



HAL
open science

Impact du traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire sur la saturation en oxygène

Vincent Brie

► **To cite this version:**

Vincent Brie. Impact du traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire sur la saturation en oxygène. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297440

HAL Id: hal-03297440

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297440>

Submitted on 23 Jul 2021

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

Vincent BRIE

Le 10 octobre 2018

**Impact du traitement spécifique de l'hypertension artérielle
pulmonaire sur la saturation en oxygène**

Examineurs de la thèse :

Président du jury : M. le Professeur François Chabot

Membres du jury : M. le Professeur Ari Chaouat, directeur de thèse
M. le Professeur Bruno Chenuel
M. le Docteur Emmanuel Gomez

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 Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

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 - 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 - Emile de
LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - 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 - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis
REGÉNT - 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 BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE¹⁷₃₅₅ - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

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

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 - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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)

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; 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 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

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

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 Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

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 Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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 AIMONE-GASTIN

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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*)

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*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

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

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

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 – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

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

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - 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 notre Maitre et Président de jury

Monsieur le Professeur F. Chabot,

Professeur des universités et Praticien Hospitalier en pneumologie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous vous remercions de votre enseignement, avec patience et indulgence, qui nous a permis d'évoluer tout au long de notre internat. Merci de nous avoir guidé dans notre réflexion médicale au sein de cette fascinante spécialité qu'est la pneumologie.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir accueillis et de nous avoir donné la chance d'étudier les maladies respiratoires dans votre service.

Votre savoir est pour nous un exemple.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur A. Chaouat,

Professeur des universités et Praticien Hospitalier en Pneumologie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger cette thèse.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée et de l'enseignement que vous nous avez dispensé au cours de ce travail.

Vos connaissances et votre expérience sur l'hypertension pulmonaire nous ont permis de progresser et de guider notre travail.

Votre patience et votre rigueur sont pour nous un modèle.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maitre et juge,

Monsieur le Professeur B. Chenuel,

Professeur des universités et Praticien Hospitalier en Physiologie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Nous vous remercions de votre gentillesse, de votre bienveillance et de votre disponibilité. Merci de nous avoir accueillis au sein de votre service et de nous avoir instruit sur la physiologie respiratoire. Vous nous avez permis de mieux aborder des thèmes difficiles et essentiels de notre spécialité.

Votre compétence et votre enthousiasme sont pour nous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Dr E. Gomez,

Docteur en Médecine, spécialisé en Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Nous vous remercions de votre incroyable gentillesse, de votre bienveillance et de votre attention permanente. Merci de nous avoir embarqué dans votre connaissance fascinante de la pneumologie. Vous nous avez donné goût à la médecine hospitalière avec votre bonne humeur à toute épreuve.

Votre humanité est pour nous un idéal à suivre.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A ma Famille

A mes parents pour leur soutien constant malgré les embûches de la vie et leur fierté indéfectible.

A mes grandes sœurs, Anne-Laure, Mathilde et Bénédicte, et à mon petit frère, Bertrand, qui sont mes meilleurs amis et mes plus grands modèles. Merci aux 2 correcteurs qui ont traqué les fautes d'orthographe, que ma vigilance pourtant à toute épreuve avait pu laisser échapper.

Merci à Dominique qui mange toujours beaucoup plus vite que nous et qui nous attend quand même. Merci d'avoir trouvé ma sœur, de nous avoir comblé de vos deux semis-personnes et d'avoir eu la folie de me faire la confiance d'en parrainer une.

A ma famille unie que j'aime et qui rend ce monde si beau, avec tout son amour, son humour et sa gentillesse qui bousculent les esprits.

A T., une belle rencontre qui a fait fondre mon cœur, merci de m'avoir supporté au cours de ce travail.

A mes Amis

Aux copains de Paris qui sont formidables, fous et vraiment beaux (Roxane pour être une énergie si positive, Cha qui pimente nos vies, Anne-Ju pour nous avoir nourri si bien, Arthur pour être très fou, Axelle et Guilhem pour nous enchanter, Candide pour son rire qui rendrai heureux n'importe qui, Laura et Wiwi pour être toujours à l'écoute, Maité pour ta bonne humeur, Paulin qui garde son sérieux malgré les autres et PO pour ne pas perdre la foi autour de tout ça). A augustin mon camarade voyageur.

Aux amis de la fac de Paris avec qui l'aventure a commencé il y a maintenant 10 ans (Béa et nos folies communes, Marie, Daphné et tous les autres).

Aux cointernes de pneumo avec qui nous nous sommes lancé chez les grands (Laura avec qui j'ai passé tout mon internat et dont les gènes irlandais lui permettent de tenir le Brie aussi bien que la triple fermentation, Carole, Simon, Brindel, Bruno et Hélène) et à tous les autres pneumologues en herbe.

A mes radiologues préférés Ayla, Julia et Alex.

A Valérie et Sandrine pour leur gentillesse et l'ouverture de nombreux IMAD.

A Morgane, mon ange gardien, pour ta bienveillance et ta gentillesse. Et à tous les jeunes chefs qui m'ont accompagné sur des petits pas grandissants (Magalie, Julie Perrin et Julie Chamard, Maeva, Bertrand, Catherine, MK, Arnaud, LA, Julien, Margot, Nathalie, Thomas, Guilhem et Pierre).

A Kevin qui est toujours motivé, à Marion et Sam.

Aux USIRiennes et USIRiens qui nous ont vu grandir et qui sont vraiment une super équipe (Claire, Sylvio, Guillaume et tous les autres).

Aux médecins de réanimation Thionville pour leur accueil chaleureux, leur énorme capital sympathie et nos nouvelles aventures à venir (George, Éric et Éric, Julien, Pascal et au Dr Bemer) et surtout à Elsa qui ne m'a pas laissé tomber. A Khaoula qui rejoint l'équipe et qui

est d'une gentillesse hors norme. A toute l'équipe fantastique des paramédicaux avec qui je vais avoir la joie de travailler.

Aux thionvillois qui n'y ont en fait que vécu 6 mois (Chloé, Annalisa, Jean et Jordane, John, Julien que j'aime bien même s'il fait de l'anesthésie, Manon qui est devenue une grande et à qui je souhaite de continuer à ne pas remplir complètement les blouses du CHU, Kevin qui fait une spécialité effrayante et qui est pourtant trop sympa, Soline pour sa douceur, Léa et Marion qui ont une peau superbe, Marie qui ne laissera jamais tomber les gens parce que son cœur ne peut pas faire autrement qu'aimer, PA qui est trop stylé, Pol même si ce n'est pas un vrai prénom, même mon portable le dit).

Aux cointernes de la RMB pour leur folie et leur amour (Ombeline ma sœur, Sylvain et Stéphane pour leur physique, Thomas un énorme soutien, Diana et sa bonne humeur et Arnaud notre père à tous).

A ma petite Perruche, à tous les amis des EFR et à leur humour noir (Sarah, Oriane, Emilien, Jean et Antoine).

Aux allemands et à leur amitié si belle (Florian, Carenine, Darshit, Pia et Puya).

A mes cointernes de RMC que j'aime parce qu'ils ne sont au fond que des grosses boules d'amour (Remy et tu sais le geste que je t'adresse, Anaïs qui a les cheveux doux, Nicolas et Lucas qui ont les mêmes références qu'on ne comprend pas mais c'est quand même drôle, Laurent qu'on apprécie et Sahar qui doit nous supporter). Au Dr Conrad, à notre humour partagé et notre passé commun à quelques années d'écart.

A toutes les équipes qui ont participé à ma formation :

Surtout aux médecins du département de pneumologie du CHRU de Nancy qui m'ont appris cette magnifique spécialité que je souhaite apprendre depuis mon premier stage d'externat (Dr Anne Guillaumot, Dr Ayman Kheir qui est un modèle tant par son savoir que par sa bienveillance et son calme, Dr Tiotiu, Dr Billon, Dr Vaillant).

Aux pneumologues de Schuman (Les Drs B. Godbert, P. Martin, P. Cervantes, S. Raymond, J. Hermann, F. Arboit).

Aux médecins de la réanimation médicale Brabois pour m'avoir tant appris sur une période pourtant si courte (Pr B. Levy et Drs C. Thivillier, P. Perez, A. Kimmoun, M. Mattei).

A tous les médecins des EFR (Dr Kneizeh) et du CUMSAPA cités plus haut et à ceux qui n'ont pas encore été cités (Guillaume, Dr Javel) et particulièrement au Dr M. Poussel pour sa gentillesse et sa disponibilité. A Danielle et Sophie et à leur bonne humeur et à toute la famille des techniciennes, surtout à Nathalie et à son courage.

Aux médecins de la réanimation Central qui m'ont permis de découvrir encore un autre versant de la réanimation, pour leur calme et leur gentillesse (Prs Bollaert et Gibot et Drs Cravoisy et Nace).

A toutes les infirmières qui sont nos soutiens de tous les jours, et aux aides-soignantes pour leur gentillesse et pour toutes les barquettes et compotes de CHU mises de côté pour certains jours très longs.

A tous les kinés de choc (MC, Sabines, Marek, Fanny, Pascales, Alice et bien d'autres).

Un grand merci à Cindy Tallotte et Pascale Malvestio qui ont été d'une aide précieuse tout au long de cet internat.

A tous ceux que j'ai oublié mais qui sont pourtant si importants pour moi car chaque rencontre est une richesse.

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 ».

Abréviations

AP : Artère pulmonaire
ATS : American Thoracic Society
BMP : Bone Morphogenetic Protein
BMPR : Récepteurs des BMP
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BNP : Brain Natriuretic Peptid
CVF : Capacité Vitale Forcée ($L \cdot \text{min}^{-1}$)
ECG : Electrocardiogramme
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ETT : Échocardiographie trans-thoracique
ERS : European Respiratory Society
FC : Fréquence Cardiaque (bpm)
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (%)
FOP : Foramen Ovale Perméable
GDS : Gaz Du Sang
GPD : Gradient de Pression Diastolo-capillaire (mmHg)
HCP : Hémangiomatose Capillaire Pulmonaire
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTAPi : Hypertension Artérielle Pulmonaire idiopathique
HTP : Hypertension Pulmonaire
IC : Index Cardiaque ($L \cdot \text{min}^{-1}$)
ICD : Insuffisance Cardiaque droite
IMC : Indice de Masse Corporelle ($\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
IT : Insuffisance tricuspидienne
IVD : Insuffisance Ventriculaire Droite
IV : Intra-Veineux
MPI : Myocardial Performance Index
MVOP : Maladie Veino-Occlusive Pulmonaire
NO : Monoxyde d'Azote
NYHA : New York Heart Association
OD : Oreillette Droite
OG : Oreillette Gauche
 P_a : Pression dans l'artériole pulmonaire
 P_A : Pression Alvéolaire pulmonaire
 P_v : Pression veineuse pulmonaire
 PaO_2 : Pression partielle d'oxygène artérielle (mmHg)
 $P_{A\text{O}_2}$: Pression Alvéolaire en Oxygène (mmHg)
 PaCO_2 : Pression partielle de dioxyde carbone artérielle (mmHg)
PAP : Pression Artérielle Pulmonaire (mmHg)

PAPd : Pression Artérielle Pulmonaire diastolique (mmHg)
 PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (mmHg)
 PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (mmHg)
 PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique (mmHg)
 PCP : Pression capillaire pulmonaire (mmHg)
 PDE5 : Phosphodiesterase 5
 P_{ETCO_2} : Pression Télé Expiratoire en CO₂ (mmHg)
 POD : Pression de l'Oreillette Droite (mmHg)
 POG : Pression de l'Oreillette Gauche (mmHg)
 PVD : Pressions du Ventricule Droit (mmHg)
 \dot{Q} : Débit sanguin (L.min⁻¹)
 \dot{Q}_c : Débit sanguin cardiaque (L.min⁻¹)
 \dot{Q}_s/\dot{Q}_t : fraction de shunt pulmonaire (%)
 REVEAL : US Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
 RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires (UW)
 S : Surface corporelle (m²)
 SaO_2 : Saturation en oxygène du sang artériel (%)
 SC : Sous-Cutané
 SpO_2 : Saturation pulsée en oxygène (%)
 SvO_2 : Saturation en oxygène du sang veineux mêlé (%)
 TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
 TGF : Transforming Growth Factor
 DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (ml.min⁻¹.mmHg⁻¹)
 TM6 : Test de Marche de 6 minutes (mètres)
 UW : Unité Wood
 V_A : Volume Alvéolaire (L)
 \dot{V}_A : Ventilation alvéolaire (L.min⁻¹)
 \dot{V}_A/\dot{Q} : Rapport de ventilation alvéolaire par la perfusion sanguine
 VD : Ventricule Droit
 V_D/V_T : Espace mort physiologique (mL)
 \dot{V}_E : Ventilation pulmonaire par minute (L.min⁻¹)
 \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} : Équivalent respiratoire en dioxyde de carbone
 VESI : Volume d'Ejection Systolique Indexé (mL.bpm⁻¹.m⁻²)
 VEMS : volume expiratoire maximale à la première seconde (L.min⁻¹)
 VG : Ventricule Gauche
 VIH : Virus de l'immunodéficienc e Humaine
 V_{MaxIT} : Vitesse Maximale de fuite d'Insuffisance Tricuspid e (m.s⁻¹)
 $\dot{V}O_2$: Débit en Oxygène consommé (L.min⁻¹)
 $\dot{V}O_{2max}$: Débit maximal d'oxygène consommé (mL.Kg⁻¹.min⁻¹)
 ΔP : Différence de Pression (mmHg)
 $\Delta PAPs$: Différence de Pression Artérielle Pulmonaire Systolique (mmHg)

Table des figures

Figure 1: Classification des Hypertensions pulmonaires (ESC/ERS Guidelines 2015).....	28
Figure 2 : Algorithme diagnostique dans l'hypertension pulmonaire (emprunté au collège des enseignants de pneumologie de langue française, d'après les guidelines ESC/ERS 2015).	30
Figure 3 : Signes échocardiographiques associés à l'HTP (ESC/ERS 2015) (3)	34
Figure 4 : Probabilité échocardiographique d'HTP (ESC/ERS 2015)	34
Figure 5 : Courbes de pression enregistrées lors de la progression du cathéter (figure empruntée au collège des enseignants de pneumologie de langue française)	36
Figure 6 : Évolution hémodynamique initiale de l'hypertension artérielle pulmonaire (Lau <i>et al.</i>) (18)	38
Figure 7 : Physiopathologie de l'HTAP (Turder <i>et al.</i>) (20).....	38
Figure 8 Retentissement de l'HTP sur la FEVD de MacNee (AJRCCM, 1994).....	41
Figure 9 : Remodelage et adaptation cardiovasculaire dans l'HTAP (2).....	42
Figure 10 : Risque des médicaments et toxiques incriminés dans l'HTAP (Recommandations ESC/ERS 2015)	43
Figure 11 : Voies de dysfonction endothéliale dans l'HTAP par Tromeur <i>et al.</i> (47).....	51
Figure 12 : Rapports Ventilation/perfusion d'un patient (A.M.) atteint d'HTAP d'après Dantzker	57
Figure 13 : Rapports Ventilation/perfusion d'un patient (A.M.) atteint d'HTAP après l'administration d'un agent vasodilatateur d'après Dantzker <i>et al.</i>	58
Figure 14 : Mécanisme physiopathologique du traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire (57).	80

Table des tableaux

Tableau 1: Définition hémodynamique des hypertensions pulmonaires (recommandations ESC/ERS 2015)	26
Tableau 2 : Fréquence des examens complémentaires (ESC/ERS 2015)	45
Tableau 3 : Objectif de traitement dans l'HTAP (ESC/ERS 2015)	49
Tableau 4 : Recommandation des traitements en fonction de la classe fonctionnelle dans l'HTAP ESC/ERS 2015	54

Table des matières

Abréviations	17
Table des figures	19
Table des tableaux.....	20
Introduction.....	24
Partie I : L'hypertension pulmonaire.....	26
I/ Définition.....	26
1. Hémodynamique.....	26
2. Classification	27
3. Épidémiologie.....	29
II/ Stratégie diagnostique	30
1. Algorithme diagnostique.....	30
2. Présentation clinique	31
a) Interrogatoire	31
b) Examen physique	32
3. Échocardiographie	32
a) La dysfonction cardiaque gauche.....	32
b) Estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique	33
c) Signes associés.....	33
d) Probabilité diagnostique	34
4. Cathétérisme cardiaque droit	35
a) Indication.....	35
b) Technique.....	35
c) Mesures	36
III/ Hypertension artérielle pulmonaire	38
1. Physiopathologie et évolution	38
a) L'endothélium	39
a.1. Anatomie	39
a.2. Rôle	39
b) Vasomotricité et remodelage	39
c) Insuffisance cardiaque droite	40
2. Classification dans l'HTAP	42
a) Idiopathique	42
b) Héritable.....	42
c) Toxique et médicamenteuse	43
c) Associée	44

d) Schistosomiase	44
3. Evaluation de la sévérité et du pronostic	45
a) Évaluation du risque.....	45
a.1. Démographique	45
a.2. Etiologique	46
a.3. Clinique	46
a.4. Biologique	46
a.5. Echocardiographique et IRM cardiaque	47
a.6. Epreuves d'effort	47
a.7. Fonctionnel respiratoire et gazométrique.....	48
a.8. Hémodynamique	48
b) Objectif de traitement	49
4. Traitement	50
a) Mesures générales	50
b) Traitements spécifiques	50
b.1. Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline	51
b.2. Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 et stimulateurs de la guanylate cyclase.....	52
b.3. Analogues de la prostacycline et du récepteur IP	52
c) Prise en charge médicale de l'insuffisance cardiaque droite.....	53
IV/ Les échanges gazeux dans l'HTAP et l'influence des vasodilatateurs	55
1/ Les anomalies des rapports ventilation/perfusion.....	55
a) En physiologie	55
b) Dans l'HTAP	56
c) Sous traitements vasodilatateurs.....	57
2/ Les shunts droit-gauche et effets shunt	58
3/ La baisse de la PvO ₂	60
Partie II : Impact du traitement spécifique de l'HTAP sur la saturation en oxygène.....	61
1/ Introduction :	63
2/ Matériels et Méthodes :.....	64
a) Population, critères d'inclusion et d'exclusion et méthodes de recueil des données. 64	
b) Méthodes de mesure hémodynamique et de la saturation en oxygène :.....	66
c) Choix des traitements spécifiques de l'HTAP et méthodes de suivi :.....	66
d) Etude de risque	67
d) Statistiques	67
3/ Résultats :	68
a) Description de la population :.....	68
b) Comparaison des groupes :	70
c) Objectifs sous traitement :.....	74

4/ Discussion :.....	76
a) Commentaire des résultats principaux :.....	76
a.1. Caractéristiques de la population générale	76
a.2. Hémodynamique et hématose :.....	76
a.3. Calcul de risque de mortalité :	77
b) Hématose et pronostic :.....	77
c) Etude des valeurs extrêmes :	78
d) Limites de l'étude :.....	79
5/ Conclusion :	79
Partie III : Perspectives d'avenir	80
Bibliographie :	83

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare due à une atteinte primitive des artérioles pulmonaires. Son évolution naturelle est défavorable rapidement sans traitement spécifique. Le développement de traitements spécifiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a permis de transformer le pronostic des patients (1). L'insuffisance cardiaque droite apparaît de manière progressive en évoluant par poussées qui peuvent faire découvrir cette maladie dont la symptomatologie est très aspécifique. Elle est le résultat de l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite par l'obstruction vasculaire pulmonaire (2). Le handicap majeur qui résulte des formes graves peut faire rapidement discuter la transplantation pulmonaire voire cardio-pulmonaire.

De nombreuses études réalisées chez des patients atteints d'HTAP ont permis d'identifier des facteurs pronostics au diagnostic et au cours du suivi. Ces critères orientent le choix des thérapeutiques et ont permis la définition d'objectifs de traitement par l'ERS/ESC dans les recommandations 2015(3). L'orientation de ces patients vers des centres experts en hypertension pulmonaire a permis d'optimiser la prise en charge. Les décisions se prennent de manières collégiales et les protocoles de recherche permettent d'assurer au patient un traitement adapté en permanence aux progrès de la science. La prise en charge globale permet l'amélioration de la qualité de vie des patients par l'implication de nombreux intervenants hospitaliers, elle est nécessaire pour l'adhérence et l'observance au traitement. Les patients atteints d'HTP de groupe 2,3 et 5 qui ne nécessitent pas la mise en place de traitements spécifiques, vont être traités par les médecins spécialistes des pathologies impliquées (3).

Les troubles de l'hématose sont fréquents, souvent limités, mais l'hypoxémie chez certains patients peut nécessiter une oxygénothérapie. L'HTAP et ses conséquences entraînent une diminution de la concentration artérielle totale en oxygène via la modification des rapports ventilation/perfusion, le retentissement sur le débit cardiaque, ou encore la présence de shunts. Les traitements spécifiques, avec leur action vasomotrice, modifient ces paramètres de différentes manières.

Dans ce travail nous rappellerons la définition de l'hypertension pulmonaire puis la stratégie diagnostique qui permet l'identification de l'hypertension artérielle pulmonaire. Nous décrirons cette maladie et les bases physiopathologiques qui permettent de comprendre son développement et son évolution. Nous rappellerons ensuite les grandes lignes de l'étude des risques et leurs implications thérapeutiques. A la fin de la première partie, les grands mécanismes qui interviennent dans la modification des échanges gazeux seront développés ainsi que les conséquences des traitements vasodilatateurs. Il existe peu de données sur l'évolution de l'hématose sous traitement et à notre connaissance aucun article ne décrit l'évolution des patients dont l'hypoxémie s'aggrave. La deuxième partie sera consacrée à une étude rétrospective que nous avons menée afin d'évaluer le profil des patients qui présentent une désaturation artérielle en oxygène sous traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire et son implication pronostique.

Partie I : L'hypertension pulmonaire

I/ Définition

1. Hémodynamique

L'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm). Elle rassemble toutes les pathologies qui ont une mesure de la PAPm ≥ 25 mmHg. Les explorations hémodynamiques permettent de la séparer en 2 groupes en pré et post capillaire suivant l'estimation de la pression capillaire pulmonaire (PCP) (3).

Tableau 1: Définition hémodynamique des hypertensions pulmonaires (recommandations ESC/ERS 2015)

Définition	Critères hémodynamiques	Groupes de classification
Précapillaire	PAPm ≥ 25 mmHg PCP ≤ 15 mmHg	Groupe 1 : HTAP Groupe 2 : HTP due aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxie Groupe 4 : HTP thrombo-embolique chronique et due aux occlusions vasculaire pulmonaires chroniques d'autres causes Groupe 5 : HTP multifactorielles ou de mécanisme incertain
Postcapillaire	PAPm ≥ 25 mmHg PCP > 15 mmHg	Groupe 2 : HTP des cardiopathies gauches Groupe 5 : HTP multifactorielles ou de mécanisme incertain
HTP post-capillaire isolée	GPD < 7 mmHg et/ou RVP ≤ 3 UW	
HTP post-capillaire et pré-capillaire combinées	GPD ≥ 7 mmHg et/ou RVP > 3 UW	

PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne, PCP = pression capillaire pulmonaire, GPD = gradient de pression diastolo-capillaire = Pression artérielle pulmonaire diastolique – PCP, RVP = résistances vasculaires pulmonaires. Les mesures de pressions sont exprimées en mmHg et les résistances en unités Wood (UW).

La valeur normale de la PAPm est $14,0 \pm 3,3$ mmHg (moyenne \pm écart-type) (4), son évolution est influencée par la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), le débit cardiaque (\dot{Q}_c) et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) :
 $PAP\ m = PAPO + (\dot{Q}_c \times RVP)$. Une mesure de la PAPm entre 21 et 24 mmHg ne permet pas de conclure au diagnostic d'HTP mais ces patients doivent être évalués régulièrement à la recherche d'une HTP. Dans la sclérodermie, par exemple, on a pu observer que ces patients avec une PAPm limite ont 3,7 fois plus de chance de développer une HTAP, avec une mortalité à 3 ans du diagnostic de 18% (5).

2. Classification

La réalisation d'examens complémentaires permet de différencier 5 groupes d'HTP d'après la classification de Simonneau *et al.* révisée au congrès de Nice en 2013 (6). Elles sont réparties en fonction de leur présentation clinique, physiopathologique, hémodynamique et leur stratégie thérapeutique :

- Les atteintes vasculaires pulmonaires primitives des groupe 1, 1' et 1''
- Les hypertensions pulmonaires des groupes 2, 3 et 4, respectivement dues aux cardiopathies gauches, aux maladie respiratoire et à la maladie thromboembolique chronique ou aux occlusions vasculaires pulmonaires chroniques d'autres causes.
- Les HTP de causes multiples ou de mécanisme incertain du groupe 5

1. Pulmonary arterial hypertension
1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection
1". Persistent pulmonary hypertension of the newborn
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital/acquired pulmonary veins stenosis
3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions
4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms
5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Figure 1: Classification des Hypertensions pulmonaires (ESC/ERS Guidelines 2015)

3. Épidémiologie

Même si elle est moins étudiée, l'HTP de groupe 2 est la plus fréquente des HTP. Les HTP des groupes 2 et 3 représentent une part importante de la pratique clinique courante, leur pronostic est lié à la gravité de la maladie causale et à son traitement. L'HTP de groupe 2 se développe principalement par la dysfonction diastolique ventriculaire gauche mais toute cardiopathie gauche peut en être responsable (7). La BPCO, responsable de plus de 80% des insuffisances respiratoires en Europe et aux USA, est la cause principale des HTP de groupe 3. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare dont l'épidémiologie est mal connue. Une prévalence entre 15 et 60 cas/million d'habitant est rapportée en Europe (3). Plusieurs registres permettent d'étudier les caractéristiques épidémiologiques des HTP.

Le registre français de l'HTAP totalisait 674 patients inclus entre 2002 et 2003. La prévalence de l'HTAP était estimée à 15 cas/million d'habitants, avec des disparités importantes de 5 à 25 cas/million d'habitants suivant les régions. L'incidence la plus basse était de 2,4 cas/million d'habitants. L'HTAP idiopathique qui est la forme sporadique de la maladie avait une prévalence estimée à 5,9 cas/million d'habitants. Les HTAP idiopathiques, héréditaires et associées aux anorexigènes totalisaient plus la moitié des HTAP (8). Elle était plus fréquente chez les femmes avec un ratio à 1,9 et l'âge moyen des patients était de 50 +/- 15 ans. La survie à 1, 2 et 3 ans était de 87, 76 et 67% dans l'étude de survie du registre français (9). Les chiffres ont néanmoins évolué en comparaison aux premiers registres, par exemple le registre américain dans les années 1980 décrivait des patients plus jeunes avec un âge moyen à 36 ans (3) et une survie médiane à 2,8 ans. L'HTAP liées aux toxiques et médicaments a par exemple évolué depuis 1995 (10), par la démonstration de sa similarité avec l'HTAP idiopathique qui a changé sa prise en charge. Son pronostic était semblable sous les thérapies spécifiques disponibles à cette époque, la stratégie thérapeutique a donc rejoint celle de l'HTAP idiopathique. Les molécules incriminées ne sont plus les mêmes, les anorexigènes associés aux fenfluramines du fait de leur responsabilité dans le développement de l'HTAP ne sont plus autorisés tandis que d'autres s'ajoutent au tableau et modifient cette population.

II/ Stratégie diagnostique

Le diagnostic comprend plusieurs étapes : la suspicion clinique qui amène à la réalisation d'une échocardiographie trans-thoracique (ETT), la confirmation par cathétérisme cardiaque droit, la classification et l'évaluation de la sévérité. L'hypertension pulmonaire doit toujours être recherchée chez un patient ayant une dyspnée non expliquée, des épisodes de syncopes ou des signes d'insuffisance cardiaque droite ainsi que chez les patients à risque de développer une hypertension pulmonaire (3).

1. Algorithme diagnostique

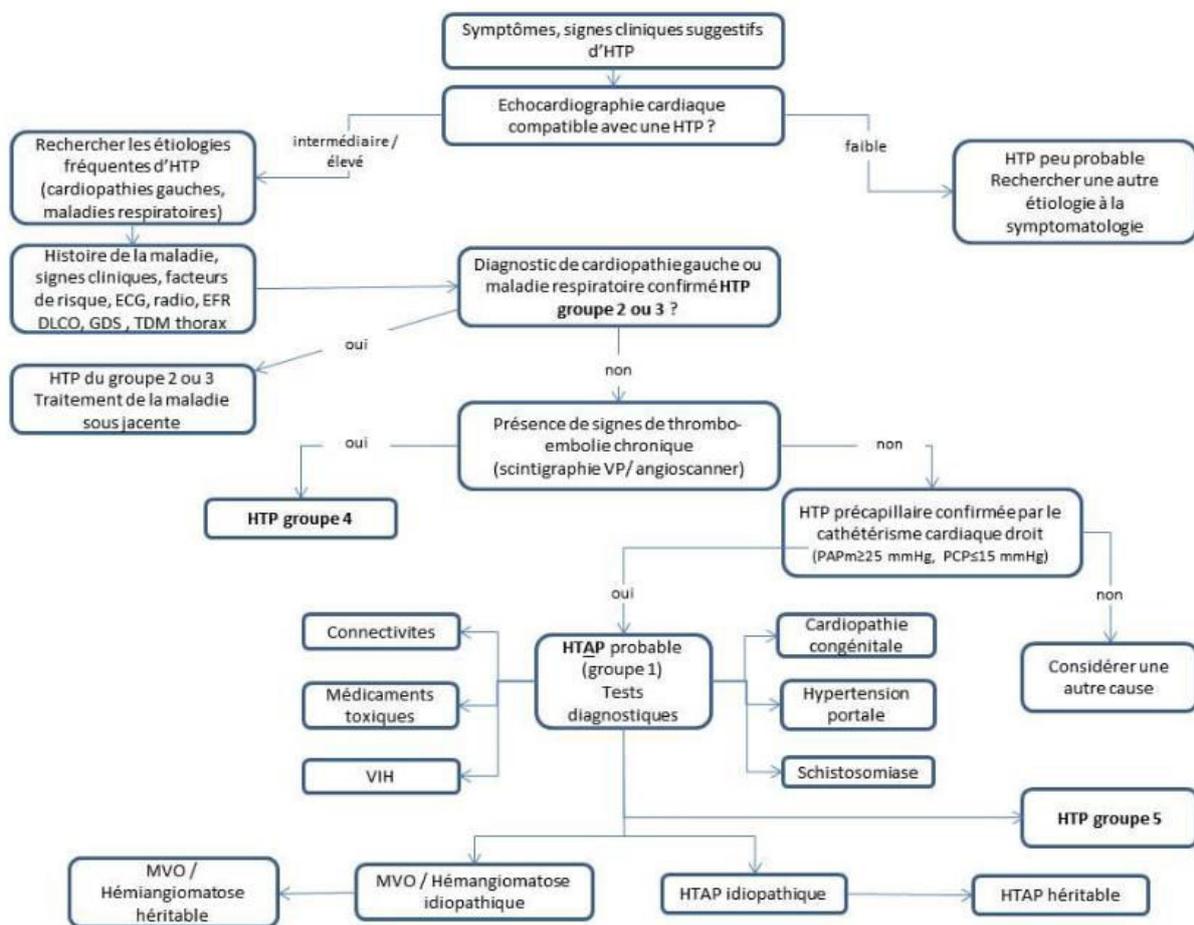


Figure 2 : Algorithme diagnostique dans l'hypertension pulmonaire (emprunté au collège des enseignants de pneumologie, d'après les guidelines ESC/ERS 2015).

L'algorithme diagnostique débute par une suspicion clinique d'hypertension pulmonaire avec une échocardiographie qui met en évidence une élévation de la PAPs (2). Il convient d'éliminer en premier lieu une hypertension pulmonaire des groupes 2 et 3 qui sont les plus fréquentes et ne relèvent pas de traitements spécifiques. Pour les HTP du groupe 3 par exemple, le traitement est celui de l'atteinte respiratoire sous-jacente et particulièrement l'oxygénothérapie qui s'est avérée être partiellement efficace dans la BPCO sur la réduction de la PAPm (11). Avant de s'orienter vers une HTAP il faut ensuite éliminer une cause thrombo-embolique et une occlusion vasculaire chronique d'autre cause. La scintigraphie de ventilation/perfusion et l'angioscanner thoracique permettent d'attester la présence d'une de ces causes. Le cathétérisme cardiaque droit est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'HTP post-embolique ou secondaire à une obstruction vasculaire. Les explorations peuvent aboutir à la décision d'un traitement chirurgical d'endartériectomie pulmonaire (12).

2. Présentation clinique

a) Interrogatoire

L'HTP est recherchée chez les patients présentant un interrogatoire compatible. L'interrogatoire permet la recherche de facteurs favorisants, des antécédents personnels (pathologies associées, cardiopathie congénitale, thrombose veineuse profonde...) et familiaux, du statut tabagique, de la prise de médicaments ou toxiques favorisants (amphétamines, anorexigènes...). Certains contextes cliniques facilitent l'orientation du patient comme dans l'HTP de groupe 2, qui touche des patients plus âgés, de sexe masculin, aux antécédents cardiovasculaires multiples avec une association fréquente à un syndrome métabolique (7).

Dans tous les cas, on trouve une symptomatologie à l'effort non spécifique avec une dyspnée d'installation insidieuse qui est souvent révélatrice. Elle entraîne une diminution du périmètre de marche, qui peut être mesurée au test de marche de 6 minutes. Certains symptômes, qui signent la gravité de la pathologie, sont recherchés systématiquement devant la suspicion diagnostique et au cours du suivi: des lipothymies/syncopes et des douleurs thoraciques à l'effort, des palpitations, pouvant évoquer une arythmie cardiaque, et exceptionnellement des hémoptysies (2).

b) Examen physique

L'examen physique permet d'observer les signes de retentissement liés à l'HTP et les signes spécifiques en fonction de l'étiologie. La prise des constantes vitales en début d'examen permet de suspecter des troubles de l'hématose et une insuffisance cardiaque. Une SpO₂ basse et une désaturation à l'effort sont fréquentes et témoignent de l'altération des échanges gazeux et de la baisse de la concentration en oxygène du sang. Une SpO₂ très basse au repos ou une désaturation importante à l'effort doivent faire suspecter la présence d'un shunt droit-gauche par ouverture du *foramen ovale*. Une pression artérielle basse, voire pincée, peut être observée dans les dysfonctions cardiaques droites sévères. La présence d'une tachycardie peut témoigner d'une adaptation au bas débit cardiaque. L'insuffisance cardiaque droite peut se manifester par de nombreux signes secondaires à l'augmentation des pressions de remplissage (turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire, hépatomégalie avec hépatalgie ou encore œdèmes des membres inférieurs). On peut trouver un souffle d'insuffisance tricuspide dû à la dilatation de l'anneau et un éclat du B2 à l'auscultation cardiaque (2).

3. Échocardiographie

L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) est un examen de débrouillage qui permet l'exploration du cœur gauche à la recherche d'arguments pour une HTP de groupe 2 et une estimation des mesures de pression dans les cavités droites. L'étude morphologique et fonctionnelle évalue le retentissement de l'HTP sur le cœur droit. Elle permet également une analyse d'éléments pronostics utiles dans la prise en charge thérapeutique (13).

a) La dysfonction cardiaque gauche

Jusqu'à 83% des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et 8% des patients atteints d'HTA sans insuffisance cardiaque ont une augmentation de la PAPs > 35mmHg (7). La dysfonction diastolique ventriculaire gauche est le mécanisme principal du développement d'une HTP de groupe 2 (7). L'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche entraîne une majoration passive de la pression capillaire pulmonaire sans majoration des résistances vasculaires pulmonaires.

Dans certains cas, elle évolue et vient s'ajouter un phénomène de vasoconstriction artérielle pulmonaire et de remodelage vasculaire.

b) Estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique

L'ETT permet le calcul de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à partir de la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide (V_{maxIT}) par doppler continu. Le calcul prend en compte la pression de l'oreillette droite (POD) par l'équation simplifiée de Bernoulli : $PAPs = 4 \times (V_{maxIT})^2 + POD$. La POD est estimée par le diamètre de la veine cave et sa compliance respiratoire. Une PAPs > 35mmHg peut faire suspecter une HTP en cas de présentation clinique compatible (14). La PAPs peut être dans certains cas sous-estimée comme pour les insuffisances tricuspides sévères. Le niveau de la PAPs permet de définir trois catégories de sévérité : légère de 35 à 45 mmHg, modérée de 45 à 60 mmHg et sévère si supérieur à 60 mmHg (7).

c) Signes associés

L'augmentation des résistances de la circulation pulmonaire entraîne des changements structurels et fonctionnels adaptatifs en amont de l'obstruction. Ces anomalies sont visibles à l'ETT sur différents niveaux (15) :

- Le ventricule droit, avec des signes de « cœur pulmonaire » (surface de l'oreillette droite supérieure à 18 cm², dilatation ventriculaire droite avec un rapport VD/VG > 1, septum paradoxal)
- La circulation vasculaire, avec l'artère pulmonaire (diamètre artériel pulmonaire majoré > 25mm, temps d'accélération des flux pulmonaires diminué) et la veine cave inférieure (diamètre de la veine cave > 21mm avec diminution du collapsus ventilatoire).

Ces signes permettent de renforcer la suspicion d'HTP mais pas de l'affirmer (15).

A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50% with a sniff or <20% with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm.	

Figure 3 : Signes échocardiographiques associés à l'HTP (ESC/ERS 2015) (3)

d) Probabilité diagnostique

Les mesures faites par l'ETT permettent de déterminer une probabilité échocardiographique d'HTP (Guidelines ESC 2015) :

- Faible : VMaxIT ≤ 2,8 m/s ou non mesurable, en l'absence de signes échocardiographiques associés
- Moyenne : VMaxIT ≤ 2,8 m/s ou non mesurable avec des signes échocardiographiques associés ou VMaxIT entre 2,9 et 3,4 m/s
- Elevée : VMaxIT entre 2,9 et 3,4 m/s avec des signes échocardiographiques associés ou VMaxIT > 3,4 m/s

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Figure 4 : Probabilité échocardiographique d'HTP (ESC/ERS 2015)

4. Cathétérisme cardiaque droit

a) Indication

Il est le seul examen à pouvoir confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire. Il permet d'évaluer sa sévérité et de réaliser un test de vasomotricité. Le cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé à la lumière des autres explorations afin de guider les mesures et d'éliminer un diagnostic alternatif (3).

Dans la plupart des cas pour une cardiopathie gauche (HTP du groupe 2) et une insuffisance respiratoire chronique (HTP du groupe 3) qui sont les deux causes les plus fréquentes, il n'est pas nécessaire de le réaliser. Leur prise en charge est étiologique, les explorations invasives ne modifient pas la stratégie thérapeutique et ces pathologies ne relèvent donc pas de compétence experte en hypertension pulmonaire. Dans certaines situations cliniques il est difficile de distinguer une HTP des groupes 1, 2 et 3 le cathétérisme cardiaque droit peut être utile. De même, si les anomalies cardiologiques et respiratoires ne permettent pas d'expliquer à elles seules l'HTP, les patients doivent être référés à des centres experts pour compléter le bilan étiologique et pour une évaluation hémodynamique invasive. Le doute diagnostique concerne une très faible proportion de patients. Dans le groupe 3 par exemple, la majorité des patients a une HTP légère à modérée (16). Dans l'étude de Chaouat *et al.*, qui définit la sévérité par une PAPm > 40 mmHg, seulement 3% des patients BPCO qui présentent une HTP sont concernés (17). Une partie des patients de ce groupe présentait une autre cause associée (toxique, porto-pulmonaire, thrombo-embolique ou encore cardiopathie gauche) et la part de patients BPCO présentant effectivement une HTP sévère (PAPm > 40 mmHg) secondaire à leur insuffisance respiratoire était donc de 1,1%.

b) Technique

Le cathétérisme cardiaque droit est réalisé chez un patient en décubitus dorsal sous amplificateur de brillance avec une sonde radio-opaque par ponction transcutanée par la technique de Seldinger, préférentiellement de la veine jugulaire interne droite. L'aspect de la courbe de pression au cours de la progression du cathéter dans le réseau cave, les cavités cardiaques droites et l'artère pulmonaire permet de guider l'opérateur.

c) Mesures

La progression du cathéter dans la circulation pulmonaire permet la mesure des pressions des cavités droites et de la circulation artérielle pulmonaire (POD, pressions systolique et télédiastolique du ventricule droit (PVD), pressions systolique et diastolique de l'artère pulmonaire (PAP)). La PAPm est mesurée directement par l'aire sous la courbe de pression de l'artère pulmonaire divisée par le temps d'enregistrement sur plusieurs cycles cardiaques. Les pressions moyennes peuvent être mesurées uniquement dans les veines, les artères et les oreillettes dont le débit est considéré laminaire.

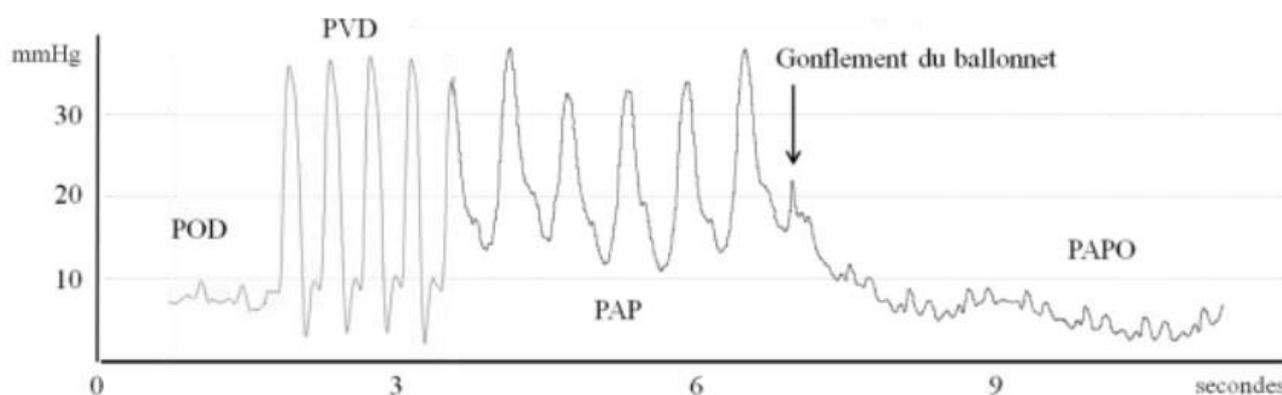


Figure 5 : Courbes de pression enregistrées lors de la progression du cathéter (figure empruntée au collège des enseignants de pneumologie de langue française)

Le gonflement du ballonnet dans l'artère pulmonaire permet la mesure de la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO), reflet de la pression capillaire pulmonaire (PCP) et de la pression auriculaire gauche. Cette mesure est influencée par la volémie.

Le débit cardiaque (\dot{Q}_c) est calculé par thermodilution ou par la méthode de Fick directe. La thermodilution est la méthode préférentielle, plus accessible, fiable même pour les bas débits cardiaques et les insuffisances tricuspidiennes, elle peut être mise en défaut par l'existence d'une communication intracardiaque qui provoquent une recirculation précoce. La méthode de Stewart-Hamilton permet le calcul du débit cardiaque par la mesure des variations de température du sang par un capteur dans l'AP après l'injection dans le ventricule droit de plusieurs bolus de soluté froid.

Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et systémiques sont calculées par la loi de Poiseuille : $R = \Delta P / \dot{Q}$ (R = résistance, ΔP = différence de pression, \dot{Q} = débit). Un prélèvement de sang veineux mêlé dans le ventricule droit ou artériel pulmonaire proximal permet la mesure de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO_2) qui a une valeur pronostique.

Un test pharmacologique aux vasodilatateurs est réalisé préférentiellement par du monoxyde d'azote mais on peut également utiliser des analogues de la prostacycline et de l'adénosine comme alternative. Ce test est positif lorsqu'on observe une diminution de la PAPm de 10mmHg et une PAPm < 40mmHg, avec un débit cardiaque stable ou augmenté. Il permet de définir l'indication à un traitement à haute dose d'inhibiteurs des canaux calciques. Il n'est indiqué que chez les patients atteints d'HTAP héritable, idiopathique et secondaire à une cause toxique/médicamenteuse.

Des mesures à l'effort sont effectuées en position allongée grâce à une bicyclette ergométrique. Elles ont plusieurs avantages :

- Démasquer une majoration des pressions de remplissage du ventricule gauche qui permet de différencier une HTAP d'une HTP de groupe 2. La place de ces mesures à l'effort par rapport à un test de remplissage reste à déterminer.
- Orienter précocement vers une maladie vasculaire pulmonaire par l'augmentation plus rapide de la PAPm, lorsque la PAPm au repos est entre 20 et 24 mmHg (18).
- Apporter un complément à l'évaluation pronostique, par exemple la mesure du Δ PAPs entre le repos et à l'effort est liée à la survie dans l'étude de Faure et *al.* (19).

Mais on sait que les pressions à l'effort dépendent de l'âge et du niveau d'effort, or les protocoles d'effort sont peu standardisés, l'interprétation de ces mesures est donc difficile (4). Si le doute persiste sur une HTP de groupe 2 après épreuve de remplissage et test d'effort un cathétérisme cardiaque gauche est réalisé pour mesurer la pression télédiastolique du ventricule gauche (7).

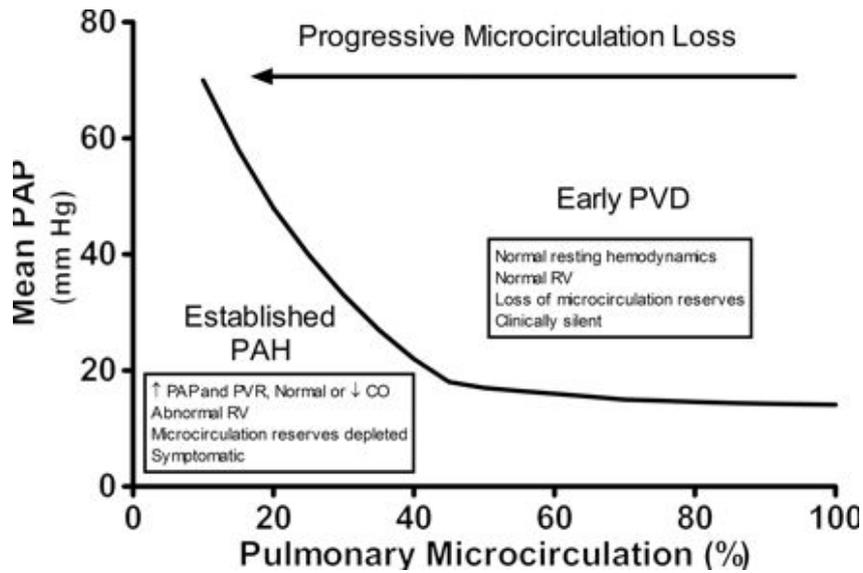


Figure 6 : Évolution hémodynamique initiale de l'hypertension artérielle pulmonaire (Lau *et al.*) (18)

III/ Hypertension artérielle pulmonaire

1. Physiopathologie et évolution

Une hypothèse formule l'existence d'anomalies vasculaires communes à toutes les HTP avec une physiopathologie propre à chaque étiologie. Les transformations de la circulation pulmonaire sont multifactorielles, des médiateurs interagissent avec l'environnement et composent avec le génome du patient (20).

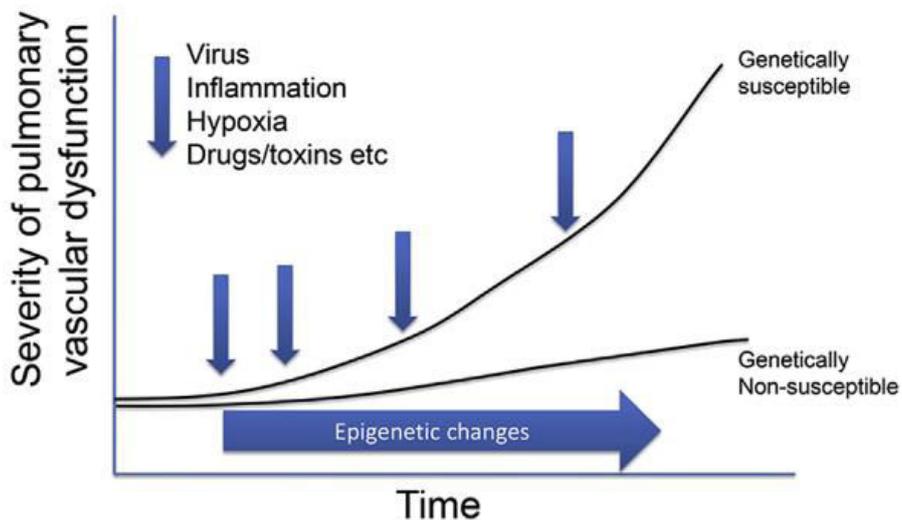


Figure 7 : Physiopathologie de l'HTAP (Turder *et al.*) (20)

a) L'endothélium

a.1. Anatomie

L'endothélium est la partie la plus interne du vaisseau, constituée d'une monocouche de cellules et d'une base extracellulaire de collagène et de glycoprotéines. Elle est accolée à la media, constituée essentiellement de cellules musculaires lisses vasculaires.

a.2. Rôle

Il est un élément anatomique clé de l'HTAP, interface directe entre les cellules vasculaires et le sang : il régule le tonus musculaire via la media, l'hémostase, la prolifération des cellules musculaires lisses et l'angiogenèse. Il répond à trois types de stimulation : mécanique par les forces de cisaillement, hormonale ainsi que chimique et métabolique (20).

b) Vasomotricité et remodelage

Le tonus vasculaire résulte d'un équilibre subtil entre vasodilatation et vasoconstriction. Les mêmes médiateurs régulent la prolifération de la paroi vasculaire et son tonus. L'hypertension artérielle pulmonaire résulte d'un déséquilibre en faveur d'une vasoconstriction avec une hypertrophie de la média (hypertrophie et hyperplasie des cellules musculaires lisses, augmentation des fibres élastiques et du tissu conjonctif) et de l'intima. Les artères distales sont les principales touchées contrairement à l'HCP et la MVOP qui touchent respectivement les capillaires et les veinules pulmonaires. Il se développe des lésions complexes plexiformes et dilatées, des lésions de thrombose *in situ*, voire des lésions d'artérite, aggravant l'obstruction vasculaire (20). Plusieurs voies impliquées ont été étudiées notamment pour le développement de thérapies spécifiques comme la voie de l'endothéline, de la prostacycline et du monoxyde d'azote. L'implication des tyrosines-kinases dans l'HTAP a été, quant à elle, découverte par la recherche dans les formes génétiques. Des réactions inflammatoires, auto-immunes et de stress oxydatif retrouvés dans de nombreuses pathologies vasculaires seraient aussi pour une part responsable (1).

c) Insuffisance cardiaque droite

Il existe deux types de circulation dans le poumon (21) :

- Les artères pulmonaires partent du cœur droit, en se ramifiant elles donnent les capillaires pulmonaires qui permettent d'assurer l'hématose. Elles supportent 100% du débit cardiaque dans une circulation à basse pression.
- Les artères bronchiques, sont des ramifications de l'aorte descendante, il s'agit d'une circulation à haute pression. Elles permettent la vascularisation des voies aériennes conductrices jusqu'aux bronchioles terminales et représentent 1 à 2% du débit sanguin.

Le poumon est le seul organe à recevoir la totalité du débit cardiaque via la circulation artérielle pulmonaire. La composition des vaisseaux artériels pulmonaires permet de préserver le débit pulmonaire avec des vaisseaux proximaux élastiques et distaux musculaires. La vasoconstriction et le remodelage vasculaire entraînent l'obstruction d'une partie de la vascularisation pulmonaire avec des modifications du tonus vasculaire qui aboutissent à une augmentation de la post-charge du cœur droit. Le poumon passe d'une circulation à haut débit et basse pression à une circulation à haut niveau de pression et de résistances nécessitant des adaptations du cœur droit (22).

Le ventricule droit a une compliance importante qui lui permet initialement de s'adapter sur le plan morphologique et fonctionnel. La dilatation ventriculaire droite régie par la loi de Starling, et l'hypertrophie pariétale, par l'activation du système rénine-angiotensine, sont les premiers mécanismes d'adaptation. Le cœur droit est rapidement dépassé du fait de sa paroi musculaire plus fine que celle du cœur gauche (22). Progressivement la fonction contractile s'altère avec la participation de phénomènes ischémiques (23) au dépassement des capacités d'adaptation par les contraintes volumes-pressions de plus en plus importantes (22). L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire entraîne effectivement une majoration de la tension pariétale et de la consommation en oxygène ainsi qu'une augmentation des résistances à l'écoulement du flux coronaire (24). Des signes d'insuffisance cardiaque droite apparaissent par l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule droit. La dilatation annulaire qui majore la fuite tricuspide aggrave l'insuffisance cardiaque. Finalement la morphologie ventriculaire se modifie jusqu'à devenir sphérique avec aplatissement du septum interventriculaire puis

mouvement paradoxal. Le débit cardiaque diminue rapidement.

Une partie des mécanismes de l'ICD reste inconnue, le modèle de surcharge volume-pression ne suffit pas à lui seul à l'expliquer. Les patients atteints du syndrome d'Eisenmeiger développent par exemple une dysfonction droite plus tardivement que ceux atteints d'HTAP idiopathique à paramètres hémodynamiques comparables (24). La dysfonction cardiaque droite peut même poursuivre son évolution malgré une baisse des résistances vasculaires pulmonaires (25).

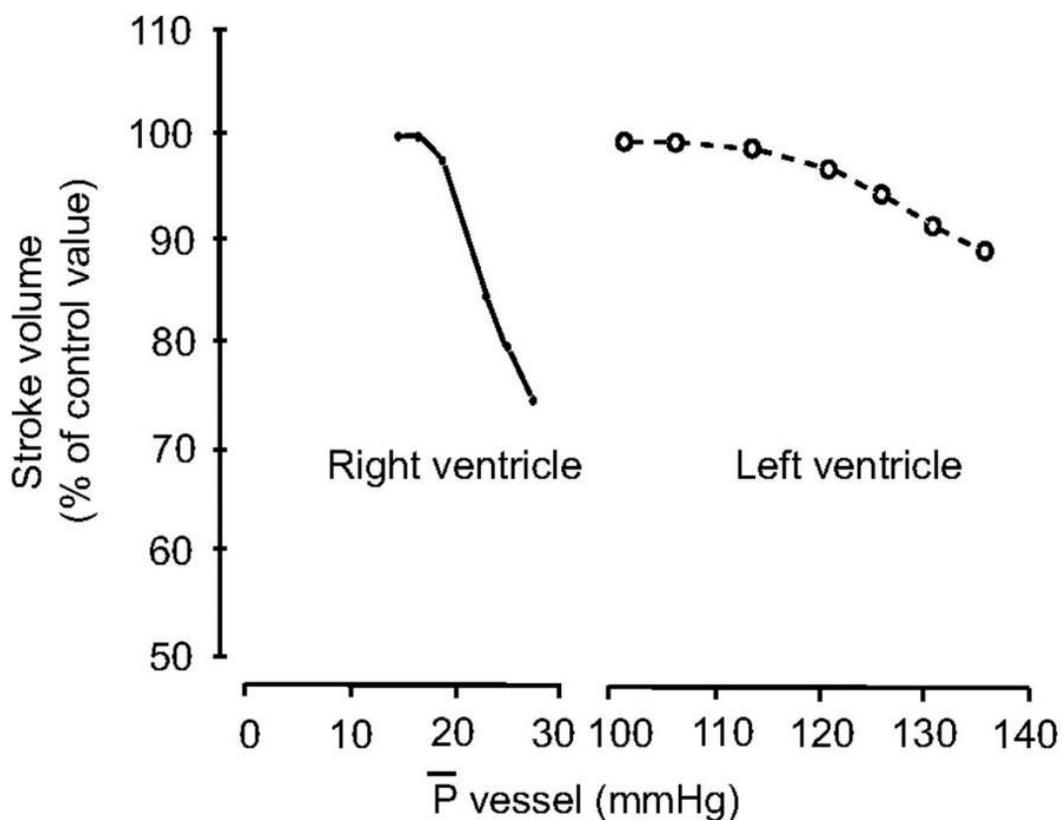


Figure 8 Retentissement de l'HTP sur la FEVD de MacNee (AJRCCM, 1994)

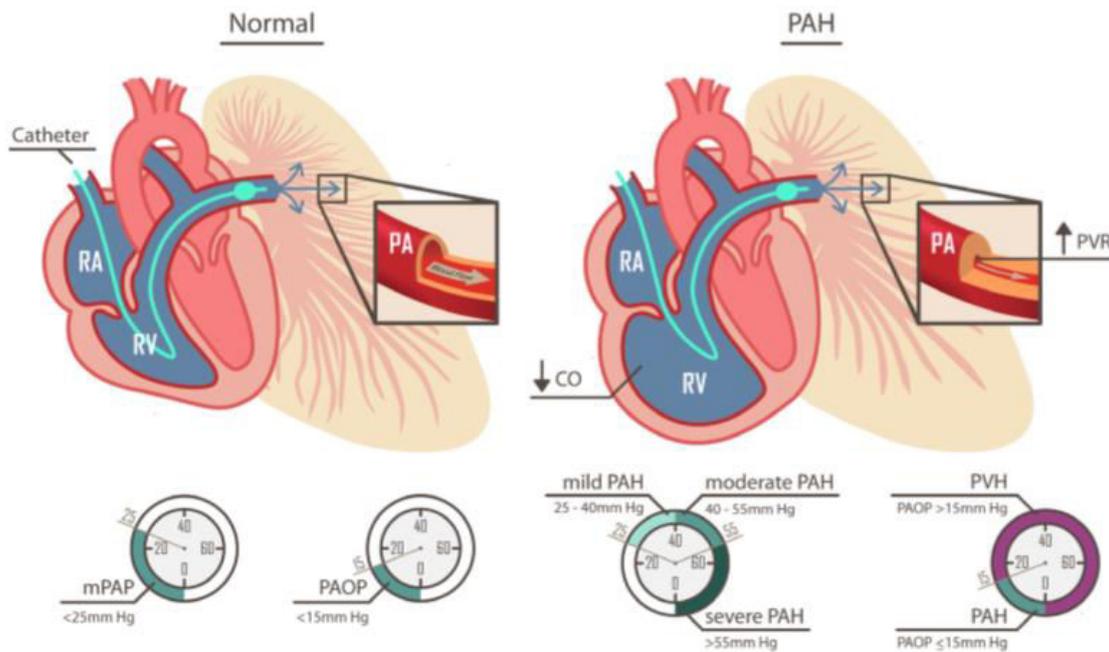


Figure 9 : Remodelage et adaptation cardiovasculaire dans l'HTAP (2)

2. Classification dans l'HTAP

a) Idiopathique

Elle représente la forme sporadique de l'HTAP, sans facteur de risque ni histoire familiale et est aussi l'étiologie la plus fréquente. Elle doit systématiquement aboutir à une étude génétique à la recherche d'une mutation BMPR2 retrouvée dans 25% des cas (26). La maladie veino-occlusive et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire représenteraient environ 10% (27) des formes initialement considérées comme idiopathiques.

b) Héritable

Les mutations hétérozygotes BMPR2 comptent pour 75% des HTAP héritables et quelques cas de MVOP familiales. Il s'agit d'un gène à pénétrance variable dont environ 300 mutations sont identifiées, qui code pour un récepteur de type II et qui est réprimé dans l'HTAP. Ce gène, membre de la famille de $\text{TGF}\beta$ a une action proliférative sur les vaisseaux artériels pulmonaires (20). La forte implication de la famille des récepteurs du $\text{TGF}\beta$ a amené à l'étude de ses récepteurs et effecteurs, ce qui a permis d'identifier de nouvelles mutations dans les formes familiales, notamment des gènes codant pour SMAD9 et BMPR1 (20). Un

séquençage étendu du génome a permis de révéler d'autres mutations familiales plus rares, telles que celles du gène de la caveolin-1 (*CAV1*), qui est une protéine de surface des cavéoles abondantes dans les cellules de l'endothélium et des cellules pulmonaires. Les cavéoles présentent de nombreuses protéines de surface qui s'avèrent être également en interaction avec des protéines de la famille des TGF β . Une mutation du gène codant pour les canaux potassiques *KCNK3* a aussi été identifiée, ces canaux sont sensibles à l'hypoxémie et ont une action vasomotrice (20). Les mutations du récepteur *ALK1* et du gène du récepteur de type III de l'endogline (28) (glycoprotéine membranaire ayant un rôle de corécepteur) sont impliquées dans l'HTAP associée à la maladie de Rendu-Osler-Weber (20).

c) Toxique et médicamenteuse

Les toxiques et médicaments impliqués dans le développement de l'HTAP, sont répartis en 3 catégories suivant leur niveau de risque par l'application des critères de Hill (29) :

- Le risque établi par de grandes études rétrospectives multicentriques ou la présence de nombreux cas à un niveau épidémique.
- Le risque probable, attesté par des études mono-centriques rétrospectives ou le rapport de plusieurs cas incidents suggérant une association avec l'HTAP ou faisant état d'une régression de l'HTAP à l'arrêt du traitement.
- Le risque possible pour les médicaments et toxiques qui ont une action similaire à ceux dont le risque est établi ou probable mais qui n'ont pas été étudiés dans cette application.

Definite	Likely	Possible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramine • Dexfenfluramine • Toxic rapeseed oil • Benfluorex • Selective serotonin reuptake inhibitors^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamines • Dasatinib • L-tryptophan • Methamphetamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaine • Phenylpropanolamine • St John's Wort • Amphetamine-like drugs • Interferon α and β • Some chemotherapeutic agents such as alkylating agents (mytomyicine C, cyclophosphamide)^b

Figure 10 : Risque des médicaments et toxiques incriminés dans l'HTAP (Recommandations ESC/ERS 2015)

Le Benfluorex a par exemple été utilisé à partir de 1976 comme antidiabétique et anorexigène. Une étude de Savale *et al.* réunissait 85 cas présents dans le registre français entre 1999 et 2011 (30), 70 avaient une HTAP pré-capillaire et 1/3 présentaient une exposition antérieure à la fenfluramine et dexfenfluramine. Le diagnostic était retardé et elles étaient associées dans un quart des cas à une pathologie valvulaire cardiaque.

c) Associée

La sclérodémie systémique et plus généralement les connectivites (lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes, plus rarement la polyarthrite rhumatoïde, la dermatomyosite et le syndrome de Gougerot-Sjögren) représentent 15% des HTAP et forment la principale catégorie des HTAP associées (8). La sclérodémie systémique et le lupus érythémateux disséminé représentent respectivement 76% et 15% des HTAP associées aux connectivites (8). Dans la sclérodémie systémique le ration femme/homme est de 4/1, l'HTAP touche 7 à 12% de ces patients et il s'agit pour 2/3 des cas de formes cutanées limitées (6). La sclérodémie peut aussi être associée à une pneumopathie interstitielle et entraîner une HTP de groupe 3 ou encore une atteinte cardiaque gauche qui peut entraîner une HTP de groupe 2. Les HTAP associées aux cardiopathies congénitales, aux hypertensions porto-pulmonaires et au VIH représentent respectivement 11,3, 10,4 et 6,2% des HTAP (8). Chez les patients atteints du VIH, 0,5% de la population va développer une HTAP, majoritairement des hommes, usagers de drogues en intraveineux. Chez les patients atteints d'hypertension portale, 2 à 6% vont développer une hypertension porto-pulmonaire (6). Le développement de l'hypertension porto-pulmonaire n'est pas lié à la sévérité de l'atteinte hépatique mais son pronostic en dépend.

d) Schistosomiase

Il s'agit de la cause la plus fréquente dans le monde, la schistosomiase atteint plus de 200 millions de personnes dont 10% présentent une atteinte hépatique. L'HTAP touche exclusivement les patients avec une atteinte hépatique et 5% des patients avec atteinte hépatique ont une HTAP. Cette forme présenterait une mortalité de 15% à 3ans (3).

3. Evaluation de la sévérité et du pronostic

L'HTAP peut évoluer rapidement et nécessite un suivi rapproché pour adapter la stratégie thérapeutique. L'examen clinique et les examens complémentaires permettent l'analyse du risque qui va conditionner la prise en charge. Les réévaluations se font tous les 3 à 6 mois. Un cathétérisme cardiaque droit est effectué au diagnostic, 3 à 6 mois après l'introduction d'un traitement spécifique et chaque fois qu'un changement de traitement spécifique est envisagé. Un contrôle hémodynamique est réalisé de manière systématique une fois par an en l'absence de contre-indications (3).

Tableau 2 : Fréquence des examens complémentaires (ESC/ERS 2015)

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

a) Évaluation du risque

a.1. Démographique

Certaines données non modifiables, constitutives du patient, le place dans une catégorie à risque comme le sexe masculin et l'âge > 60 ans (13) avec une mortalité multipliée par presque 2 fois.

a.2. Etiologique

Les patients atteints d'HTAP associée aux connectivites ont un pronostic plus défavorable (23), la mortalité à un an chez les patients avec une sclérodermie peut atteindre 30% contre 15% dans l'HTAPi (6). L'hypertension porto-pulmonaire a une mortalité multipliée par 3,6 à un an par rapport à la moyenne des HTAP dans la cohorte REVEAL alors que son pronostic est meilleur que celui de l'HTAPi dans le registre français. La différence s'expliquait par le recrutement différent de patient plus fréquemment issus des centres de transplantation sur le registre américain. Son pronostic dépend donc surtout de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente (6). Les patients atteints du VIH ont quant à eux un meilleur pronostic, traités par une thérapie antirétrovirale la survie passe de 50% à un an à 70% à 5 ans. Environ 20% des patients atteint du VIH sous traitement spécifique normalisent leurs pressions vasculaires pulmonaires (31).

a.3. Clinique

L'interrogatoire doit recueillir les comorbidités et l'adhérence au traitement qui influencent l'évolution. La classe fonctionnelle est le principal élément pronostic clinique. La plus grande partie des patients est diagnostiquée en classe fonctionnelle NYHA 3 et 4 (8), or la présence d'une dyspnée de classe fonctionnelle NYHA 4 multiplie la mortalité par 3 à un an (13). L'aggravation de la classe fonctionnelle au suivi doit entraîner une réévaluation de l'évolution et des thérapeutiques mises en place. La symptomatologie à l'effort telle que la présence de lipothymies/syncopes, les douleurs thoraciques et les palpitations, qui font redouter une arythmie, sont des facteurs de gravité. Les troubles du rythme supra ventriculaires persistants malgré traitement grèvent de manière importante le pronostic avec une mortalité à 2 ans jusqu'à environ 80% (32). L'hémoptysie est un signe d'alerte exceptionnel mais grave (33). Les signes physiques d'insuffisance cardiaque droite sont de mauvais pronostic, ils reflètent le dépassement des capacités d'adaptation cardiaque droite.

a.4. Biologique

Un bilan biologique sanguin est réalisé régulièrement, le *Brain natriuretic peptide* (BNP), le *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) et la troponine qui sont dosés en pratique courante sont témoins respectivement de la surcharge volumique du cœur droit et de la souffrance myocardique. La majoration du BNP est inversement corrélée

à la distance au TM6, à la $\dot{V}O_{2max}$ et à l'IC et positivement corrélée aux RVP et à la classe fonctionnelle. Elle semble donc liée à la dégradation fonctionnelle, l'aggravation hémodynamique et au développement de l'insuffisance cardiaque droite (34). Dans le registre « REVEAL » la mortalité associée à un BNP > 180 pg/ml est multipliée par presque 2 fois à 1 an (13). L'intérêt entre BNP ou NT-proBNP n'est pas encore clair, bien que le second semble être un marqueur pronostic plus fort, le premier est mieux corrélé à l'hémodynamique et plus fiable en cas d'insuffisance rénale (3). Dans l'étude de Torbicki et *al.* la survie à 2 ans des patients avec un taux de troponine élevé au diagnostic était de 29% contre 81% pour les patients avec un taux normal (35). Une $SvO_2 > 65\%$, est un marqueur indépendant de bon pronostic prédictif d'une meilleure survie sans transplantation. Elle est corrélée au débit cardiaque.

a.5. Echocardiographique et IRM cardiaque

ETT et IRM permettent l'étude morphologique et fonctionnelle du cœur et des vaisseaux médiastinaux. En ETT, l'intensité de la fuite tricuspide, la pression de l'oreillette droite et l'augmentation de la surface de l'oreillette droite sont des facteurs de risque indépendants de transplantation et de mortalité (36). Les marqueurs permettant d'étudier la dysfonction ventriculaire droite et notamment sa contractilité participent à l'évaluation pronostique (TAPSE, le MPI ou encore l'étude de strain). La présence d'un épanchement péricardique multiplie par 1,35 la mortalité à un an dans la cohorte « REVEAL » (13).

L'ETT à l'effort/stress dans l'étude de Ekkehard et *al.* s'est révélée être d'un intérêt particulier en démontrant que les patients dont la PAPs se majore d'au moins 30 mm Hg, à l'effort ou au stress, améliorent leur survie par 3 fois à un an (37). Ce paramètre reflète la réserve contractile du cœur droit.

a.6. Epreuves d'effort

Le TM6 est réalisé à chaque évaluation du patient car facile d'exécution. Une distance parcourue inférieure à 165m prédit une multiplication par 2 de la mortalité à un an (13). Une désaturation importante $\geq 10\%$ multiplie le risque de mortalité par 3 à un an (38). Il doit être interprété en fonction du contexte de réalisation, de la morphologie, de l'âge, de l'hypoxémie de repos ou encore de la motivation et de l'adhérence du patient.

L'épreuve d'effort maximale est particulièrement utile chez les jeunes patients dont les capacités semblent conservées au TM6. On retrouve classiquement une P_{ETCO_2} et une $\dot{V}O_{2max}$ basses, et une $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ élevée (39). La pente de la courbe $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ se majore de manière plus marquée à l'exercice dans l'HTAP, témoignant de l'aggravation de l'hyperventilation de repos (40). La $\dot{V}O_{2max}$ et la pression artérielle au pic de l'effort sont les meilleurs prédicteurs de mortalité. Dans l'étude de Sun *et al.* la classe fonctionnelle NYHA était significativement corrélée avec les paramètres à l'exercice de la fonction aérobie (41). L'étude du profil tensionnel à l'effort peut permettre de démasquer un défaut d'adaptation de la fonction cardiaque et donc du débit à l'effort. Une pression artérielle systolique au pic de l'effort ≤ 120 mmHg est un facteur de risque indépendant de mortalité, qui la multiplie par 6 fois à un an. Dans l'étude de Wensel *et al.*, un pic de $VO_2 \leq 10,4$ ml/kg/min et une PAS ≤ 120 mmHg pouvaient prédire une survie à un an de seulement 23% (39).

a.7. Fonctionnel respiratoire et gazométrique

Une DLCO $\leq 32\%$ (13) et une PaCO₂ < 32mmHg sont des facteurs de mauvais pronostic (42). Pour une PaCO₂ supérieure à 32 ou inférieure à 32mmHg, la survie à 3 ans était respectivement de 80 et 51%. La PaO₂ au diagnostic n'avait pas de valeur pronostique dans l'étude de Hoepfer *et al.* Les volumes pulmonaires mesurés aux EFR étaient légèrement abaissés chez les patients atteints d'HTAP en comparaison à la population générale. Volumes pulmonaires et DLCO étaient inversement et faiblement corrélés à la classe fonctionnelle (43).

a.8. Hémodynamique

Au repos, la PAPs n'est pas un élément de sévérité, contrairement à la POD, aux RVP, à l'IC, ou encore au volume d'éjection systolique indexé (VESI). Une POD < 8mmHg et un IC ≥ 2.5 L·min⁻¹·m⁻² sont des facteurs à bas risque de mortalité (44). A l'inverse une POD ≥ 8 mmHg et un IC < 2.5 L·min⁻¹·m⁻² au diagnostic sont des facteurs de risque de décès ou de transplantation. Le VESI multiplie la mortalité et le risque de transplantation par 1,28 pour toute diminution de 10ml/m² (45). Une mesure de RVP > 32W peut prédire une mortalité jusqu'à 4 fois supérieure à un an (13).

b) Objectif de traitement

Les dernières recommandations 2015 de l'ESC/ERS proposent une analyse de risque intégrant des éléments cliniques, fonctionnels, échocardiographiques, biologiques et hémodynamiques. Ils sont répartis en 3 catégories au diagnostic et chacune est associée à un risque de mortalité à un an : haut (>10%), intermédiaire (entre 5 et 10%) et bas (<5%). L'objectif pour chaque patient sous traitement est de remplir les critères de faible risque. L'étude de Boucly *et al.* (44) a permis de démontrer l'utilité d'une association de facteurs de risque à l'évaluation pronostique sous traitement au cours de la première année.

Tableau 3 : Objectif de traitement dans l'HTAP (ESC/ERS 2015)

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

4. Traitement

Les recommandations de l'ESC/ERS de 2015 proposent un schéma thérapeutique en plusieurs étapes (3) : la mise en place de mesures symptomatiques, l'orientation vers un centre expert pour la réalisation d'un cathétérisme cardiaque avec test de la vasoréactivité, et la mise en place de thérapies spécifiques en cas de test négatif.

a) Mesures générales

Les mesures générales comprennent des mesures préventives comme l'éducation thérapeutique, la mise en place d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer, la prévention des infections ou encore le soutien psycho-social (3). Un conseil génétique doit être proposé dans les formes hérissables. Le deuxième volet de ces mesures comprend les traitements symptomatiques, comme l'oxygénothérapie chez les patients hypoxémiques avec une PaO₂ < 60mmHg, les diurétiques qui permettent de lutter contre la surcharge hydro-sodée de la dysfonction cardiaque droite avec une posologie adaptée à la clinique et l'anticoagulation. Un traitement anticoagulant est recommandé dans l'HTAP idiopathique, hérissable, et secondaire aux anorexigènes (46). Il existe en effet dans ces HTAP des microthrombi *in situ* artériolaires.

La prise en charge du handicap respiratoire est essentielle, elle passe par l'adaptation du lieu de vie et la réhabilitation à l'effort quand elle est possible. Elle permet une reprise d'activité physique adaptée en évitant la survenue de symptômes de gravité (lipothymies/syncopes, douleur thoracique, palpitations). Celle-ci doit être encadrée dans des centres habitués à la réhabilitation de patients insuffisants respiratoires, à l'état stable avec un traitement optimal et adaptée avant d'entreprendre l'activité physique encadrée.

b) Traitements spécifiques

Les traitements spécifiques sont représentés par 4 classes pharmacologiques ciblant 3 voies pour corriger la dysfonction endothéliale : les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, les activateurs de la guanylate cyclase et les agonistes de la prostacycline.

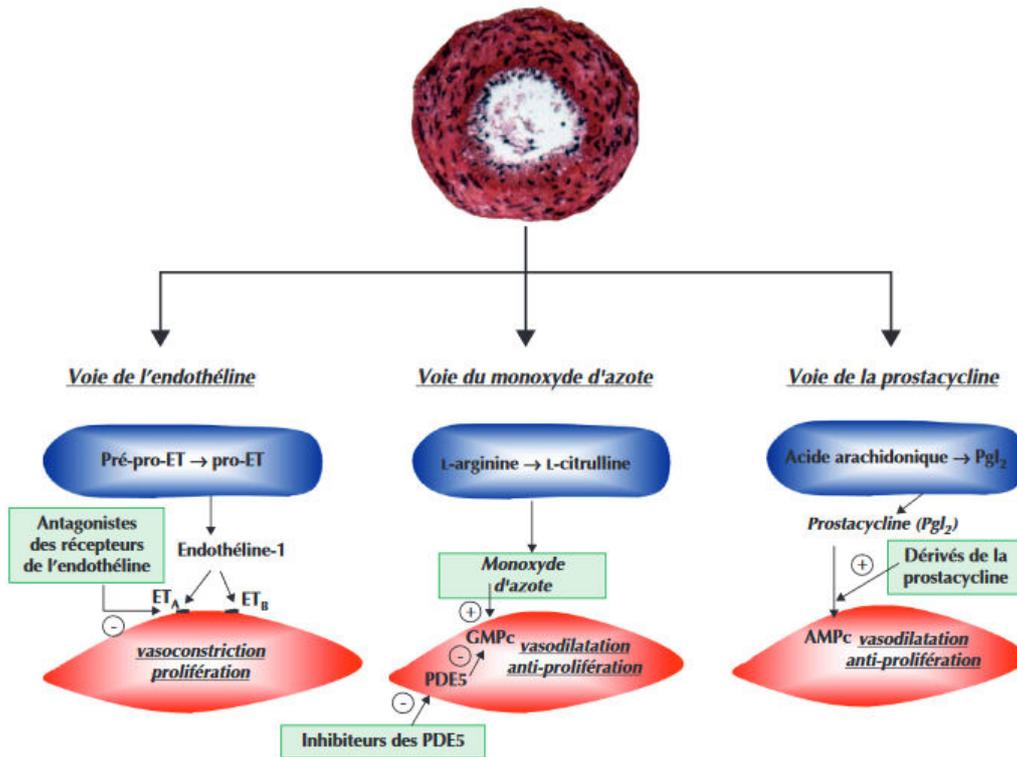


Figure 11 : Voies de dysfonction endothéliale dans l'HTAP par Tromeur et al. (47)

b.1. Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline

L'endothéline 1 est vasoconstrictrice en favorisant la production d'inositol triphosphate qui permet le relargage du calcium intra-cytoplasmique des cellules musculaires lisses, et mitogène en permettant le développement de ces dernières. Sa production est stimulée par l'hypoxémie et les contraintes de cisaillement. Elle agit sur 2 types de récepteurs A et B des cellules musculaires lisses (1). Il existe 3 molécules ciblant cette voie en inhibant les récepteurs à l'endothéline : l'ambrisentan, le bosentan et le macitentan. Elles permettent d'augmenter la capacité à l'exercice, d'améliorer la classe fonctionnelle, l'hémodynamique et d'allonger le délai avant aggravation clinique. Un bilan hépatique doit être régulièrement réalisé pour l'ambrisentan et le bosentan du fait d'élévation possible des enzymes hépatiques, qui reste modérée dans la plupart des cas. Pour le bosentan, l'étude de Humbert *et al.* retrouvait une cytolysé hépatique avec un taux annuel de 10,1% des patients, une interruption de traitement était nécessaire dans 3,2% des cas (48), pour l'ambrisentan elle était plus limitée entre 0,8 et 3%.

b.2. Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 et stimulateurs de la guanylate cyclase

La phosphodiésterase de type 5 (PDE-5) est contenue en quantité abondante dans les cellules musculaires des artères pulmonaires et inactive la guanylate cyclase. La diminution de l'activité de la PDE-5 permet une meilleure biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) cellulaire qui entraîne : vasodilatation, anti-prolifération des cellules vasculaires, inhibition de l'agrégation plaquettaire et leucocytaire (1). Il existe 3 molécules disponibles dans le traitement de l'HTAP inhibant la PDE-5 : le tadalafil, le sildénafil et le vardénafil. Leurs effets secondaires principaux sont liés à la vasodilatation avec la survenue de céphalées, épistaxis ou encore de « flush » (érythèmes transitoires). Le riociguat est l'unique stimulateur de la guanylate cyclase qui a aussi une indication dans l'HTP post-embolique chronique. Son effet secondaire principal est la survenue de syncope dans 1 à 4% des cas. Ces 2 classes de molécules permettent une amélioration de la qualité de vie avec une augmentation du périmètre de marche, une amélioration de l'hémodynamique avec une diminution de la PAPm et une augmentation du délai avant aggravation clinique.

b.3. Analogues de la prostacycline et du récepteur IP

Les prostacyclines, produites majoritairement par les cellules endothéliales, sont multifonctionnelles avec des actions vasodilatatrices, anti-inflammatoires et anti-prolifératives (49). Leur liaison avec le récepteur IP favorise la production de l'adénylate cyclase qui aboutit à la fabrication d'adénosine monophosphate cyclique responsable de la plupart des effets de la molécule (49). Il a été montré une diminution de la prostacycline et de la PGI₂ synthase dans l'HTAP (1). L'époprostenol est le premier analogue de la prostacycline, synthétisé en 1976, il est le seul analogue de la prostacycline à avoir démontré une réduction de la mortalité (1). Il possède une demi-vie courte (3 à 5min) et doit être administré en continu par cathéter intra-veineux (IV). Il est le traitement de première intention chez les patients en classe fonctionnelle 3 et 4. D'autres molécules sont disponibles, comme le tréprostinil qui est un analogue de l'époprostenol stable à température ambiante, et l'iloprost qui a démontré une efficacité comparable à l'époprostenol en IV. Le betaprost et le sélexipag, qui est un analogue du récepteur IP, sont deux molécules disponibles uniquement par voie orale qui ont une action plus étroite donc des indications plus restreintes. L'administration discontinuée par voie orale et inhalée,

permet des effets différents sur la tolérance au dépend de l'efficacité du traitement. La titration du traitement notamment pour les formes IV est limitée par des effets secondaires fréquents qui peuvent être invalidants : flush, céphalées, douleurs des membres inférieurs, diarrhées... A cela s'ajoute les complications locales des cathéters utilisés pour les formes IV et sous-cutanées. Les prostacyclines ont une action rapide avec amélioration hémodynamique et des capacités à l'effort notamment. Il existe d'ailleurs un risque de rebond et de décès en cas d'interruption brutale des formes administrées en continu. Les patients doivent être capables de gérer et de supporter ces traitements en continu, qui ont une table d'administration très exigeante, avec des effets secondaires qui peuvent être mal supportés.

c) Prise en charge médicale de l'insuffisance cardiaque droite

L'insuffisance cardiaque droite est l'évolution naturelle de l'HTAP. Elle en est la principale cause de décès. Il n'existe pas de traitement spécifique et l'évolution vers une insuffisance cardiaque droite chronique est souvent émaillée de poussées d'insuffisance ventriculaire droite (IVD). Les principaux facteurs déclenchants d'IVD aiguë dans l'HTAP sont : les infections (27%), l'inobservance thérapeutique (20%) ou encore l'embolie pulmonaire (3%) (50). Elle est traitée de manière symptomatique par déplétion hydro-sodée pour contrer les effets de l'augmentation des pressions, par catécholamines si nécessaire pour améliorer le débit cardiaque et la perfusion des organes, et par le traitement du facteur déclenchant (infection, arythmie, EP, anémie ...) (3). Un traitement spécifique de l'HTAP peut être introduit en urgence, un analogue de la prostacycline en IV, habituellement, qui permet une action hémodynamique rapide. La mortalité d'un épisode d'IVD en soins intensifs est de 41% en intra-hospitalier et plus de 20% à 3 mois pour les survivants (51). En cas d'échec, des mesures d'assistance par circulation extracorporelle veino-artérielle de type ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) peuvent être entreprises chez des patients avec un projet thérapeutique (« bridge to recovery » ou « bridge to transplantation »). L'intubation doit être évitée car elle peut entraîner un arrêt cardio-respiratoire par collapsus du ventricule gauche (3).

Tableau 4 : Recommandation des traitements en fonction de la classe fonctionnelle dans l'HTAP ESC/ERS 2015

Measure/treatment			Class ^a -level ^b						Ref. ^c	
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Calcium channel blockers			I	C ^d	I	C ^d	-	-	[84, 85]	
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	[194]	
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C	[196–200]	
	Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C	[201]	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	[205–208]	
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	[211]	
	Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]	
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	[214]	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	[220–222]	
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	[229–231]	
		Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	[232]	
	Treprostinil	Subcutaneous		-	-	I	B	IIb	C	[233]
		Inhaled ^g		-	-	I	B	IIb	C	[237]
		Intravenous ^f		-	-	IIa	C	IIb	C	[234]
		Oral ^g		-	-	IIb	B	-	-	[238–240]
	Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-	[218]	
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-	[241, 248]	

IV/ Les échanges gazeux dans l'HTAP et l'influence des vasodilatateurs

Dans l'HTAP les patients présentent une hypocapnie et une hypoxémie légère à modérée. La baisse de la $PaCO_2$ se fait par une hyperventilation de repos qui s'aggrave à l'effort mise en évidence par un rapport \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} élevé au repos et une courbe plus pentue à l'effort (40). Elle est liée à une hypersensibilité des chémorécepteurs à la $PaCO_2$ plus qu'à la majoration de l'espace mort. La question qui se pose est celle du mécanisme de l'hypoxémie chez ces patients. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour l'expliquer : La diminution de la P_{AO_2} , l'altération de la membrane alvéolo-capillaire, les anomalies ventilation/perfusion, les shunts droits-gauches et une baisse de la SvO_2 . Les patients atteints d'HTAP présentent une hyperventilation de repos éliminant une baisse de la P_{AO_2} . Quant aux troubles de la diffusion, leur part semble limitée voire nulle (52). Dans l'étude de Dantzker *et al.* la prédiction de la PaO_2 était correcte à partir des anomalies \dot{V}_A/\dot{Q} déterminées par la méthode des gaz inertes, alors qu'un trouble de la diffusion aurait entraîné une surestimation de la PaO_2 . L'hypoxémie dans l'HTP semble donc liée à l'association de troubles \dot{V}_A/\dot{Q} pouvant aboutir à un effet shunt, de shunts droits-gauches et d'un bas débit cardiaque (52). L'administration d'oxygène chez les patients hypoxémiques a montré une baisse souvent très modérée des RVP mais il n'existe pas d'étude randomisée attestant de son bénéfice.

1/ Les anomalies des rapports ventilation/perfusion

a) En physiologie

Physiologiquement les rapports ventilation/perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}) sont hétérogènes. Dans le poumon normal en situation verticale le rapport \dot{V}_A/\dot{Q} baisse progressivement du sommet vers la base. La ventilation et la perfusion se majorent du sommet vers la base mais la perfusion connaît une augmentation plus marquée. Les alvéoles subissent les contraintes de pression thoraciques et pleurales. Elles sont donc plus distendues au sommet du fait de la pression plus négative qui règne dans la plèvre contrairement à la base du poumon par le poids du parenchyme. Lors d'une inspiration les alvéoles de la base vont donc avoir une plus grande capacité de ventilation que celles du sommet (21). Le gradient de pression alvéolaire décroissant du sommet à la base conditionne donc aussi la perfusion par les capillaires. Il a été décrit plusieurs zones par J.B. West :

- Zone 1 avec P_A (pression alvéolaire) $> P_a$ (pression artérielle) $> P_v$ (pression veineuse) : compression des vaisseaux pulmonaires par la pression alvéolaire créant un espace mort ne survenant habituellement pas chez le sujet sain.
- Zone 2 avec $P_a > P_A > P_v$: zone intermédiaire avec un débit faible voir intermittent du capillaire.
- Zone 3 avec $P_a > P_v > P_A$: zone de perfusion optimale.
- Zone 4 : Diminution de la pression pleurale de moins en moins négative, qui va diminuer la perfusion capillaire.

Chez un sujet jeune normal, la totalité de la ventilation et de la perfusion se dirige vers des compartiments pulmonaires où le rapport \dot{V}_A/\dot{Q} est proche de 1.

b) Dans l'HTAP

Plusieurs études permettent l'analyse des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} dans l'HTAP grâce à la technique des gaz inertes. Dantzker *et al.* ont montré que ces rapports chez des patients atteints d'HTP, semblent relativement préservés malgré l'obstruction capillaire (53). Moins de 10% du débit pulmonaire, en moyenne, était dirigé vers des unités très anormales, avec un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q} < 0,1$ et/ou vers des shunts droit-gauche (52). Ils formulaient l'hypothèse que des modifications diffuses du tonus vasculaire permettent la redistribution du flux préférentiellement dans des unités respiratoires au rapport \dot{V}_A/\dot{Q} proche de 1. L'étude des différentes courbes de l'élimination des gaz inertes avant et après administration d'agents pharmacologiques modifiant le tonus vasculaire permettait d'étayer ce propos. On pouvait observer un déséquilibre des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} après administration d'agents vasodilatateurs. Bien qu'il ne soit pas possible d'obtenir une mesure de la significativité d'une comparaison de courbes obtenues par la méthode des gaz inertes, l'élimination des hypothèses alternatives et la plausibilité de cette explication faisaient de ce mécanisme la principale hypothèse. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette modification du tonus comme la vasoconstriction hypoxique ou la vasodilatation de l'AP qui va entraîner une augmentation du tonus dans les vaisseaux d'aval (soit par un réflexe myogénique, soit par le système sympathique) (53).

Débit et ventilation en L.min⁻¹

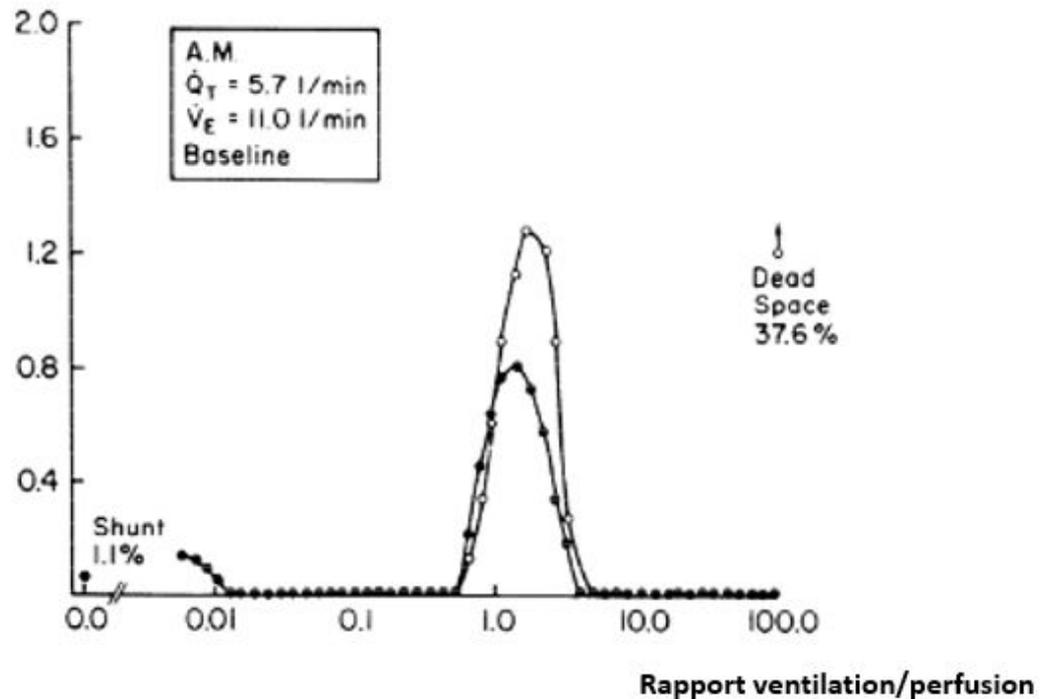


Figure 12 : Rapports Ventilation/perfusion d'un patient (A.M.) atteint d'HTAP d'après Dantzker et al.

c) Sous traitements vasodilatateurs

Dans l'étude de Dantzker *et al.* l'administration de substances vasodilatatrices dans l'HTAP modifie les rapports \dot{V}_A/\dot{Q} en dirigeant le flux cardiaque vers des unités avec des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} bas aggravant encore plus les anomalies gazométriques (54). Ces anomalies sont attribuées à une baisse diffuse du tonus vasculaire mesurée par la diminution des RVP. Dans la plupart des cas, la baisse des RVP était accompagnée d'une augmentation de \dot{Q}_c . Les modifications de \dot{Q}_c ne pouvaient théoriquement donc pas totalement être exclues des mécanismes d'altération des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} . Néanmoins dans les cas où les RVP n'étaient pas modifiées et \dot{Q}_c majoré on ne retrouvait pas d'altération de ces rapports contrairement aux cas où une baisse des RVP sans amélioration de \dot{Q}_c était constatée (54). Même si les altérations \dot{V}_A/\dot{Q} après l'administration de vasodilatateurs pouvaient être expliquées uniquement par la modification du tonus, les auteurs soulevaient que la présence de rapports \dot{V}_A/\dot{Q} très bas pouvait suggérer l'altération concomitante de la ventilation. Deux

hypothèses sont alors formulées : une compression directe des voies aériennes terminales par les artérioles dilatées et une diminution de la compliance pulmonaire. Cette dernière serait liée à une fuite de liquide intravasculaire vers l'interstitium due à l'augmentation de la pression intra-capillaire (54).

débit et ventilation en ordonnée en $L \cdot \text{min}^{-1}$

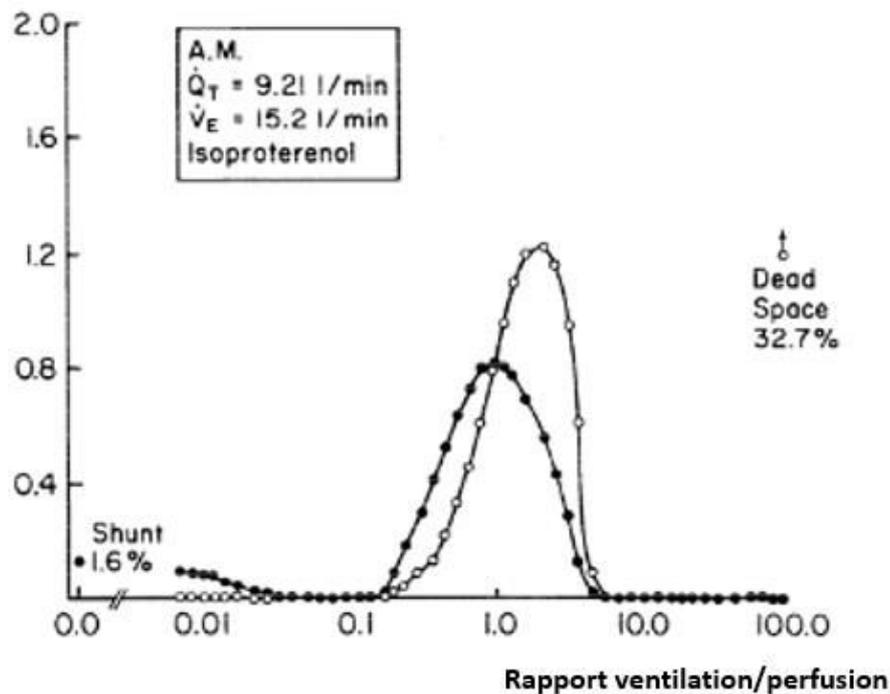


Figure 13 : Rapports Ventilation/perfusion d'un patient (A.M.) atteint d'HTAP après l'administration d'un agent vasodilatateur d'après Dantzker *et al.*

2/ Les shunts droit-gauche et effets shunt

Il existe un shunt droit gauche physiologique avec une fraction de shunt autour de 3% et inférieure à 5%. Une partie du sang veineux bronchique est drainée par les veines pulmonaires et les veines de Thébésius se jettent directement dans le ventricule gauche. Deux types de shunts vrais droit-gauche sont possibles dans l'HTAP : une connexion entre le cœur droit et le cœur gauche sous la forme d'un *foramen ovale* perméable (FOP) et le développement de shunts intra-pulmonaires. L'inversion des pressions droite-gauche du cœur facilite le passage de sang à travers le FOP. La présence d'un shunt droit-gauche

permet le passage de sang veineux mêlé non oxygéné directement dans les cavités gauches, et est donc à l'origine d'une hypoxémie. Ce mécanisme est une adaptation au changement de régime de pressions pulmonaires. On peut ainsi observer une majoration de la différence alvéolo-artérielle. Il n'y a pas d'augmentation de la capnie lorsqu'un shunt se développe du fait d'une hyperventilation compensatrice et de la meilleure diffusion du CO₂ à travers la membrane alvéolo-capillaire. L'étude de Gallo de Moraes et *al.* trouvait une prévalence de FOP de 27% (55) dans une population atteinte d'HTAP idiopathique à une fraction identique à celle de la population générale et semblable aux chiffres retrouvés dans d'autres études concernant l'hypertension pulmonaire (56). Dans l'HTAP idiopathique il s'agissait de patients significativement plus jeunes par rapport aux autres patients atteints d'HTAP (48.7 vs. 55.8 ans avec $p = 0,0018$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le plan hémodynamique, pareillement aux études précédentes, mais la majoration de la PAPm et des pressions droites dans cette étude pouvait expliquer l'association à une hypoxémie plus sévère en moyenne. Le pronostic des patients atteints d'hypertension pulmonaire avec FOP n'était néanmoins pas moins bon. Dans l'étude de Xing-Guo Sun *et al.*, des patients atteints d'hypertension pulmonaire qui présentaient une majoration de la fraction de shunt considérée comme supra-physiologique avaient, pour une grande majorité, une épreuve de contraste en ETT négative (53). Les 6 patients avec une épreuve positive présentaient soit une réouverture de FOP, pour 4, soit un shunt intrapulmonaire, pour 2. La majoration de la fraction de shunt était probablement secondaire à l'ouverture de shunts intrapulmonaires de diamètre trop faible pour permettre le passage des bulles à l'épreuve de contraste en ETT. L'apparition de rapports \dot{V}_A/\dot{Q} très bas dans l'HTAP participe pour une part à la fraction de shunt en créant un effet shunt. L'administration de traitements vasodilatateurs pouvait aggraver le shunt (54). La présence de shunt intrapulmonaires vrais de calibre suffisant pour être détecté à l'épreuve de bullage à l'ETT est rare et reconnue dans la maladie de Rendu-Osler-Weber et les HTAP porto-pulmonaire associées à un syndrome hépato-pulmonaire. La limite des études de Xing-Guo Sun *et al.* et Nootens *et al.* est qu'il ne s'agissait pas uniquement de patients atteints d'HTAP et l'étude de Gallo de Moraes et *al.* n'a inclus que des patients atteints d'HTAPi .

3/ La baisse de la PvO₂

La baisse de \dot{Q}_c peut être associée à une baisse de la pression partielle en oxygène du sang veineux mêlé (PvO₂) et entraîner une hypoxémie. La baisse de \dot{Q}_c entraîne une baisse de la pression partielle en oxygène à la fin des capillaires des unités avec un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q} < 1$ (52). Dans l'étude de Dantzker *et al.* les traitements vasodilatateurs des artères pulmonaires permettaient une augmentation de la PvO₂ corrélée à l'amélioration de \dot{Q}_c et de la PaO₂ (54).

La réduction du VESI entraîne une baisse du pic de $\dot{V}O_2$. La baisse des RVP sous vasodilatateurs entraîne une augmentation de la consommation pulsée en oxygène ($\dot{V}O_2$ pulsée) qui est un reflet du VESI (57) qui peut donc permettre d'étudier le retentissement du débit cardiaque sur l'oxygénation artérielle.

Partie II : Impact du traitement spécifique de l'HTAP sur la saturation en oxygène

Résumé :

Introduction :

L'hypertension artérielle pulmonaire est une affection rare dont la thérapeutique a considérablement progressé au cours des 20 dernières années. Néanmoins, les patients qui ont un score pronostique ESC/ERS à risque intermédiaire ou élevé après les premiers mois de traitement spécifique ont un taux de mortalité d'environ 35% à 3 ans. Les troubles de l'hématose dans l'HTAP ont fait l'objet de très peu d'études comme facteurs pronostiques de survie.

Matériel et Méthode :

L'objectif de notre travail était la description de la population de patients suivis au CHRU de Nancy ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui présentaient une baisse de la saturation en oxygène (SaO₂) de 3% ou plus au premier contrôle sous traitement spécifique de l'HTAP par rapport à la valeur de SaO₂ au moment du diagnostic. Les données étaient recueillies au cours de 2 cathétérismes cardiaques droits, le 1^{er} lors du diagnostic et le 2^{ème} lors de la première réévaluation sous traitement spécifique, entre 4 et 12 mois après la date du diagnostic. La population était divisée en deux groupes : le groupe 1 comprenait 29 patients avec une désaturation $\geq 3\%$ et le groupe 2 qui comprenait le reste de la population, soit 61 patients.

Résultats :

Il n'a pas été observé de différence significative concernant les caractéristiques des 2 groupes à l'exception d'une fréquence cardiaque plus élevée dans le groupe 1 à la réévaluation (77 ± 14 bpm contre 71 ± 10 bpm pour le groupe 2 ; $p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion des patients ayant un score pronostique ESC/ERS bas entre les 2 groupes. Des corrélations significatives étaient mises en évidence entre l'évolution de la SaO₂ d'une part et les changements de fréquence cardiaque et de la pression artérielle pulmonaire moyenne, d'autre part ($r = -0,35$, $p = 0,001$ et $r = -0,3$, $p = 0,004$). La survie à long terme avait tendance à être plus courte dans le groupe 1.

Conclusion :

Nous n'avons pas identifié de facteur prédictif d'une baisse de la SaO₂ de 3% ou plus après l'introduction du traitement spécifique dans l'HTAP. La survie des patients qui désaturaient après l'introduction du traitement spécifique était plus courte mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe de patients qui ne désaturaient pas.

1/ Introduction :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une atteinte vasculaire pulmonaire d'origine pré-capillaire, appartenant au groupe 1 des hypertensions pulmonaires. Il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence en Europe entre 15 à 60 cas par million d'habitants et une incidence de 5 à 10 cas par million d'habitants et par an (3). Le diagnostic est confirmé par cathétérisme cardiaque droit au repos avec une pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) ≥ 25 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg, et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood. Il a été mis en évidence une atteinte des artères pulmonaires distales qui se manifeste par une vasoconstriction, un remodelage vasculaire, et des thrombi *in situ* (58).

Le pronostic et la qualité de vie des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ont changé depuis le développement de thérapeutiques spécifiques avec l'avènement des analogues de la prostacycline (49) et un peu plus tard de traitements ciblant le récepteur de l'endotheline (59), la phosphodiesterase de type 5 (60) et la guanylate cyclase. Ces traitements ont une action vasomotrice, ils permettent l'amélioration clinique et pronostique du patient. L'époprosténol est le traitement indiqué en première intention dans les formes sévères (3).

L'hypertension artérielle pulmonaire évolue naturellement vers une insuffisance cardiaque droite, principale cause de mortalité. Le remodelage ventriculaire droit, qui permet dans un premier temps une adaptation au nouveau régime de pression, a des conséquences irréversibles. De nombreux paramètres cliniques, hémodynamiques, biologiques et d'imagerie permettent d'apprécier le retentissement de l'HTAP sur le cœur droit et d'évaluer le risque de mortalité (61). Les différentes études pronostiques ont permis d'établir des objectifs de traitement, définis par les recommandations ESC/ERS 2015. L'évaluation pronostique du patient à la réévaluation sous traitement la première année est essentielle pour en apprécier l'efficacité. Une association de facteurs de faible risque de mortalité après environ 4 mois de traitement spécifique a été validée récemment par l'étude de Boucly *et al.* (44).

L'hypoxémie est commune dans l'HTAP, d'origine multifactorielle, elle est rarement profonde et doit faire rechercher dans ce cas un diagnostic alternatif ou la présence de shunt droit-gauche. Les études précédentes dans l'HTAP n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de mortalité contrairement à d'autres études dans l'insuffisance respiratoire (62). Pour certains patients, on peut observer une détérioration gazométrique après mise en place du traitement spécifique de l'HTAP, parfois malgré une amélioration hémodynamique. L'impact pronostic de l'évolution de l'hématose sous traitement spécifique de l'HTAP n'a pas été étudiée à notre connaissance et les facteurs de risque de dégradation de l'hématose ne sont pas connus.

La saturation pulsée en oxygène (SpO_2) permet une estimation fiable de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) avec une erreur moyenne inférieure à 2% (63). Grâce à sa relation avec la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO_2), la SaO_2 peut être utilisée pour estimer le retentissement sur l'oxygénation artérielle d'une pathologie respiratoire. L'objectif de cette étude est la description des patients atteints d'HTAP qui présentent une baisse de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) sous traitement spécifique par comparaison avec le reste de la population atteinte d'HTAP. La mise en évidence de facteurs permettant d'identifier précocement ces patients pourrait faire évoluer la prise en charge thérapeutique.

2/ Matériels et Méthodes :

a) Population, critères d'inclusion et d'exclusion et méthodes de recueil des données

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, toxique et médicamenteuse, héritable, et associée (porto-pulmonaire, à des connectivites et au VIH) ont été inclus entre janvier 2007 et avril 2017 dans le département de pneumologie du centre hospitalier universitaire régional de Nancy. Le diagnostic était confirmé par cathétérisme cardiaque droit avec une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood. Les critères d'exclusion étaient : une hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale, les hypertensions pulmonaires de groupe 1', 1'', 2, 3, 4 et 5, une

réévaluation hémodynamique du traitement plus de 12 mois après le premier cathétérisme, l'absence de traitement spécifique de l'HTAP ou l'interruption du traitement avant la visite de suivi. N'étaient inclus que les patients ayant eu une mesure en air ambiant. La population était séparée en deux groupes : le groupe 1 qui intégrait les patients qui présentent une désaturation au repos $\geq 3\%$ entre la mesure à la date du diagnostic et celle à la première réévaluation sous traitement spécifique, et le groupe 2 constitué des autres patients.

Les données étaient colligées au cours d'une hospitalisation courte. Les données démographiques recueillies étaient la date de naissance et le sexe. Les données cliniques exploitées étaient le poids, la taille, la classe fonctionnelle définie par la New-York Heart Association (NYHA), et la SpO₂ et la fréquence cardiaque (FC) mesurés sur la table de cathétérisme cardiaque droit. Les paramètres hémodynamiques recueillis au cours du cathétérisme cardiaque droit étaient la pression de l'oreillette droite (POD), la PAPm, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), la PAPO, les RVP, le débit cardiaque (Qc), l'index cardiaque (IC) et le volume d'éjection systolique indexé (VESI). D'autres examens paraclinique avaient permis le relevé de données complémentaires : la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) en mètre, la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) par les explorations fonctionnelles respiratoires, la mesure de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé au cours du cathétérisme cardiaque droit et un dosage du *brain natriuretic peptide* (BNP). Le recueil était réalisé à l'évaluation diagnostique de l'HTAP et à la première réévaluation hémodynamique sous traitement spécifique dans un délai de 4 à 12 mois suivant la date du diagnostic et la mise en place du traitement spécifique.

Les décès étaient recueillis grâce aux logiciels de dossiers informatisés du centre hospitalo-universitaire de Nancy : « DIAMM pneumo » pour les patients décédés avant novembre 2014 et « DXCARE » pour les autres patients. Certains patients sont considérés comme « censurés » quand le suivi est interrompu avant la date du 30/04/2018 sans nouvelles sur leur statut.

b) Méthodes de mesure hémodynamique et de la saturation en oxygène :

Le cathétérisme cardiaque droit était réalisé chez un patient à l'état stable avec des mesures au repos, en décubitus dorsal et en air ambiant. Les valeurs de POD, PAPm, PAPs, pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd), et de PAPO étaient mesurées. La PAPm était mesurée par l'aire sous la courbe de pression de l'artère pulmonaire (AP) divisée par le temps d'enregistrement sur plusieurs cycles cardiaques et la PAPO grâce au gonflement du ballonnet dans l'AP. Le débit cardiaque était mesuré par thermodilution transpulmonaire. L'index cardiaque (IC), le volume d'éjection systolique indexé (VESI) et les RVP étaient calculés grâce aux mesures précédentes : $IC = \dot{Q}_c / S$ ($S =$ surface corporelle), $VESI = IC / FC$ ($FC =$ fréquence cardiaque) et par la loi de Poiseuille pour la mesure des RVP ($R = \Delta P / \dot{Q}$). Une inhalation au monoxyde d'azote (NO) était réalisée pour tester la vasoréactivité des artères pulmonaires. Au cours du cathétérisme des gaz du sang veineux mêlés étaient prélevés dans le ventricule droit ou l'artère pulmonaire proximale, avec mesure de la SvO₂. La SpO₂ était mesurée avant le début du cathétérisme cardiaque dans des conditions standardisées, chez un patient allongé à plat, en air ambiant. Une estimation de la SaO₂ était calculée à partir de la SpO₂ par la formule : $SaO_2 = SpO_2 \times 1,2 - 20,77$.

c) Choix des traitements spécifiques de l'HTAP et méthodes de suivi :

Le traitement spécifique était choisi de manière collégiale parmi les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, le stimulateur de la guanylate cyclase et les analogues de la prostacycline, par les médecins du département de pneumologie en accord avec les recommandations en vigueur (3,64,65). Les patients répondeurs au test de vasoréactivité au cours du cathétérisme étaient traités par de hautes doses d'inhibiteurs calciques en première intention, puis en mono bi- ou tri-thérapie avec un des traitements spécifiques si les objectifs thérapeutiques n'étaient pas atteints avec le traitement par inhibiteur calcique.

Le suivi était entrepris conformément aux recommandations en vigueur avec une consultation tous les 3 mois et un cathétérisme cardiaque droit au moins une fois par an, en cas de modification thérapeutique et pour réévaluation de traitement dans les 4 à 12 mois après son introduction. L'observance était évaluée à chaque consultation. La réalisation du

cathétérisme cardiaque nécessitait une courte hospitalisation de trois jours permettant la réalisation d'examens complémentaires : radiographie de thorax, électrocardiogramme (ECG), échocardiographie trans-thoracique (ETT), EFR complètes, TM6, GDS au repos, bilan biologique multiparamétrique comprenant un BNP.

d) Etude de risque

Des associations différentes de facteurs pronostiques, composées à partir des recommandations ESC/ERS 2015 [1], ont été comparées dans les 2 groupes à la réévaluation. La première association permettait une évaluation non invasive composée de trois critères constituant « l'analyse 1 » : TM6 > 440 m, BNP < 50 pg/mL et NYHA 1 ou 2. La seconde association reprenait les critères de l'étude de Boucly *et al.* constituant « l'analyse 2 »: la classe fonctionnelle NYHA 1 ou 2, TM6 \geq 370m, POD < 8 mmHg et IC \geq 2,5 L/min/m². Dans notre analyse le seuil de 370m a été choisi pour le TM6, au lieu de 440m dans l'étude de Boucly *et al.*, à cause du faible nombre de patients ayant effectivement atteint les objectifs. L'objectif dans la première analyse était l'atteinte d'au moins 2 critères de faible risque de mortalité sur 3 et dans la deuxième d'au moins 3 critères sur 4.

d) Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel IBM SPSS Statistics version 25.0. Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type et les données catégorielles en n (%). Les moyennes des groupes sont comparées entre elles au diagnostic et à la réévaluation sous traitement puis l'évolution de ces moyennes sont comparées par le test t de Student. La comparaison des données catégorielles a été faite par le test de Chi-2. Les corrélations sont calculées par la méthode de Pearson et présentées sous la forme de coefficient de détermination « r ». La survie est représentée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée dans les groupes par le test de Log-Rank. Une valeur de p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

3/ Résultats :

a) Description de la population :

Entre le 1er janvier 2007 et le 30 avril 2018, 90 patients présentaient les critères d'inclusion. Sur la population de patients initialement classés dans le groupe 1 de la classification des hypertensions pulmonaires à cette période, 28 ont été exclus pour : cardiopathie congénitale, présence d'un foramen ovale perméable avec shunt droit-gauche au repos, cardiopathie gauche associée, diagnostic secondaire de maladie veino-occlusive pulmonaire, absence d'introduction de traitement spécifique de l'HTAP ou délai > 12 mois à la réévaluation. La population était majoritairement féminine à 60% soit un sexe ratio à 1,5. Il s'agissait de patients en surpoids avec une moyenne d'IMC à $27,6 \pm 8,1$. Plus de la moitié des patients étaient atteints d'HTAP idiopathique, héritable ou toxique (58%). Au diagnostic, 83,3% des patients présentaient une dyspnée de classe fonctionnelle NYHA III ou IV. La valeur moyenne de la distance au TM6 était basse à 342 m avec un écart type de 131 m, soit pour une grande majorité des patients bien inférieure à l'objectif de 440m de la catégorie à faible risque de mortalité décrite dans les recommandations ESC/ERS 2015. Les médianes de la CVF et du VEMS étaient considérées comme normales bien qu'une partie des patients présentaient des troubles ventilatoires obstructifs ou restrictifs confirmés par une VEMS/CVF < 70% (recommandations GOLD) ou une CPT < 80%, n'expliquant pas la symptomatologie avec indication à la réalisation du cathétérisme cardiaque droit. La médiane de la DLCO était fortement abaissée à $48 \pm 18\%$, et le BNP élevé à une moyenne de 347 pg/mL présentant une grande dispersion des valeurs avec un écart type de 380 pg/ml. Sur le plan hémodynamique la POD était majorée avec une moyenne à 7 ± 5 mmHg. La SvO₂ et l'IC, facteurs pronostiques majeurs, étaient abaissés au diagnostic respectivement à $57 \pm 9\%$ et $2,14 \pm 0,6$ L/min/m², critères d'appartenance à la catégorie à risque intermédiaire de mortalité [1].

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale au diagnostic

Caractéristiques au diagnostic	Population totale n = 90	Population étudiée
Démographie		
Age (ans), moy.(max.-min.)	57 (19-86)	
Écart type	15	90
Masculin, n. (%)	36 (40)	90
Féminin, n. (%)	54 (60)	90
Etiologie		
HTAPI, héritable et toxique, n. (%)	53 (58,9)	90
Autres groupe 1, n. (%)	37 (41,1)	90
Clinique		
IMC, moy.(max.-min.)	27,6 (17,2-58)	
Écart type	6,8	90
Classe fonctionnelle		90
NYHA 1, n. (%)	2 (2,2)	
NYHA 2, n. (%)	13 (14,4)	
NYHA 3, n. (%)	55 (61,1)	
NYHA 4, n. (%)	20 (22,2)	
FC (bpm), moy.(max.-min.)	76 (51-106)	
Écart type	12	90
SaO ₂ au repos (%)	88 (72-98)	
Écart type	6	90
Biologique		
BNP (pg/mL), moy.(max.-min.)	347 (17-1546)	
Écart type	380	68
SvO ₂ (%), moy.(max.-min.)	57 (28-76)	
Écart type	9	89
Explorations fonctionnelles et à l'effort		
TM6 (m), moy.(max.-min.)	342 (45-585)	
Écart type	131	85
EFR		
CVF (%)	97 (50-142)	
Écart type	20	90
VEMS (%)	86 (50-139)	
Écart type	17	90
DLCO (%)	48 (19-89)	
Écart type	18	83
Hémodynamique		
POD (mmHg), moy.(max.-min.)	7 (0-23)	
Écart type	4,7	90
Papm (mmHg), moy.(max.-min.)	47 (26-68)	
Écart type	9	90
Pcp (mmHg), moy.(max.-min.)	7 (2-13)	
Écart type	3	87
Q (L/min), moy.(max.-min.)	4,03 (1,70-8,70)	
Écart type	1,25	90
IC (L/min/m ²), moy.(max.-min.)	2,15 (1,05-3,86)	
Écart type	0,59	90
IVES (mL/min/m ²), moy.(max.-min.)	29 (11-51)	
Écart type	9	90
RVP (Woods), moy.(max.-min.)	10,9 (2,6-33,3)	
Écart type	5	87

Définition des abréviations : HTAPI = hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, IMC = indice de masse corporelle, NYHA = New York Heart Association, SaO₂ = saturation artérielle en oxygène, TM6 = test de marche de 6 minutes, CVF = capacité vitale forcée, VEMS = volume expiré maximal la première seconde, DLCO = capacité de transfert en monoxyde de carbone ; FC = fréquence cardiaque, POD = pression de l'oreillette droite, PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne, PCP = pressions capillaire pulmonaire, Q = débit cardiaque, IC = index cardiaque, VESI = volume d'éjection systolique indexé, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, SvO₂ = saturation de sang veineux mêlé. moy = moyenne.

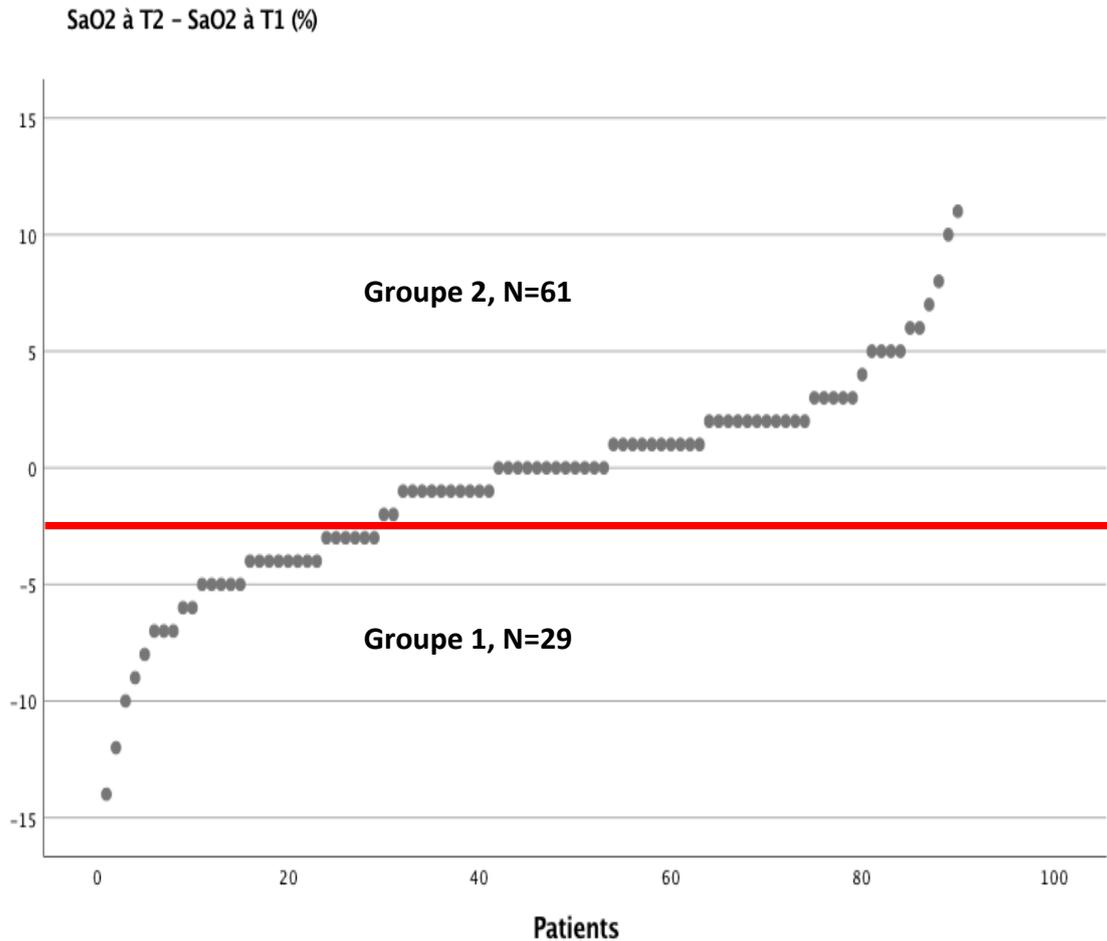


Figure 1 : Répartition de la désaturation sous traitement spécifique de l'HTAP.

*SaO₂ à T₂ : Saturation artérielle en oxygène à la réévaluation sous traitement spécifique ;
SaO₂ à T₁ : saturation artérielle en oxygène à la date du diagnostic*

La figure 1 représente les valeurs individuelles de désaturation des patients des groupes 1 et 2 sous traitement de l'HTAP (SaO₂ à T₂ – SaO₂ à T₁). Les résultats mettent en évidence une désaturation $\geq 5\%$ chez 15 patients et 3 patients présentaient une désaturation majeure $\geq 10\%$ à la réévaluation sous traitement spécifique de l'HTAP.

b) Comparaison des groupes :

Au diagnostic il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes sur le plan clinique, fonctionnel, biologique et hémodynamique. Le groupe 1 présente un pourcentage plus élevé de tabagisme avec 69% de fumeurs contre 59% dans le groupe 2, soit une différence de 10%, non significative ($p = 0,25$). De même, la DLCO est légèrement

inférieure dans le groupe 1 à $43 \pm 16\%$ contre $50 \pm 18\%$ sans différence significative ($p = 0,09$). Alors que les deux groupes présentaient des chiffres presque identiques pour : la distance au TM6, la POD, la PAPm, la PCP, l'IC, l'IVES et les RCP.

En ce qui concerne la réévaluation, les 2 groupes présentaient une différence significative sur la fréquence cardiaque (FC) de repos qui était plus élevée dans le groupe 1 à 77 ± 14 bpm de moyenne contre 71 ± 10 bpm pour le groupe 2 ($p = 0,03$) avec une évolution significativement différente par rapport au diagnostic et une baisse de 5 bpm pour les patients du groupe 2 ($p = 0,03$). On observait aussi une différence dans la mesure de la DLCO significativement plus basse dans le groupe 1 à $40 \pm 14\%$ contre $49 \pm 19\%$ dans le groupe 2 ($p = 0,02$) sans évolution significativement différente entre les 2 groupes mais une tendance à la baisse pour le groupe 1 ($p = 0,36$). La différence d'évolution de la classe fonctionnelle n'était pas significative ($p = 0,17$).

Des corrélations significatives étaient mises en évidence entre l'évolution de la SaO₂ d'une part et les changements de fréquence cardiaque et de la pression artérielle pulmonaire moyenne, d'autre part (respectivement : $r = - 0,35$, $p = 0,001$ et $r = - 0,3$, $p = 0,004$).

Tableau 2 : Comparaison des groupes au diagnostic

Caractéristiques au diagnostic (moyenne (EC))	Groupe 1 n=29	Groupe 2 n=61	Valeur de p
Total : n= 90 (%)	32,2	67,8	
Démographie			
Age (années)	58,5 (16,6)	56,8 (14,9)	0,63
Clinique			
Tabagisme, n (%)	n = 20 (69)	n = 36 (59)	0,25
SaO2 (%)	90 (6)	87 (7)	0,07
IMC (kg/m ²)	27,7 (8,1)	27,6 (6,1)	0,95
Biologique			
SvO2 (%)	55,5 (9,6)	58 (9,4)	0,85
BNP (pg/ml)	318 (277)	363 (428)	0,64
Explorations fonctionnelles et à l'effort			
Distance au TM6 (m)	340 (128)	342 (132)	0,94
EFR			
CVF (%)	94 (20)	98 (19)	0,45
VEMS (%)	86 (16)	87 (18)	0,8
DLCO (%)	43 (16)	50 (18)	0,09
Hémodynamique			
FC (bpm)	77 (16)	76 (11)	0,86
POD (mmHg)	7 (5)	7 (5)	0,82
PAPm (mmHg)	45 (9)	48 (9)	0,23
PCP (mmHg)	8 (3)	7 (3)	0,42
Q1 (L/min)	3,96 (1,47)	4,07 (1,15)	0,7
IC (L/min)	2,14 (0,60)	2,16 (0,58)	0,9
IVES (ml/min/m ²)	29 (11)	29 (9)	0,85
RVP (Woods)	10,6 (4,8)	10,9 (5,1)	0,77

Pour la définition des abréviations voir le tableau 1

Tableau 3 : Comparaison des groupes à la réévaluation et de l'évolution sous traitement.

Caractéristiques (valeur (écart type))	Groupe 1 n=29	Groupe 2 n= 61	Valeur p
Cliniques			
NYHA			
Baisse au contrôle n(%)	n = 9 (31%)	n = 33 (54%)	0,17
FC (bpm)			
Cath.2	77 (14)	71 (10)	0,04
Δ (Cath.2-Cath.1)	0 (11)	-5 (9)	0,03
Poids (kg)			
Δ (Cath.2-Cath.1)	0 (3)	0 (4)	0,48
Biologiques			
BNP (pg/ml)			
Cath.2	223 (222)	205 (264)	0,76
Δ (Cath.2-Cath.1)	-127 (250)	-183 (353)	0,50
SvO2 (%)			
Cath.2	60 (8)	62 (7)	0,34
Δ (Cath.2-Cath.1)	5 (9)	4 (8)	0,69
Explorations fonctionnelles et à l'effort			
Distance au TM6 (m)			
Cath.2	341 (142)	383 (143)	0,21
Δ (Cath.2-Cath.1)	11 (97)	41 (70)	0,12
EFR			
CVF (%)			
Cath.2	91 (20)	98 (19)	0,10
Δ (Cath.2-Cath.1)	-3 (10)	0 (10)	0,09
VEMS (%)			
Cath.2	82 (19)	86 (20)	0,30
Δ (Cath.2-Cath.1)	-4 (10)	0 (10)	0,09
DLCO (%)			
Cath.2	40 (14)	49 (19)	0,02
Δ (Cath.2-Cath.1)	-3 (6)	-1 (9)	0,36
Hémodynamiques			
POD (mmHg)			
Cath.2	7 (5)	5 (3)	0,07
Δ (Cath.2-Cath.1)	0 (4)	-2 (4)	0,06
PAPm (mmHg)			
Cath.2	43 (11)	41 (9)	0,28
Δ (Cath.2-Cath.1)	-2 (12)	-7 (7)	0,06
PCP (mmHg)			
Cath.2	8 (4)	8 (3)	0,20
Δ (Cath.2-Cath.1)	1 (4)	0 (3)	0,49
Q1 (L/min)			
Cath.2	5,05 (1,39)	5,06 (1,39)	0,99
Δ (Cath.2-Cath.1)	1,09 (1,19)	0,99 (1,15)	0,69
IC (L/min)			
Cath.2	2,74 (0,73)	2,68 (0,68)	0,69
Δ (Cath.2-Cath.1)	0,60 (0,60)	0,53 (0,62)	0,57
IVES (ml/min/m ²)			
Cath.2	36 (10)	38 (10)	0,45
Δ (Cath.2-Cath.1)	7 (8)	9 (9)	0,27
RVP (Woods)			
Cath.2	7 (3)	7 (3)	0,79
Δ (Cath.2-Cath.1)	-3 (5)	-4(4)	0,55

Définition de abréviations : Cath.1 = valeurs au diagnostic au premier cathétérisme, Cath.2 = valeurs à la réévaluation au deuxième cathétérisme, Δ (Cath.1-Cath.2) = différence des valeurs entre le deuxième et le premier cathétérisme.

c) Objectifs sous traitement :

L'analyse de risque ne met pas en évidence de différence significative d'association de critères de faible risque. On observe néanmoins dans notre étude un pourcentage plus bas de patients ayant atteint les objectifs de faible risque dans le groupe 1 pour les deux analyses. Dans l'analyse 1, 22% des patients du groupe 1 avaient un nombre de facteurs de faible risque ≥ 2 contre 40% dans le groupe 2 avec $p = 0,13$. Et dans l'analyse 2, 36% des patients avaient un nombre de facteurs de faible risque ≥ 3 contre 54% dans le deuxième groupe avec $p = 0,083$.

Tableau 4 : Analyse pronostique et objectif au traitement

Facteurs de risque à réévaluation	Groupe 1 n = 29	Groupe 2 n = 61	Total n=90	valeur p de la différence pronostique
Analyse 1 : TM6>440 m BNP<50 pg/mL NYHA 1 ou 2				$p = 0,13$
≥ 2	n = 6 (22%)	n = 21 (40%)	n = 27 (34%)	
<2	n=21 (78%)	n = 31 (60%)	n = 52 (66%)	
Total	n=27	n=52	n = 79 (88%)	
Analyse 2 : NYHA 1 ou 2 TM6 \geq 370m POD < 8 mmHg IC \geq 2,5 L/min/m2				$p = 0,083$
≥ 3	n = 10 (36%)	n = 32 (54%)	n = 42 (48%)	
<3	n = 18 (64%)	n = 27 (46%)	n = 45 (52%)	
Total	n = 28	n = 59	n = 87 (97%)	

Au cours du suivi 22 patients sont décédés avec une survie à 1 et 2 ans respectivement à environ 90 et 85%. La différence de survie entre les 2 groupes est non significative avec $p = 0,64$ avec une tendance défavorable pour le groupe 1.

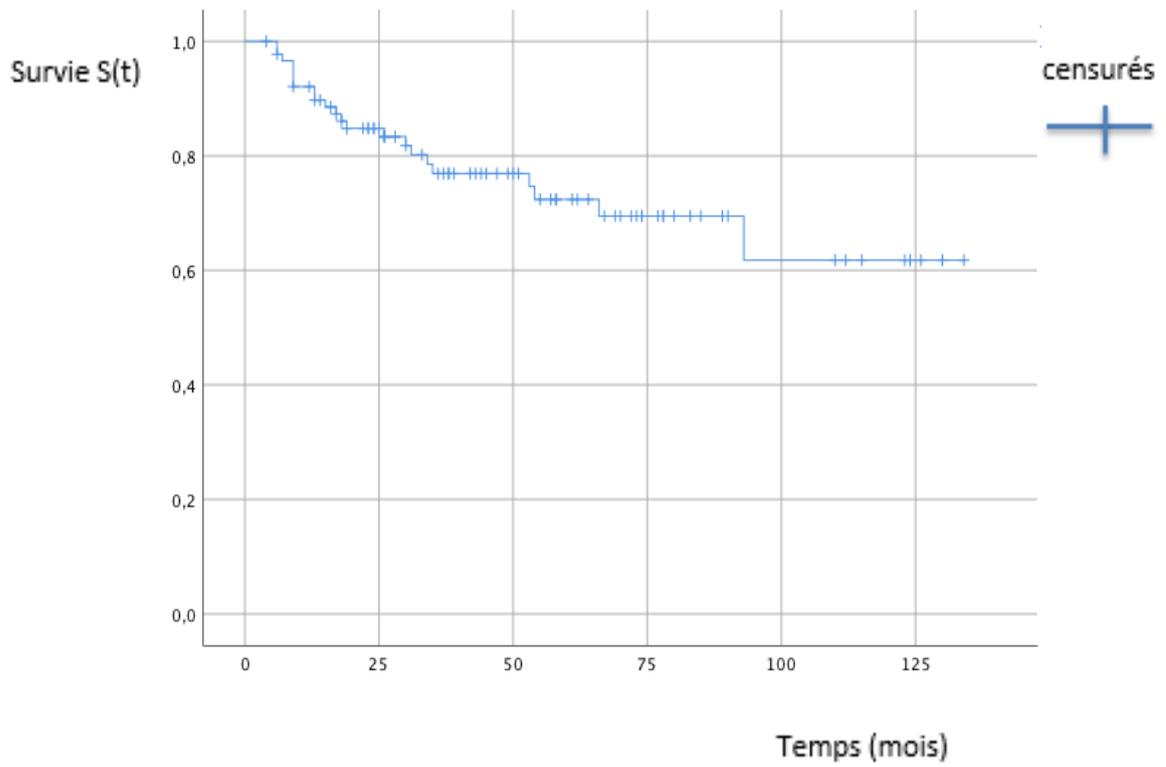


Figure 2 : Survie de la population globale après le premier cathétérisme.

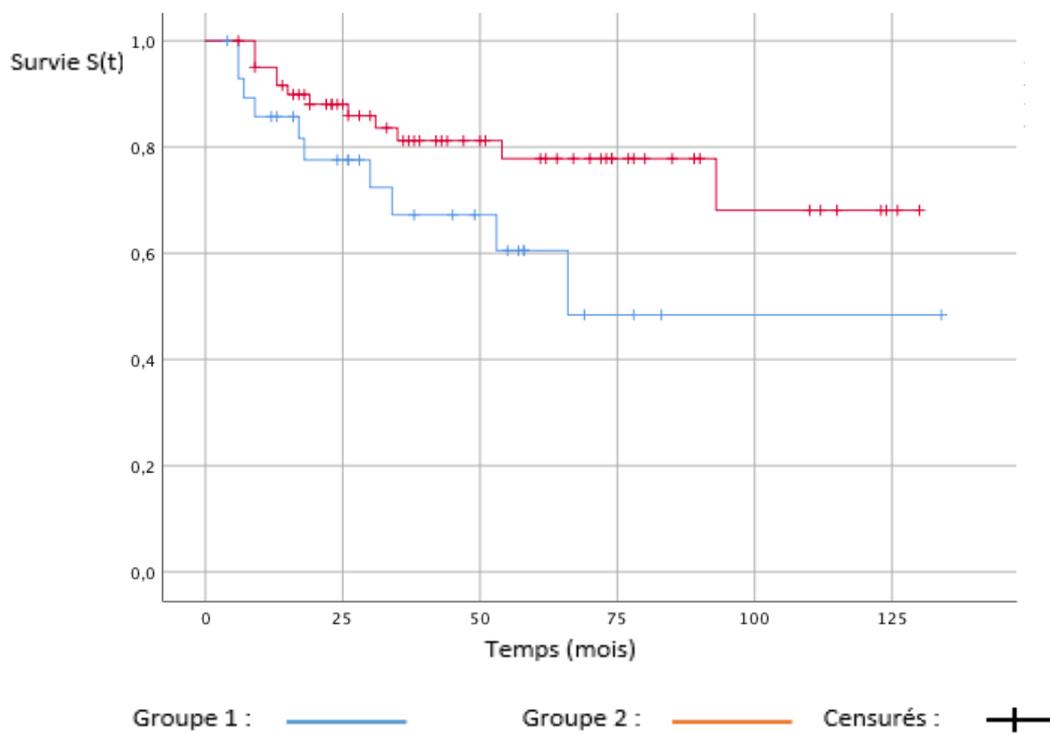


Figure 3 : Survie des groupes 1 et 2 après le premier cathétérisme.

4/ Discussion :

a) Commentaire des résultats principaux :

a.1. Caractéristiques de la population générale

Cette étude permettait la comparaison de deux groupes par la différence de saturation en oxygène entre la date du diagnostic et celle du premier contrôle sous traitement. La population de l'étude était semblable sur beaucoup de points à celle du registre français ; on trouvait une prédominance féminine et une grande majorité des patients étaient en classe fonctionnelle NYHA 3 ou 4 au diagnostic. Néanmoins les patients étaient plus âgés avec 57 ± 15 ans de moyenne contre 50 ± 15 ans dans le registre français (8). Le surpoids retrouvé au diagnostic dans notre étude pouvait s'expliquer par la période de prise en charge postérieure à celle de l'étude de Humbert *et al.* corrélé à l'augmentation du taux d'obésité dans la population générale française. Certains facteurs prédictifs de mortalité importants étaient majorés par rapport à l'étude de Humbert *et al.*. L'IC était en moyenne plus bas avec respectivement $2,14 \pm 0,6$ L/min/m² de moyenne contre $2,5 \pm 0,8$ L/min/m² dans le registre français, ainsi que la SvO₂ avec $57 \pm 9\%$ contre $63 \pm 9\%$.

a.2. Hémodynamique et hématoxémie :

L'hypoxémie dans l'HTAP est souvent légère à modérée. La SaO₂ moyenne dans notre cohorte était plus basse à $88 \pm 6\%$ que dans de l'étude de Hooper *et al.* à $93 \pm 4\%$ (42). Elle est multifactorielle. Dantzker *et al.* formulent dans leur étude plusieurs hypothèses physiopathologiques pour le développement de l'hypoxémie dans l'hypertension pulmonaire (52) : l'altération du débit cardiaque avec une diminution de la pression partielle en oxygène du sang veineux mêlé (PvO₂), la présence d'anomalies de ventilation/perfusion qui se traduisent par une augmentation des zones de bas rapport ventilation/perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}) avec effet shunt, et le développement de shunts droits-gauches. Les anomalies \dot{V}_A/\dot{Q} participent habituellement pour une part faible à l'hypoxémie dans l'HTP car les modifications du tonus musculaire limitent les déséquilibres de ces rapports (54). Les anomalies \dot{V}_A/\dot{Q} sont, par contre, aggravées par la vasodilatation artérielle pulmonaire des traitements spécifiques en majorant le nombre d'unités avec un rapport \dot{V}_A/\dot{Q} bas. L'amélioration de l'hypoxémie sous vasodilatateurs semble être le résultat d'une baisse de la post-charge ventriculaire droite (54) par la diminution des RVP et donc un meilleur débit

cardiaque avec une augmentation de la PvO₂. Or on observait dans notre étude que la moyenne de la désaturation sous traitement était négative, alors que l'IC et des RVP avaient en moyenne une évolution favorable mais non significativement différente dans les deux groupes (p = 0,57 et 0,55). La différence moyenne de l'IC dans les groupes 1 et 2 était respectivement de $0,60 \pm 0,60$ et $0,53 \pm 0,62$ L .min⁻¹ .m² et celle des RVP respectivement de -3 ± 5 et -4 ± 4 W. Une partie des patients qui présentaient une amélioration de leurs paramètres hémodynamiques sous traitement spécifique présentaient pourtant une désaturation. L'hypothèses pour expliquer ces résultats pourrait être l'aggravation des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} et/ou de shunts droits-gauches, non compensée par les effets positifs sur l'hématose d'une amélioration du débit cardiaque (54). La FC était significativement plus élevée dans le groupe 1 à la réévaluation sous traitement et pourrait donc être un mécanisme compensatoire d'une amélioration insuffisante du débit cardiaque par le traitement.

a.3.Calcul de risque de mortalité :

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur l'association des critères de faible risque de mortalité, néanmoins on pouvait observer un pourcentage plus bas de ces associations dans le groupe 1. Les troubles de la diffusion étaient plus sévères à la réévaluation chez les patients du groupe 1 or dans l'étude de Trip *et al.* une DLCO basse était un facteur de risque de mortalité. Une DLCO < 45% était associée à une survie à 38% à 5 ans contre 80% pour les autres patients. (66). Une DLCO basse était présente chez des patients plus âgés, associée à une exposition tabagique plus importante avec des lésions d'emphysème légères à modérées chez 57% des patients de cette étude. Le tabagisme était aussi plus important dans le groupe 1 de notre étude, de 10%, mais non significativement différent.

b) Hématose et pronostic :

Dans l'étude de Hoepfer *et al.*, la PaO₂ n'avait pas de valeur pronostique, ni au diagnostic ni à la réévaluation. Quant à la PaCO₂, elle était associée à la survie au diagnostic et à la réévaluation à 3 mois. L'hypocapnie dans l'HTAP est secondaire à l'hyperventilation, on retrouve une augmentation du rapport \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} au repos et à l'effort (40) due à une hypersensibilité des chémorecepteurs à la PaCO₂. Dans les pathologies respiratoires,

l'évolution vers l'insuffisance respiratoire, définie par une hypoxémie à l'état stable est pourtant de mauvais pronostic. Dans la BPCO l'hypoxémie chronique est un facteur de mauvais pronostic associée à de nombreuses complications (62). L'implication pronostique défavorable d'une SpO₂ basse et son évolution ont été rapportées. L'étude de Vold *et al.*, a décrit à partir de la population générale d'un centre, une association entre mortalité et baisse de la SpO₂ (67). Plusieurs études ont permis de prouver que la baisse de la SpO₂ pouvait prédire l'indication à une OLD (68). Mais ces résultats pronostiques ne peuvent pas être étendus strictement à l'HTAP, probablement car sa physiopathologie est différente et son hétérogénéité importante. L'absence de lien pronostique avec la saturation en oxygène pourrait être expliquée par la mise en place du traitement spécifique qui modifie lui-même le risque.

c) Etude des valeurs extrêmes :

Dans certains cas l'hypoxémie est d'emblée majeure et l'évolution sous traitement peut aboutir à une désaturation profonde du patient. La dispersion de la SaO₂ est importante dans la population de notre étude avec une moyenne à 88%, une valeur minimale à 72%, une valeur maximale à 98% et un écart type à 6%. La présence d'une hypoxémie importante au diagnostic ou d'une dégradation majeure de l'hématose sous traitement doit faire évoquer un diagnostic différentiel tel qu'une maladie veino-occlusive pulmonaire, ou une association à une autre pathologie comme une maladie thrombo-embolique. Une hypoxémie majeure peut aussi faire suspecter un shunt droit-gauche, soit de la circulation pulmonaire, soit intracardiaque. Le taux de foramen ovale perméable (FOP) est le même dans l'HTP (56) et HTAP idiopathique (69) qu'en population générale, soit respectivement 25% et 27% et n'est pas associé au pronostic. En population générale la présence d'un FOP est normalement asymptomatique, mais dans l'HTAP l'inversion du régime de pression peut entraîner un passage de sang veineux non oxygéné dans le cœur gauche et être responsable d'hypoxémie sévère. Certains patients de notre étude présentaient des désaturations majeures alors que l'ETT de contraste était négative. La majorité des patients hypoxémiques atteints d'hypertension pulmonaire avec une fraction de shunt supra-physiologique ($Q_s/Q_t > 5\%$) dans l'étude de Vodoz *et al.* présentaient une hypoxémie en rapport avec des shunts intra-pulmonaires et des anomalies sévères des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} (53). L'hypothèse des auteurs était le développement de shunts

intrapulmonaires de petit calibre ne permettant pas le passage de bulles à l'épreuve de contraste en ETT. La présence de shunts intrapulmonaires est rare et habituellement détectée à l'épreuve de contraste en ETT par un passage de bulles après le 3^{ème} battement cardiaque. La maladie de Rendu-Osler-Weber et le syndrome hépato-pulmonaire en sont des causes classiques qui peuvent être associées à l'HTAP. L'hypoxémie secondaire à la présence de FOP est rare et n'est pas la principale cause à évoquer dans l'HTAP.

d) Limites de l'étude :

On observe plusieurs limites à cette étude dont la principale est son caractère rétrospectif. L'effectif reste faible et regroupé sur un seul centre. L'utilisation de la SpO₂ est un facteur limitant la portée des résultats de notre étude. D'autant que nous avons calculé la SaO₂ par une formule utilisant la SpO₂ et celle-ci permet habituellement une estimation de la SaO₂ avec une erreur standard inférieure à 2% (63). L'absence de différence pourrait s'expliquer par le choix d'un chiffre de désaturation trop faible. Pour les saturations < 90%, la mesure est moins fiable, dans l'étude de Webb *et al.* jusqu'à 30% des SpO₂ inférieures à 80% présentaient une erreur supérieure à 5% pour estimer la SaO₂ (70).

5/ Conclusion :

L'HTAP est une maladie rare dont l'étude pronostique a permis d'orienter l'attitude thérapeutique. L'évolution de l'hématose dans l'HTAP est multifactorielle, elle résulte probablement d'un équilibre entre l'aggravation des troubles \dot{V}_A/\dot{Q} , de la fraction de shunt et l'amélioration du débit cardiaque. Nous n'avons pas identifié de facteur prédictif d'une baisse de la SaO₂ de 3% ou plus après l'introduction du traitement spécifique dans l'HTAP. La survie des patients qui désaturaient après l'introduction du traitement spécifique était plus courte mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe de patients qui ne désaturaient pas. Des études prospectives et de plus grande envergure sont à mener afin d'évaluer plus précisément cette question.

Partie III : Perspectives d'avenir

L'hypoxémie dans l'HTAP est le résultat de plusieurs mécanismes d'importance variable et peu étudiés. Les vasodilatateurs utilisés pour traiter l'HTAP peuvent entraîner une modification des rapports ventilation/perfusion, l'aggravation de shunts droits-gauches mais aussi une amélioration du débit cardiaque.

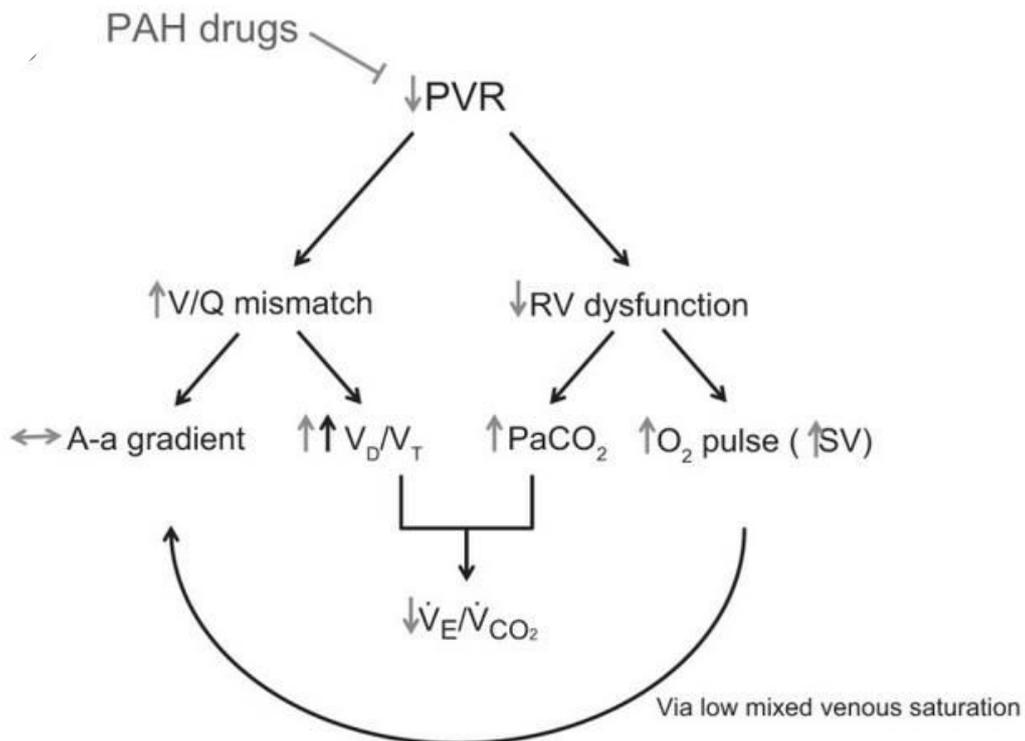


Figure 14 : Mécanisme physiopathologique du traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire (57).

SV : Stroke Volume = Volume d'éjection systolique ; PVR = RVP ; PAH = HTAP ; A-a gradient = Différence alvéolo-artérielle en oxygène ; O₂ pulse = pouls d'oxygène.

Reste à clarifier si le traitement en majorant la différence alvéolo-artérielle en oxygène (A-a gradient) est responsable de la chute de la SaO₂ et si cela a un impact clinique. Plusieurs formules peuvent permettre d'estimer la différence alvéolo-artérielle à partir des données de notre étude. La PaO₂ peut être estimée grâce à la formule utilisée par Severinghaus (71): $PaO_2 = 0.385 \ln (SaO_2^{-1} - 1)^{-1} + 3.32 - (72 SaO_2)^{-1} - 0.17 (SaO_2^6)$; et la P_AO₂ peut être estimée à partir de l'équation simplifiée des gaz alvéolaires : $P_{A}O_2 = 150 - 1,25 \times PaCO_2$. D'autre part, l'effet de l'augmentation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène sur la SaO₂ peut probablement être compensée par une augmentation du VESI chez certains patients. La part de ces mécanismes sur l'hématose serait donc variable. L'étude des facteurs de risque du développement d'une hypoxémie pourrait être poursuivie, par exemple, en étudiant l'impact des différents traitements. Même si aucun lien n'est retrouvé, pour l'instant, entre hypoxémie de repos ou désaturation sous traitement et pronostic, celles-ci restent une préoccupation majeure pour le patient dont la qualité de vie se dégrade. La présence d'une hypoxémie peut nécessiter une oxygénothérapie longue durée qui rajoute un facteur de pénibilité au patient par la limitation de ses déplacements et la dégradation esthétique qu'entraînent les dispositifs nécessaires à l'administration d'oxygène. Plusieurs questions restent en suspens et nécessiteraient des études sur des effectifs plus larges. Le bénéfice attendu étant certain, tant sur le plan humain que médico-économique, la poursuite de ce travail sur le registre français pourrait donc être envisageable.

L'HTAP est une maladie rare qui garde un pronostic sombre malgré les traitements spécifiques. L'étude pronostique a permis d'orienter la décision thérapeutique. L'évaluation hémodynamique garde une place primordiale mais la part des critères non invasifs est de plus en plus importante. Il pourrait être envisagé d'espacer les contrôles hémodynamiques au profit d'une évaluation non invasive par des scores composites de critères de faible risque, mais l'absence d'étude rétrospective ne permet pas de valider cette attitude pour l'instant.

La prise en charge du handicap est une des difficultés importantes auxquelles le praticien peut faire face chez les patients atteints de pathologie chronique d'autant que la subjectivité du symptôme lui donne une perception très différente selon les patients. Le handicap respiratoire est particulièrement difficile à accepter du fait de la limitation qu'il entraîne sur la vie quotidienne. L'effet clinique et pronostic de programmes de réhabilitation

ou de réentraînement respiratoire standardisé s'est montré bénéfique sur certaines pathologies respiratoires et pourrait être plus largement étudié dans l'HTAP. La mise en place d'études prospectives de plus grande envergure pourrait se discuter chez des patients cliniquement stables.

La complexité de la physiopathologie de l'HTAP nécessite une prise en charge personnalisée dans laquelle le patient est de plus en plus impliqué avec un panel de thérapeutiques qui s'élargit. Le choix par le patient est maintenant possible et permet une meilleure adhérence au traitement.

Bibliographie :

1. Montani D, Chaumais M-C, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jaïs X, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* févr 2014;141(2):172-91.
2. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary Arterial Hypertension: The Clinical Syndrome. *Circ Res.* 20 juin 2014;115(1):115-30.
3. 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 Respir J.* oct 2015;46(4):903-75.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* oct 2009;34(4):888-94.
5. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* avr 2013;65(4):1074-84.
6. 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.
7. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation.* 21 août 2012;126(8):975-90.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2006;173(9):1023-30.
9. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* sept 2010;36(3):549-55.
10. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 29 août 1996;335(9):609-16.

11. 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.
12. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2011;141(3):702-10.
13. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 13 juill 2010;122(2):164-72.
14. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2013;26(1):1-14.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juill 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
16. 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.
17. 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.
18. Lau EMT, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J.* oct 2011;32(20):2489-98.
19. Faure M, Chabot F, Gomez E, Guillaumot A, Mercy M, Chaouat A. Valeur pronostique des mesures hémodynamiques à l'exercice lors du cathétérisme cardiaque droit dans l'HTAP. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2016;33:A57.
20. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25, Supplement):D4-12.

21. West JB. Physiologie respiratoire : L'essentiel. 2014.
22. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 18 mars 2008;117(11):1436-48.
23. Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martínez ML, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. oct 2001;38(4):1137-42.
24. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J*. déc 2012;40(6):1555-65.
25. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 6 déc 2011;58(24):2511-9.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25 Suppl):D13-21.
27. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1 janv 2009;33(1):189-200.
28. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. mai 2004;59(5):446-8.
29. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. mai 1965;58(5):295-300.
30. Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J*. nov 2012;40(5):1164-72.
31. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. janv 2009;33(1):92-8.
32. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp J-M, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. janv 2007;153(1):127-32.

33. Żyłkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijałkowska A, Florczyk M, Czajka C, et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. mars 2011;139(3):690-3.
34. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 3 mars 2004;43(5):764-70.
35. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 19 août 2003;108(7):844-8.
36. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2002;15(10 Pt 2):1160-4.
37. 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*. 29 oct 2013;128(18):2005-15.
38. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. avr 2001;17(4):647-52.
39. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 16 juill 2002;106(3):319-24.
40. Farina S, Bruno N, Agalbato C, Contini M, Cassandro R, Elia D, et al. Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 15 2018;259:178-82.
41. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 24 juill 2001;104(4):429-35.
42. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. mai 2007;29(5):944-50.
43. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 19 mars 2003;41(6):1028-35.

44. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. août 2017;50(2).
45. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 13 févr 2018;137(7):693-704.
46. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 7 janv 2014;129(1):57-65.
47. Tromeur C, Pouliquen M-C, Paleiron N, Montani D. Hypertension artérielle pulmonaire. *Mise Au Point*. 2012;18:11.
48. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. août 2007;30(2):338-44.
49. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. avr 2008;31(4):891-901.
50. Kurzyna M, Zyłkowska J, Fijałkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol*. oct 2008;66(10):1033-9; discussion 1040-1041.
51. 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.
52. Dantzker DR, Bower JS. Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obliterative pulmonary vascular disease. *J Clin Invest*. oct 1979;64(4):1050-5.
53. Vodoz J-F, Cottin V, Glérant J-C, Derumeaux G, Khouatra C, Blanchet A-S, et al. Right-to-left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 31 mars 2009;9:15.
54. Dantzker DR, Bower JS. Pulmonary vascular tone improves VA/Q matching in obliterative pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. sept 1981;51(3):607-13.

55. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 2005;46(9):1768-76.
56. Nootens MT, Berarducci LA, Kaufmann E, Devries S, Rich S. The prevalence and significance of a patent foramen ovale in pulmonary hypertension. *Chest*. déc 1993;104(6):1673-5.
57. Charalampopoulos A, Gibbs JSR, Davies RJ, Gin-Sing W, Murphy K, Sheares KK, et al. Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1 sept 2016;121(3):623-8.
58. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 26 sept 2006;114(13):1417-31.
59. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*. 10 juin 2008;117(23):3010-9.
60. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 17 nov 2005;353(20):2148-57.
61. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. mai 2007;28(10):1250-7.
62. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
63. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015
64. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. oct 2009;30(20):2493-537.
65. 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.

66. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* déc 2013;42(6):1575-85.
67. Vold ML, Aasebø U, Wilsgaard T, Melbye H. Low oxygen saturation and mortality in an adult cohort: the Tromsø study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 12 févr 2015 [cité 1 août 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342789/>
68. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel MR, Spiro SG. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J.* avr 1993;6(4):559-62.
69. Gallo de Moraes A, Vakil A, Moua T. Patent foramen ovale in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Long-term risk and morbidity. *Respir Med.* 2016;118:53-7.
70. Webb RK, Ralston AC, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. II. Effects of changes in saturation and signal quality. *Anaesthesia.* mars 1991;46(3):207-12.
71. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J Appl Physiol.* mars 1979;46(3):599-602.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hypertension artérielle pulmonaire est une affection rare dont la thérapeutique a considérablement progressé au cours des 20 dernières années. Néanmoins, les patients qui ont un score pronostique ESC/ERS à risque intermédiaire ou élevé après les premiers mois de traitement spécifique ont un taux de mortalité d'environ 35% à 3 ans. Les troubles de l'hématose dans l'HTAP ont fait l'objet de très peu d'études comme facteurs pronostiques de survie.

L'objectif de notre travail était la description de la population de patients suivis au CHRU de Nancy ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui présentaient une baisse de la saturation en oxygène (SaO₂) de 3% ou plus au premier contrôle sous traitement spécifique de l'HTAP par rapport à la valeur de SaO₂ au moment du diagnostic. Les données étaient recueillies au cours de 2 cathétérismes cardiaques droits, le 1^{ier} lors du diagnostic et le 2^{ème} lors de la première réévaluation sous traitement spécifique, entre 4 et 12 mois après la date du diagnostic. La population était divisée en deux groupes : le groupe 1 comprenait 29 patients avec une désaturation $\geq 3\%$ et le groupe 2 qui comprenait le reste de la population, soit 61 patients. Il n'a pas été observé de différence significative concernant les caractéristiques des 2 groupes à l'exception d'une fréquence cardiaque plus élevée dans le groupe 1 à la réévaluation (77 ± 14 bpm contre 71 ± 10 bpm pour le groupe 2 ; $p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion des patients ayant un score pronostique ESC/ERS bas entre les 2 groupes. Des corrélations significatives étaient mises en évidence entre l'évolution de la SaO₂ d'une part et les changements de fréquence cardiaque et de la pression artérielle pulmonaire moyenne, d'autre part ($r = -0,35$, $p = 0,001$ et $r = -0,3$, $p = 0,004$). La survie à long terme avait tendance à être plus courte dans le groupe 1.

En conclusion, nous n'avons pas identifié de facteur prédictif d'une baisse de la SaO₂ de 3% ou plus après l'introduction du traitement spécifique dans l'HTAP. La survie des patients qui désaturaient après l'introduction du traitement spécifique était plus courte mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe de patients qui ne désaturaient pas.

TITRE EN ANGLAIS: IMPACT OF SPECIFIC DRUG THERAPY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ON OXYGEN SATURATION.

MOTS CLÉS : HTAP, Cathétérisme cardiaque droit, Hématose, Physiopathologie, Pronostic

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, ANNÉE 2017-2018

TITRE ET INTITULÉ :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy,
9 avenue de la forêt de Haye,
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
