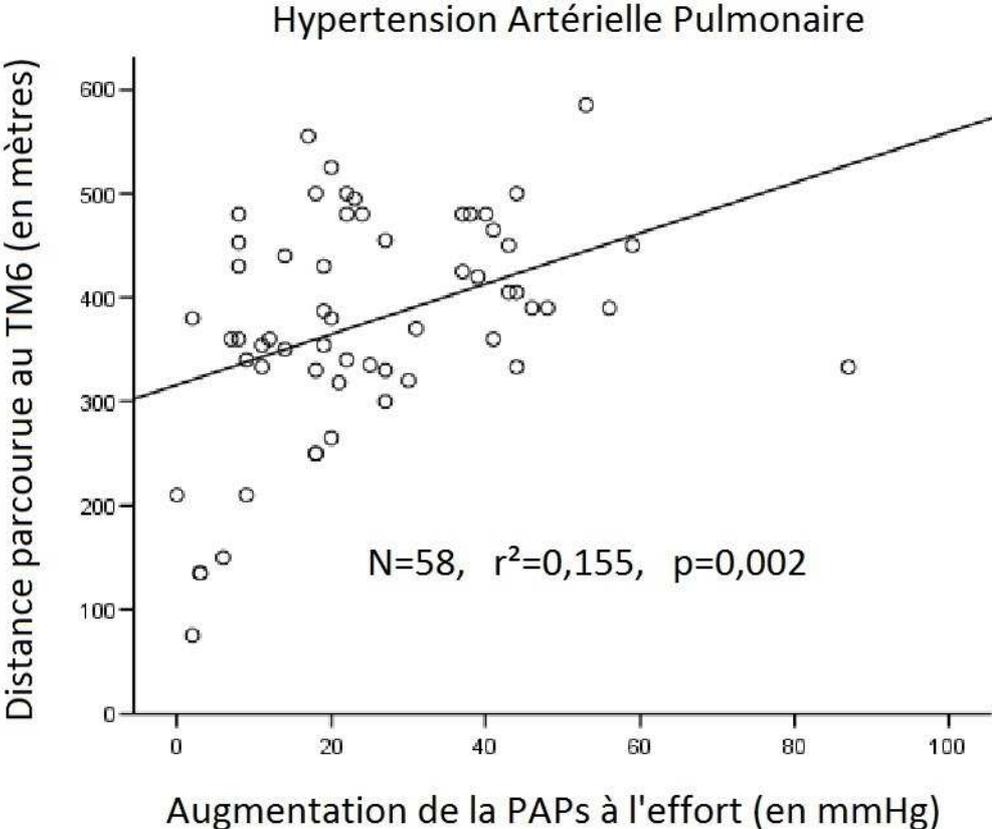
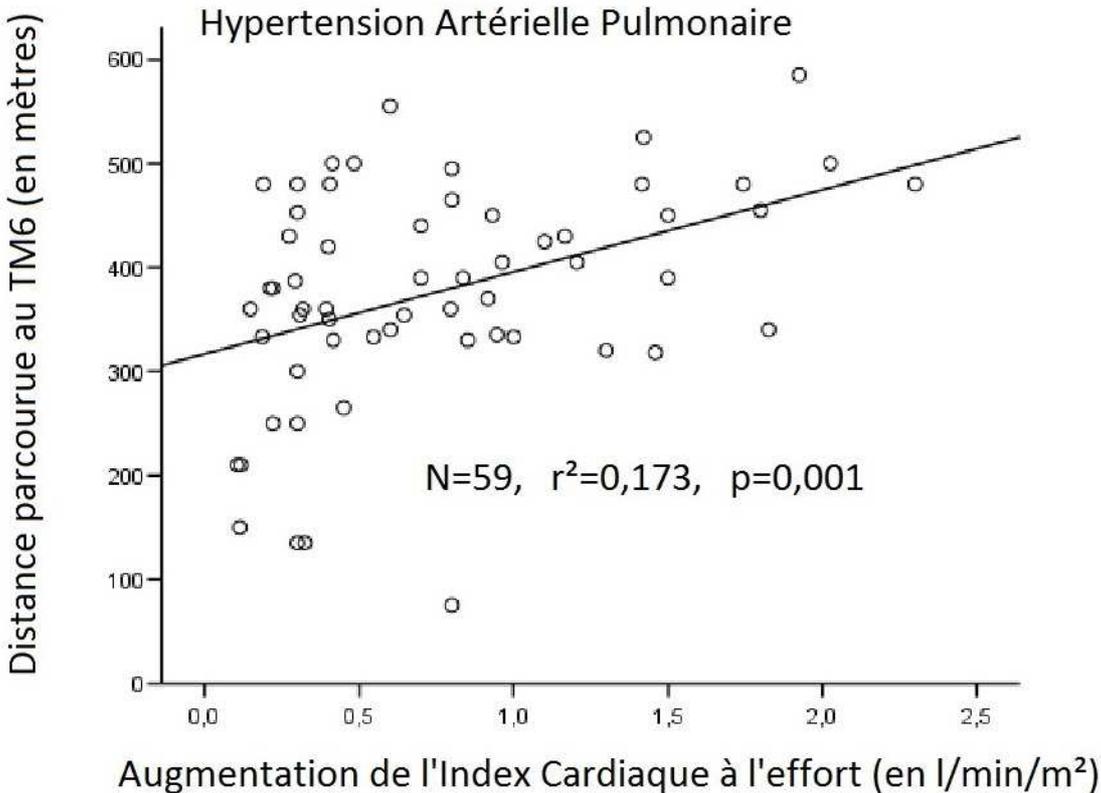


Figure 3B



Conclusion

Ce travail apporte des données sur les caractéristiques hémodynamiques pulmonaires à l'effort dans l'hypertension pulmonaire sévère du groupe 3. Nous avons montré dans ce groupe de patients qu'une augmentation plus importante de la PAPs et de l'index cardiaque à l'effort est associée à une distance plus importante parcourue au TM6.

Dans l'HTAP, l'évaluation hémodynamique à l'effort permet d'apporter des éléments précoces et intéressants dans l'évaluation du pronostic et de la survie. Il apparaît ainsi que l'augmentation de la PAPs et de l'IC à l'effort sont corrélés à une meilleure réponse au traitement, en terme de TM6 dans l'HTAP [1]. L'augmentation de la PAPs à l'effort et l'augmentation de l'IC apparaissent comme des marqueurs indépendants de survie [1,2]. Ces mesures sont probablement représentatives d'une meilleure capacité du système cardio-vasculaire à répondre à une charge en travail accrue [3].

Dans l'hypertension pulmonaire du groupe 3 on observe une différence entre les patients présentant des critères de sévérité hémodynamique et ceux présentant une hémodynamique pulmonaire moins altérée. Les patients avec un index cardiaque bas et une pression artérielle pulmonaire moyenne élevée vont présenter une limitation à l'exercice d'ordre cardio-circulatoire et auront tendance à présenter une fonction ventilatoire droite plus altérée.

A ce jour, et malgré des similitudes hémodynamiques au repos et à l'effort avec l'HTAP, il n'existe pas d'indication au traitement spécifique dans l'HTP du groupe 3. Des études sont nécessaires afin de déterminer s'il existe une sous population pour laquelle les traitements spécifiques peuvent s'avérer bénéfique.

Références

- [1] Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Ponçot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, et al. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;44:704–13. doi:10.1183/09031936.00153613.
- [2] Grünig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth H-J, Bossone E, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128:2005–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
- [3] Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1050–7. doi:10.1164/rccm.201412-2271OC.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hypertension pulmonaire (HTP) sévère est une complication connue de l'insuffisance respiratoire chronique (IRC). L'HTP sévère liée à l'IRC, définie par une PAPm > 35 mmHg ou une diminution de l'index cardiaque (IC) < 2,5 l/min/m², est beaucoup plus rare. Cette dernière entité présente des caractéristiques fonctionnelles et hémodynamiques plus sévères, se rapprochant de celles de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Tous les patients atteints d'HTAP et d'HTP du groupe 3 ont été inclus rétrospectivement entre janvier 2005 et décembre 2015. Tous ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit avec épreuve d'effort sur bicyclette ergonomique et d'un test de marche de 6 minutes (TM6). Les données fonctionnelles respiratoires ont également été colligées. 3 groupes ont été comparés : HTP du groupe 3 sévère, HTP du groupe 3 non sévère et HTAP.

130 patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2015. 20 dans le groupe HTP non sévère, 51 dans le groupe HTP sévère et 59 dans le groupe HTAP. Les patients avec une HTP due à une maladie respiratoire étaient plus âgés (moyennes respectives de 64 et 67 ans pour les groupes HTP non sévère et sévère) que les patients du groupe HTAP (54 ans). Le VEMS et la CVF étaient significativement plus sévères dans le groupe HTP non sévère (VEMS 42% ± 25,9, CVF 68% ± 20,5 et VEMS/CVF 48% ± 21,1), que dans le groupe HTP sévère due à une IRC (VEMS 66% ± 26,6, CVF 82% ± 21,7 et VEMS/CVF 62% ± 16,3). Les valeurs moyennes de distance au TM6 dans les 3 groupes étaient de 308 ± 24 m, 266 ± 14 m et 377 ± 14 m, respectivement dans les groupes HTP non sévère, HTP sévère et HTAP. La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) était de 29 mmHg, 40 mmHg et 49 mmHg, et l'index cardiaque (IC) de 3,1 l/min/m², 2,4 l/min/m² et 2,1 l/min/m², respectivement dans le groupe HTP non sévère, HTP sévère et HTAP. Dans le groupe des patients avec une HTP sévère due à une IRC, le TM6 était corrélé à la PAP systolique (PAPs) au repos ($r = -0,389$, $p = 0,005$), les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) au repos ($r = -0,451$, $p = 0,001$), la Δ PAPs_(repos-effort) ($r = 0,561$, $p < 0,001$) et le Δ IC_(repos-effort) ($r = 0,421$, $p = 0,002$). Dans le groupe des patients avec une HTAP, le TM6 était corrélé au Δ PAPs_(repos-effort) ($r = 0,393$, $p = 0,002$), et le Δ IC_(repos-effort) ($r = 0,416$, $p = 0,001$).

Ces résultats montrent des similitudes entre les groupes HTAP et HTP sévères du groupe 3. Comme dans l'HTAP, on observe chez les sujets avec une HTP sévère du groupe 3, une distance parcourue au TM6 plus élevée chez les patients qui présentent une Δ PAPs_(repos-effort) et une Δ IC_(repos-effort) plus importante lors du cathétérisme cardiaque droit, ce qui témoigne d'une meilleure adaptation du ventricule droit à l'exercice.

TITRE EN ANGLAIS

Comparison of exercise capacity and exercise haemodynamic relationships between severe group 3 pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLES : PULMONARY HYPERTENSION, EXERCISE TEST, RESPIRATORY INSUFFICIENCY

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
