



HAL
open science

Hypertension pulmonaire et exposition à la fumée de cigarette : données hémodynamiques à l'exercice des patients sous traitement spécifique

Simon Valentin

► **To cite this version:**

Simon Valentin. Hypertension pulmonaire et exposition à la fumée de cigarette : données hémodynamiques à l'exercice des patients sous traitement spécifique. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297704

HAL Id: hal-03297704

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297704>

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>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2019**

**FACULTÉ DE MEDECINE
DE NANCY**

**THESE DE SPÉCIALITÉ
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle des études médicales
Par

Simon VALENTIN

Le 25.04.2019

**Hypertension pulmonaire et exposition à la fumée de cigarette :
données hémodynamiques à l'exercice des patients
sous traitement spécifique.**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur François CHABOT, Nancy

Juges : M. le Professeur Ari CHAOUAT, Nancy

M. le Professeur Pierre-Yves MARIE, Nancy

Mme le Docteur Anne GUILLAUMOT, Nancy



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
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 – Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX –
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE –
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET –
Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT –
Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT –
Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

Professeur Athanase BÉNÉTO - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

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

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - 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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
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 Maître 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 nous avoir fait découvrir depuis l'externat la pneumologie et particulièrement l'insuffisance respiratoire avec rigueur scientifique et méthodologie. Votre approche de la clinique et de la pédagogie sont un véritable modèle.

Nous vous remercions pour vos conseils professionnels, votre disponibilité, votre soutien ainsi que vos encouragements qui sont précieux.

Enfin, merci de nous permettre de poursuivre notre formation dans votre équipe.

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

A notre Maître 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 nous avoir fait découvrir avec grand intérêt la recherche clinique et particulièrement le domaine de l'hypertension pulmonaire. Nous sommes reconnaissant pour le partage de votre expérience au quotidien.

Votre patience pour nous guider au long de ce travail qui a duré plusieurs années a été primordiale.

Votre carrière professionnelle est pour nous un exemple.

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

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur P-Y Marie,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Biophysique et Médecine Nucléaire,

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

Nous vous remercions de partager vos connaissances et votre expérience dans le domaine de la dysfonction ventriculaire droite ainsi que la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

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

A notre juge,

Madame le Docteur A. Guillaumot,

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 pour votre pédagogie au quotidien, au lit du patient ainsi que pour vos conseils et explications, notamment durant les séances de cathétérisme cardiaque droit.

Votre contact avec les patients est un véritable exemple.

Nous vous remercions également pour votre bienveillance.

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

A ma Famille

A mes Parents : Sûrement les mots les plus importants de ce travail. Merci de m'avoir permis d'en arriver là. L'éducation et le cadre familial dans lequel vous nous avez fait grandir est un modèle et un défi pour l'avenir. Merci pour votre constant soutien moral, physique, financier dans mes études et dans ma vie en général. J'espère vous rendre fiers. Ce travail est pour vous.

A Hélène et Arnaud : Nombreux sont mes souvenirs ensemble et tous reflètent parfaitement la grande sœur toujours proche et attentionnée que tu es. La famille que vous avez construit et votre éternelle énergie que vous y consacrez sont un moteur. Digame ?

A Caro-choco et Thib' : C'est toi la première à m'avoir donné envie de mettre les pieds dans un amphithéâtre de médecine. C'est certain que sans toi, je n'aurais jamais fait de telles études. Merci d'avoir partagé cette passion de la médecine. Tu m'as toujours conseillé avec justesse dans ma vie professionnelle mais surtout personnelle. Merci.

Samantha : Ma plus grande satisfaction d'avoir choisi ce fameux stage à Metz. Tu me rappelles au quotidien ce qu'est la vraie vie et je compte sur toi pour continuer à le faire si bien. Merci pour tes conseils toujours lucides et ta patience. J'ai hâte de poursuivre avec toi tous ces projets si incroyables. Merci pour cette relecture si minutieuse.

A mes neveux : Autant pour ceux qui sont à l'étranger que ceux qui sont à 5min de chez moi, j'adore vous voir grandir. Vous êtes toujours remplis de bonheur (grâce à vos parents) que vous me transmettez. Particulièrement Swan. Et Maxine. Et Antonin. Et Lisa.

A Xav', le (bah) : Les meilleurs souvenirs d'Épinal sont avec toi : les montées en vélo au tennis en 6 min 34, les tirages, les base-ball, les vaches, le canal zigone avec maître liche *etc etc*.

A ma belle-famille : Merci pour votre accueil et votre gentillesse, aux quatre coins du monde.

A mes Amis et aux belles rencontres de la médecine

A la Roule & Margaux : Beaucoup de choses se sont passées depuis l'ED de chimie mais tu resteras toujours Christophe Forma ;) Merci pour ces années de MarioKart, de GordonParty, de « croûtes au centre », de petites béquées, d'énervement devant les matchs de Nadal. En plus, tu as trouvé quelqu'un qui aime les fondues au fromage pour t'accompagner. Vous êtes des amis de confiance.

A Jolosef & Claire : Que de souvenirs mémorables ensemble, toutes ces années. J'espère continuer à charcuter quelques balles avec toi encore longtemps. Vous avez tous les deux tracé une superbe route et vous nous donnez envie de vous y rejoindre. Jo, l'oiseau de mon chalet te remercie également ;)

A Nico & Kirchou : L'externat n'aurait pas été pareil sans vous ! Merci d'avoir été présents dans les moments importants. Et aux Vosges 1.0 jusqu'au 11.0.

A Béa & Rémi : Toujours présents. J'ai pu compter sur vous aux moments importants. De la soirée disco jusqu'aux mains pleines de magnésie.

A Charles : Une amitié très forte. Tu es doté d'un courage hors normes. J'espère te rendre un peu de ce que tu m'as apporté pendant toutes ces années à tes côtés.

A mes amis serbes : хвала за ову годину делирија. Добродошли у Нанци кад год желите. Jebote.

Aux Jaillourses: On a passé une grande partie de notre externat ensemble. Et puis vous avez décidé de partir nous faire rêver aux quatre coins du monde. Merci pour votre gentillesse et votre naturel (même si c'est une coloration blonde Antoine, on le sait).

A mes co-externes : Ceux qui ont marqué mon externat et qui lisent actuellement ces remerciements.

A Bruno Mouget : Je vous remercie de m'avoir accueilli chaleureusement dès mes débuts dans la pneumologie lorraine. Votre contact avec vos patients est un modèle. J'ai beaucoup appris à votre bureau.

A Maëva : Merci de m'avoir orienté très tôt vers ce sujet. J'espère avoir rendu un travail correspondant à tes attentes et que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble à l'avenir.

A Mathias : Merci de m'avoir fait découvrir la recherche médicale par le biais de l'expérimentation animale avec ce sérieux et cette gentillesse qui te caractérise. J'espère que ce travail réalisé ensemble sera un début de collaboration pour les années à venir.

Au Professeur Bruno Chenuel : Je vous remercie de m'avoir donné envie de découvrir la physiologie respiratoire avec bienveillance. Vos cours de PCEM1 restent pour moi un souvenir marquant.

A Emmanuel Gomez : Vous nous faites aimer la pneumologie, même au laboratoire du sommeil. Merci pour vos qualités pédagogiques et vos leçons de clinique au BPC4 et à l'USIR.

A mes CCA (Aurélie, Dimitri, Catherine, Morgane, Julie, Ahmed, Anne, Arnaud, Margot, Julien, Laure-Aléa, MK) : Merci à tous de m'avoir fait découvrir, à votre façon, la pneumologie, la réanimation et même un peu l'oncologie. Merci à M.K d'avoir finalement accepté de m'envoyer sa thèse. Je suis sûr que tu demanderas avec intérêt les LDH devant une pneumocystose.

A la meilleure promo de la pneumologie Lorraine :

Bruno : Depuis J1 de l'internat, ton efficacité a été un moteur malgré tous ces protocoles. Merci pour cette synergie que j'espère poursuivre dans les années à venir.

PCC : La princesse du département de pneumologie et mon binôme de congrès. Merci pour la visite de ces nombreuses villes du CPLF. Promis, on ira faire un vrai saut en parachute un jour.

Hélèscalator : Merci d'avoir égayé notre internat et particulièrement nos CPLF/DES. Lille restera un lieu de pèlerinage pour tous les internes de pneumologie.

Brie : Colloc' n°1. On a partagé de beaux moments en D.E.S, dans le chalet dans les Vosges ou quand tu t'es enfoncé sous 2m de neige en Suisse.

Laura : Colloc' n°2. Les irlandais sont définitivement les plus sympas. Merci d'avoir apporté cette bienveillance et cette gentillesse qui manquait dans notre internat. Tu es une valeur sûre.

Brindou & Zoé : Merci pour ces soirées mémorables, les cheveux hérissés. J'espère que vous allez rester parmi nous un moment.

A Romain et Arnaud : Les chefs modèles, j'ai hâte de travailler avec vous.

A Claire : Merci pour ta gentillesse tant à l'USIR qu'en dehors.

A tous mes autres co-internes avec qui j'ai travaillé : Mathilde, Pierre, Julia, Pauline, Léa, Saïd et à tous les plus jeunes avec qui j'espère avoir l'occasion de le faire dans les années à venir.

A Pascale : Pour ton éternel retard en salle de KT, ton expérience partagée des courbes de PAPo et ta gestion méticuleuse du si convoité tableau Excel. J'espère t'entendre marmonner « prélèvement » encore longtemps.

Aux kinés du DP et de RMB qui nous ont sorti de situations inespérées.

A l'ensemble des infirmières et des médecins du service de pneumologie de l'hôpital de Mercy : pour m'avoir appris les fondamentaux de la médecine : le contact avec le patient et la gestion de l'« Hypno-Suf ».

A toutes les infirmières du département de pneumologie avec qui j'ai travaillé : à celles qui courent 70km avec une pneumonie, le binôme infernal du BPC4, celles qui râlent toujours à l'USIR et celles/ceux qui ne râlent jamais à l'USIR.

A mes co-internes de Réanimation : Ceux de Thionville avec qui j'ai appris la réanimation dans le jacuzzi et ceux de la RMB pour m'avoir laissé un peu de temps pour écrire toutes ces phrases.

A l'ICL : A la belle équipe du 2-Gallé, vous qui aviez compris avant les autres que je n'allais pas faire carrière en oncologie. Remerciements particuliers à Chaton : les victoires au squash m'ont redonné confiance en moi ;)

A mes anciens externes : Merci d'avoir rempli avec passion mes bons de transports et demandes IMAD.

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	Analogues des Prostacyclines
ARE	Antagonistes des Récepteurs de l'Endothéline
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CE	Cellules Endothéliales
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
DC	Débit Cardiaque
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ETA	Récepteur A de l'Endothéline
ETB	Récepteur B de l'Endothéline
ETT	Échocardiographie Trans-Thoracique
GMPc	Guanosine Monophosphate Cyclique
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTAPi	Hypertension Artérielle Pulmonaire Idiopathique
HTP	Hypertension Pulmonaire
HTP-TEC	Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique
IC	Index Cardiaque
IPDE-5	Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5
MVOP	Maladie Veino-Occlusive Pulmonaire
NO	Monoxyde d'Azote
NOS	Nitric Oxyde Synthase
NYHA	New York Heart Association
PA	Paquet-Année
PAPd	Pression Artérielle Pulmonaire Diastolique
PAPm	Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne
PAPm-Ic	Relation Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne-Index Cardiaque
PAPo	Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
PAPs	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
PGI₂	Prostaglandine I ₂
POD	Pression de l'Oreillette Droite
PVD	Pression Ventriculaire Droite
PVDS	Pression Ventriculaire Droite Systolique
RPT	Résistances Pulmonaires Totales
RVP	Résistances Vasculaires Pulmonaires
sGC	Stimulateur de la Guanylate Cyclase
S\bar{v}O₂	Saturation en Oxygène du sang veineux mêlé
TM6	Test de Marche de 6 minutes
UW	Unités Wood
VD	Ventricule Droit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VES	Volume d'Éjection Systolique
VG	Ventricule Gauche
\dot{V}O₂max	Capacité Maximale de Transport de l'Oxygène
ΔPAPm	Différence de Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des hypertensions pulmonaires d'après Galiè (Recommandations ESC/ERS 2015)(1).....	22
Figure 2 : Remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTAP, d'après Kherbeck (12).....	24
Figure 3 : Reconstruction tridimensionnelle du ventricule droit, illustrant sa forme géométrique complexe, chez un sujet sain, d'après Sheehan (13).	25
Figure 4 : Médicaments et toxiques incriminés dans l'HTAP, adapté d'après Simonneau et Montani (2) (18).....	28
Figure 5 : Algorithme diagnostique de l'HTP, d'après Galiè (1)	32
Figure 6 : Les mécanismes responsables de l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice, d'après J.B. West (27).....	36
Figure 7 : Relation entre la PAPm et le débit cardiaque chez des sujets sains et chez des patients atteints d'HTP, d'après Provencher (28).....	37
Figure 8 : Évaluation des propriétés résistives réelles de la circulation pulmonaire à l'exercice par la relation pression-débit, d'après Provencher (28).....	38
Figure 9 : Calcul de la variation de PAPm isodébit après traitement spécifique, d'après Provencher (29).	39
Figure 10 : Cibles thérapeutiques pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire d'après Humbert (32).	41
Figure 11 : Implication de l'endothélium vasculaire pulmonaire dans la régulation de la balance entre vasodilatation et vasoconstriction.....	42
Figure 12 : Schéma général actuel de la physiopathologie de l'HTAP, d'après Guignabert (40)...	45
Figure 13 : Diagramme des flux de l'étude	56
Figure 14 : Données hémodynamiques de la population totale, au repos et à l'exercice, à T0 et à T1.....	62
Figure 15 : Données hémodynamiques en fonction de l'exposition à la fumée de cigarette, au repos et à l'exercice, à T0 et à T1.....	63
Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier de survie cumulée de la population globale étudiée, à l'issue du premier cathétérisme.	64
Figure 17 : Courbes de Kaplan-Meier de survie cumulée, en fonction de l'exposition ou non à la fumée de cigarette, à l'issue du premier cathétérisme.....	65
Figure 18 : Relation entre l'élévation des pressions artérielles pulmonaires et la sévérité de l'atteinte vasculaire pulmonaire, d'après Lau (61).....	68

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population totale étudiée au diagnostic (T0).....	58
Tableau II : Caractéristiques démographiques de la population étudiée à T0, en fonction de leur exposition ou non à la fumée de cigarette.	59
Tableau III : Comparaison des deux groupes à la réévaluation T1.	61
Tableau IV : Comparaison des mesures hémodynamiques à l'exercice dans les deux groupes.....	62
Tableau V : Analyse pronostique des patients inclus en fonction de leur exposition ou non à la fumée de cigarette.	63
Tableau VI : Comparaison des proportions de fumeurs entre notre étude, celle de Keusch et al. [48] et celle de Schiess et al. [23]	66

TABLE DES MATIERES

ABRÉVIATIONS	17
TABLE DES FIGURES	18
TABLE DES TABLEAUX	19
PARTIE I : INTRODUCTION	21
1. Hypertension pulmonaire.....	21
1.1 Définition.....	21
1.2 Épidémiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	22
1.3 Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	23
1.4 Critères diagnostiques.....	29
1.5 Circulation pulmonaire et exercice.....	35
1.6 Thérapeutiques spécifiques de l'HTAP.....	39
2. Dysfonction endothéliale.....	41
2.1 Endothélium vasculaire.....	41
2.2 Dysfonction endothéliale et HTAP.....	43
2.3 Dysfonction endothéliale et intoxication tabagique.....	45
3. Hypothèse de recherche.....	48
4. Objectifs de l'étude.....	49
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	50
1. Introduction.....	50
2. Matériel et Méthodes.....	51
2.1 Caractéristiques de l'étude.....	51
2.2 Cadre réglementaire et éthique.....	51
2.3 Population.....	51
2.4 Méthodes et techniques utilisées.....	52
2.5 Critères de jugement.....	55
2.6 Analyse statistique.....	55
3. Résultats.....	56
3.1 Statistiques descriptives à T0.....	56
3.2 Comparaison des données hémodynamiques entre T0 et T1.....	60
3.3 Mesures hémodynamiques à l'exercice.....	61
3.4 Analyse pronostique et objectif au traitement.....	63
3.5 Données de survie.....	64
4. Discussion.....	65
4.1 Description de la population étudiée.....	65
4.2 Interprétation des résultats.....	67
4.3 Limites de l'étude.....	70
PARTIE III : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	72
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXE	79

PARTIE I : INTRODUCTION

1. Hypertension pulmonaire

1.1 Définition

L'hypertension pulmonaire (HTP) est un état hémodynamique ayant un pronostic défavorable en l'absence de traitement, dont l'ensemble des facteurs prédictifs n'est pas encore connu. Elle peut compliquer la majorité des affections cardio-vasculaires et respiratoires. La définition de l'HTP est une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, mesuré au cathétérisme cardiaque droit. Il n'existe actuellement aucune définition consensuelle de l'hypertension pulmonaire à l'effort.

On différencie deux types d'HTP : précapillaire lorsque la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPo) est inférieure ou égale à 15 mmHg et l'HTP postcapillaire caractérisée par une PAPo supérieure à 15 mmHg. Une classification clinique des différents groupes d'HTP a été effectuée, les répartissant en 5 groupes selon leurs caractéristiques cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques ainsi que leurs similitudes thérapeutiques [1] (Fig 1).

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) constitue le premier groupe de cette classification. Elle concerne un groupe de patients atteints d'hypertension pulmonaire d'origine précapillaire et regroupe différentes maladies qui touchent les artères pulmonaires de petit calibre, à l'origine d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). Lors des mesures hémodynamiques, elle se caractérise par une PAPo inférieure ou égale à 15 mmHg associée à des RVP supérieures à 3 unités Wood (UW), en l'absence d'autres causes d'HTP précapillaire (maladies respiratoires chroniques et maladies thromboemboliques chroniques).

Cependant, la définition de l'HTP est en cours d'évolution. Sous l'impulsion de nombreux auteurs, l'élévation anormale de la PAPm au-delà de 20 mmHg associée à des RVP supérieures ou égales à 3 UW et une PAPo inférieure ou égale à 15 mmHg au repos devrait être bientôt utilisée pour définir l'HTP précapillaire [2]. Ce seuil de 20 mmHg correspond à une augmentation de 2 déviations standard par rapport à la valeur de 14 mmHg considérée comme la PAPm observée chez le sujet sain et se base donc sur une

approche scientifique rigoureuse [3]. De plus, dès 20 mmHg de PAPm, le risque de décès augmente quelle que soit la pathologie du patient [4][5].

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathique 1.2 Héritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 Mutation BMP2 1.2.2 Autres mutations 1.3 Induite par des médicaments ou toxiques 1.4 Associée à : <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connectivites 1.4.2 Infection à VIH 1.4.3 Hypertension portale 1.4.4 Cardiopathies congénitales 1.4.5 Schistosomiase
1' Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) et /ou hémangiomatose pulmonaire
1'' Hypertension pulmonaire persistance du nouveau-né
2. Hypertension pulmonaire des cardiopathies gauches
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Dysfonction systolique ventriculaire gauche 2.2 Dysfonction diastolique ventriculaire gauche 2.3 Valvulopathies 2.4 Cardiopathies obstructives gauche congénitales / acquises et cardiomyopathies congénitales 2.5 Sténose de la veine pulmonaire congénitale / acquise
3. Hypertension pulmonaire des maladies respiratoires et /ou hypoxie
<ul style="list-style-type: none"> 3.1 Pathologies respiratoires obstructives chroniques 3.2 Pneumopathies interstitielles 3.3 Autres pathologies respiratoire avec troubles ventilatoire mixte 3.4 Syndrome d'apnées du sommeil 3.5 Syndrome d'hypoventilation alvéolaire 3.6 Exposition chronique à haute altitude 3.7 Anomalies du développement
4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions de l'artère pulmonaire
5. Hypertension pulmonaire avec mécanismes multifactoriels et/ou méconnus
<ul style="list-style-type: none"> 5.1 Maladies hématologiques : anémies hémolytiques chroniques, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie 5.2 Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose, lymphangioléiomyomatose 5.3 Maladies métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies 5.4 Autres

Figure 1 : Classification des hypertensions pulmonaires d'après Galiè (Recommandations ESC/ERS 2015)[1]

1.2 Épidémiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'HTAP est une maladie rare avec une prévalence variant de 15 à 50 cas pour 1 million en Europe occidentale [6]. En 2002, l'analyse du registre français a inclus 674

patients adultes atteints d'HTAP de toutes causes confondues, issus de 17 centres universitaires. La prévalence de l'HTAP en France était alors de 15 cas par million d'habitants et l'incidence était de 2,4 cas par million d'habitants et par an, avec de fortes disparités régionales. La cause d'HTAP la plus fréquemment retrouvée était l'HTAP idiopathique (39,2%). Les patients étaient majoritairement en classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) au diagnostic (75%), preuve d'un diagnostic tardif dans l'évolution de la maladie. La survie à 1 an était de 88% [7]. L'histoire naturelle de l'HTAP conduit à un pronostic rapidement défavorable en l'absence de traitement spécifique en raison de l'installation d'une insuffisance ventriculaire droite puis du décès. Avant l'avènement des nouvelles thérapies spécifiques de l'HTAP, la médiane de survie au diagnostic était de 2,8 ans [8].

1.3 Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

1.3.1 Anatomopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

Les lésions histologiques observées chez les patients atteints d'HTAP, quelle que soit son origine, ont comme point commun un remodelage vasculaire pulmonaire évoluant progressivement avec la maladie. Dans l'HTAP, ce sont les trois tuniques (*intima, media et adventice*) des artères pulmonaires de petit calibre qui sont touchées, avec une distribution irrégulière au sein des deux poumons [9]. En effet, dans les artères pulmonaires dont le diamètre est inférieur à 500µm, les fibres élastiques sont remplacées par des cellules musculaires lisses qui seront la cible initiale du remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTAP. La classification d'Heath-Edwards, publiée en 1958, regroupe ces lésions histopathologiques en 6 classes selon leur sévérité [10].

L'hypertrophie de la *media* est une lésion qui peut être observée à un stade précoce de l'HTAP, traduisant l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses au sein de la *media* [11]. Lorsqu'elle est isolée, cette forme précoce de remodelage pourrait être réversible sous traitement spécifique [12].

Le recrutement et la prolifération de myofibroblastes au niveau de l'*intima* entraîne un dépôt de collagène conduisant à un épaissement de l'*intima* et au phénomène de fibrose intimale. Cette prolifération accrue de matrice extracellulaire est également à l'origine d'un épaissement de l'*adventice*. La thrombose in situ, dont on

sait actuellement qu'elle peut être en lien avec l'inflammation chronique, est également une lésion histologique fréquente.

Les lésions complexes, dont les lésions plexiformes ont été décrites dans plusieurs causes d'HTAP (cardiopathies congénitales, HTAP idiopathique (HTAPi), HTAP associée à la prise de médicaments), se caractérisent par une obstruction de la lumière de l'artériole liée à une prolifération de cellules endothéliales, aboutissant à la formation d'un pseudo-capillaire au sein de l'artériole [13]. Ce type de lésion semble être spécifique du groupe 1 des HTP, et concerne 30 à 50% de ces patients (Fig 2).

Le remodelage vasculaire pulmonaire induit par l'HTAP ne concerne pas uniquement l'organisation cellulaire au sein des artérioles mais fait également intervenir les acteurs du système immunitaire ainsi que les protéines impliquées dans l'inflammation systémique (Fig 2).

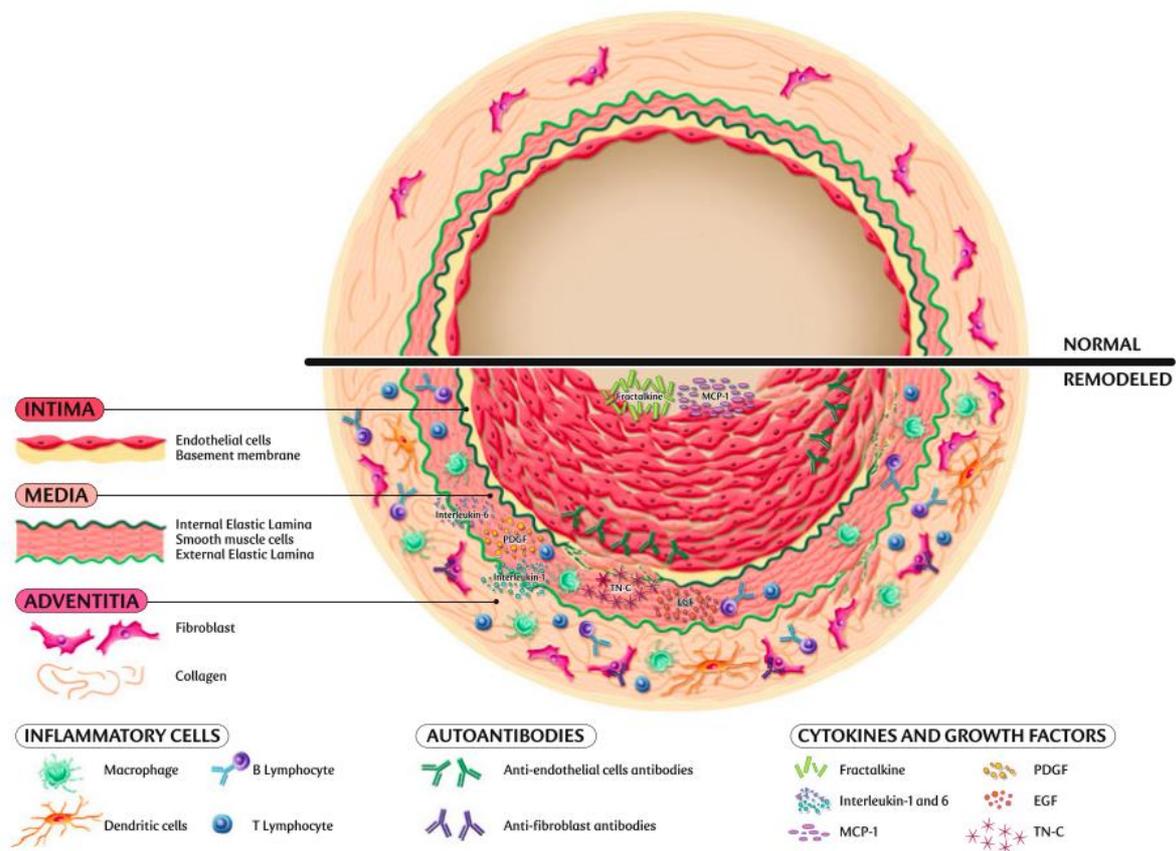


Figure 2 : Remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTAP, d'après Kherbeck [14]

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1, PDGF: Platelet-Derived Growth Factor, EGF: Epidermal Growth Factor, TN-C: Ténascine C

1.3.2 Fonction ventriculaire droite

Il y a quelques années encore, la fonction du ventricule droit (VD) était considérée comme non indispensable au bon déroulement de la circulation sanguine. Ceci est vrai uniquement au repos et avec une postcharge du ventricule droit strictement normale. Cependant, depuis une dizaine d'années, des études mettant en évidence le rôle prépondérant de la dysfonction du VD dans des pathologies telles que l'HTP ou certaines cardiopathies congénitales, ont permis un regain d'intérêt envers la fonction du VD et son rôle particulier dans les interactions cœur-poumon.

1.3.2.1 Anatomie

Le VD possède une géométrie particulièrement complexe, qui varie en fonction des conditions de charge imposées. Il est relié au cône très muscularisé du VG par le septum interventriculaire, normalement convexe dans le VD en systole comme en diastole. Il est composé d'un corps antéropostérieur basé sur l'anneau tricuspïdien, qui représente la chambre de remplissage. Sa zone infundibulaire, connectée à l'artère pulmonaire représente la chambre de chasse. Il s'agit d'un conduit résistif et pulsatile qui joue le rôle de régulateur d'entrée dans la circulation pulmonaire [15].

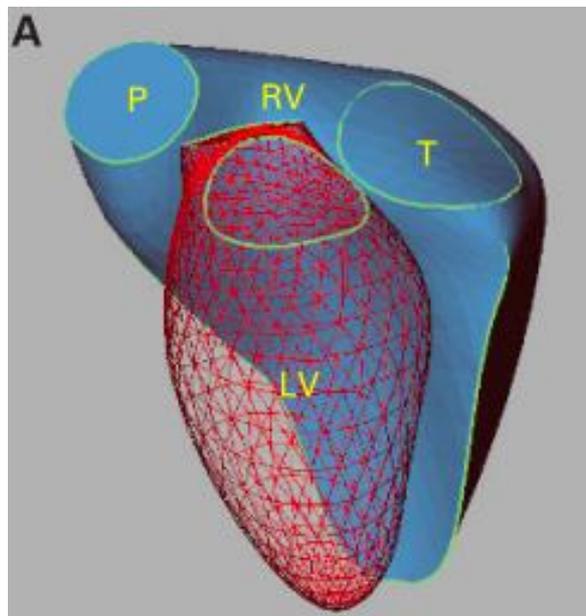


Figure 3 : Reconstruction tridimensionnelle du ventricule droit, illustrant sa forme géométrique complexe, chez un sujet sain, d'après Sheehan [15].

LV : Ventricule Gauche / RV : Ventricule Droit / P : Valve Pulmonaire / T : Valve Tricuspidie

1.3.2.2 Physiologie

La contraction du VD est dite séquentielle, débutant dans la région sous-tricuspidienne par le raccourcissement de ses fibres musculaires longitudinales. Durant la contraction de la chambre de remplissage, il existe une dilatation du cône et de la portion initiale de l'artère pulmonaire. Il existe également un raccourcissement systolique des fibres musculaires en petit axe, lié principalement à la contraction du Ventricule Gauche (VG) mais contribuant peu à la fonction du VD [16].

Étant donné son fonctionnement à basses pressions, le VD est composé d'une paroi musculaire plus fine que celle du VG, expliquant sa grande capacité de compliance et permettant ainsi de tamponner des variations très importantes de retour veineux afin de protéger le capillaire pulmonaire qui est lésé lorsque les pressions dépassent un certain seuil.

Les déterminants de la performance systolique du VD sont la postcharge, la précharge, la contractilité et la fréquence cardiaque. L'évaluation de cette fonction systolique du VD passe par différents indices pouvant être estimés de manière non invasive en échocardiographie ou en imagerie par résonance magnétique :

-TAPSE (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*), correspondant à la vitesse d'excursion de l'anneau tricuspide en systole, mesuré en doppler tissulaire.

-La fraction de raccourcissement surfacique du VD

-La fraction d'éjection du VD, augmentant physiologiquement avec l'âge

-La déformation myocardique, quantifiée par le *strain* du VD, mesuré par doppler tissulaire.

-L'indice de performance myocardique, calculé selon la formule :

$$\text{Indice de Tei} = \frac{\text{TCI} + \text{TRI}}{\text{TEVD}}$$

TCI = Temps de Contraction Isovolumétrique

TRI = Temps de Relaxation Isovolumétrique

TEVD = Temps d'Éjection du Ventricule Droit

Ces indices de performance du VD sont hautement corrélés aux indices de fonction du VG en raison de l'interdépendance ventriculaire. En effet, chaque ventricule contribue à la pression générée par le ventricule controlatéral. Le VD n'est responsable que de 5 à 10% de la pression générée par le VG mais ce dernier est responsable de 20 à

40% de la pression systolique du VD [17]. De plus, ces indices (sauf l'indice de Tei) sont dépendants de la précharge et de la postcharge. Par conséquent, il est difficile de comparer l'évolution d'un de ces paramètres de manière précise si la précharge ou la postcharge ont varié. Afin d'éviter cet écueil, il est possible dans un travail de recherche d'étudier l'élastance maximale du ventricule. Cependant, la nécessité d'établir des courbes pression-volume du VD en faisant varier la charge rend cette technique impossible à utiliser en pratique clinique. Une approximation de mesure de la contractilité du VD indépendante de la charge est possible en établissant un rapport entre un indice de fonction du VD et la postcharge du VD ce qui correspond à évaluer le couplage artério-ventriculaire droit.

1.3.2.3 Physiopathologie

La réponse du VD à une augmentation progressive de sa postcharge se caractérise par 2 phases successives : initialement une hypertrophie pariétale du VD, permettant la compensation de la dysfonction ventriculaire, puis une seconde phase de dilatation entraînant une compression des cavités gauches et une modification de la géométrie du VD, devenant alors sphérique avec une inversion de la courbure septale, à l'origine des nombreux symptômes de cœur pulmonaire chronique [18].

Le remodelage vasculaire pulmonaire se majorant progressivement au cours de l'évolution naturelle de l'HTAP, il induit l'augmentation de la postcharge du VD par l'augmentation des RVP et majore ainsi la pression artérielle pulmonaire. L'adaptation du ventricule droit à ces pressions élevées entraîne donc initialement une hypertrophie myocardique puis une dilatation, permettant dans un premier temps de maintenir le volume d'éjection systolique. La progression de l'HTAP entraîne une dysfonction ventriculaire droite lorsque ces mécanismes d'adaptation sont dépassés, à l'origine d'une baisse de la fraction d'éjection du ventricule droit et donc du débit cardiaque.

1.3.3 Facteurs de risque

La première « épidémie » d'HTAP décrite fut rapportée à la prise d'un médicament anorexigène : l'aminorex [19]. Elle eut lieu de 1967 à 1972 en Europe occidentale mais épargna la France. Depuis cette description, de nombreux travaux ont

cherché à identifier les facteurs de risque d'HTAP et ont permis de classer les substances suspectes en 3 catégories : risque certain, possible ou peu probable (Fig 4).

Il existe aujourd'hui des facteurs de risque reconnus d'HTAP comme certains médicaments anorexigènes (aminorex, fenfluramine) ou comme le dasatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase principalement utilisé en seconde ligne de traitement des leucémies myéloïdes chroniques [20]. Les patients ayant une HTAP associée à la prise de fenfluramine ou dexfenfluramine ont les mêmes caractéristiques pathologiques (cliniques, fonctionnelles, hémodynamiques et génétiques) que ceux atteints d'HTAPi, suggérant ainsi que l'exposition à ces anorexigènes serait un facteur déclenchant puissant de l'HTAP n'influençant pas l'évolution de la maladie une fois celle-ci déclarée [21].

L'exposition à la fumée de cigarette est un facteur de risque d'HTAP considéré comme « peu probable » en raison de l'absence d'association formellement établie par une étude épidémiologique. Cependant, un lien entre l'HTAP et l'exposition à la fumée de cigarette a été montré dans plusieurs études à titre expérimental [22] et également chez l'homme, de manière rétrospective dans certains sous-groupes [23]. Ces études s'intéressent à des hypothèses physiopathologiques expliquant le possible lien entre HTAP et exposition à la fumée de cigarette et seront développées dans la sous-section « 2.3 dysfonction endothéliale et intoxication tabagique ».

Certain	Possible	Peu probable
Aminorex	Cocaïne	Contraceptifs oraux
Fenfluramine	Phénylpropanolamine	Oestrogènes
Dexfenfluramine	L-Tryptophane	Fumée de cigarette
Benfluorex	Amphétamines	
Méthamphétamines	Interféron α et β	
Dasatinib	Agents de chimiothérapie	
Huile de colza frelatée	Bosutinib	
	Leflunomide	
	Indirubine	
	Agents antiviraux dirigés contre le virus de l'hépatite C	

Figure 4 : Médicaments et toxiques incriminés dans l'HTAP, adapté d'après Simonneau et Montani [2] [20].

1.4 Critères diagnostiques

1.4.1 Présentation clinique

Les signes cliniques d'HTP sont très aspécifiques, pouvant être trouvés dans diverses pathologies respiratoires et cardio-vasculaires. De ce fait, la découverte d'une HTP se fait le plus souvent lors du dépistage chez des patients à risque de développer une HTP (sclérodermie, hypertension portale ou histoire familiale évocatrice). À la phase initiale de l'HTP, les signes cliniques sont présents uniquement à l'exercice puis surviennent progressivement au repos, lorsque la dysfonction ventriculaire droite est avancée. Ces éléments expliquent que le diagnostic d'HTAPi soit posé dans la majorité des cas à un stade avancé de l'histoire naturelle de la maladie. Dans une étude récente sur le réseau français de l'hypertension pulmonaire, 75% des patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic [24].

1.4.2 Signes fonctionnels d'appel

La dyspnée d'effort est le signe fonctionnel prédominant lors du diagnostic d'HTP, retrouvée chez plus de 90% des patients. Elle est progressivement croissante avec l'évolution de l'HTP et responsable d'un franc retentissement fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne.

Les autres symptômes fréquemment présents sont l'asthénie, l'angor, les oedèmes des membres inférieurs ainsi que les lipothymies ou syncopes. Plus rarement, les patients décrivent une toux sèche, des nausées ainsi que des vomissements [25].

D'autres signes cliniques sont liés à un retentissement mécanique de la dysfonction ventriculaire droite telle que l'hémoptysie, secondaire à la rupture d'une branche d'une artère pulmonaire hypertrophiée ou la dysphonie, liée à la compression du nerf récurrent gauche par le tronc de l'artère pulmonaire (syndrome d'Ortner). Des compressions de l'artère coronaire gauche ont également été récemment décrites, à l'origine de symptômes d'angor [26].

1.4.3 Signes physiques

Des signes d'insuffisance ventriculaire droite tels que tachycardie, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, galop, hépatomégalie ou ascite sont fréquemment

observés. A l'auscultation cardiaque, un souffle holosystolique d'insuffisance tricuspidiennne, un éclat du B2 au foyer pulmonaire ou un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire sont usuels. L'auscultation pulmonaire est habituellement normale.

Par ailleurs, un hippocratisme digital peut être observé en cas de cardiopathie congénitale ou de pneumopathie interstitielle pouvant ainsi orienter vers une pathologie précise associée à l'HTP. De la même manière, la présence de télangiectasies, d'ulcérations digitales, d'une sclérodactylie ou d'un phénomène de Raynaud doit faire suspecter une sclérodermie associée.

Ces signes cliniques étant des éléments d'orientation, il est indispensable de poursuivre l'exploration diagnostique par des examens paracliniques exhaustifs dont le cathétérisme cardiaque droit est l'examen clef.

1.4.4 Examens complémentaires usuels

Devant la présence de facteurs de risque d'HTP, d'antécédents familiaux évocateurs ou dans le cadre d'un bilan de dyspnée, il est indispensable de réaliser des investigations paracliniques menant au diagnostic précis d'HTP. La réalisation de ces examens complémentaires doit suivre l'algorithme proposé par les recommandations de *l'European Society of Cardiology* et de *l'European Respiratory Society* publiées en 2015, recherchant progressivement des arguments pour confirmer ou infirmer une HTP du groupe 2, 3, 4 ou 5 (Fig 5).

Ainsi, devant une suspicion clinique d'HTP le premier examen complémentaire d'orientation à réaliser est une échocardiographie trans-thoracique avec Doppler (ETT). Elle permet d'estimer la probabilité d'une HTP (faible, intermédiaire ou élevée) en fonction de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide ($V_{max_{IT}}$), en tenant compte de la pression de l'oreillette droite (POD), associées à la présence ou non de signes échographiques indirects suggestifs d'HTP. En cas de probabilité intermédiaire ou forte, il conviendra de réaliser d'autres examens afin de rechercher des arguments pour une HTP du groupe 2 ou 3 qui ne relèvent pas d'un traitement spécifique de l'HTP. La découverte d'anomalies spécifiques sur un électrocardiogramme (ECG) et la présence de signes de dysfonction systolique ou diastolique du VG à l'ETT permettent la mise en évidence d'une cardiopathie gauche pouvant être à l'origine de l'HTP. La réalisation d'une radiographie thoracique, de gaz du sang artériels, d'une pléthysmographie avec

exploration du transfert du monoxyde de carbone et d'un angioscanner thoracique permettent de rechercher des arguments en faveur d'une maladie respiratoire chronique. En l'absence d'arguments pour une HTP appartenant au groupe 2 ou 3, une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion est indiquée, afin de rechercher des défauts de perfusion, en faveur de l'origine thromboembolique chronique ou d'une autre obstruction vasculaire pulmonaire (groupe 4). Enfin, c'est la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit qui permettra d'affirmer la présence d'une HTP et d'en apprécier ses caractéristiques hémodynamiques. Ainsi, le diagnostic d'HTAP s'établit par élimination des HTP des groupes 2, 3 et 4.

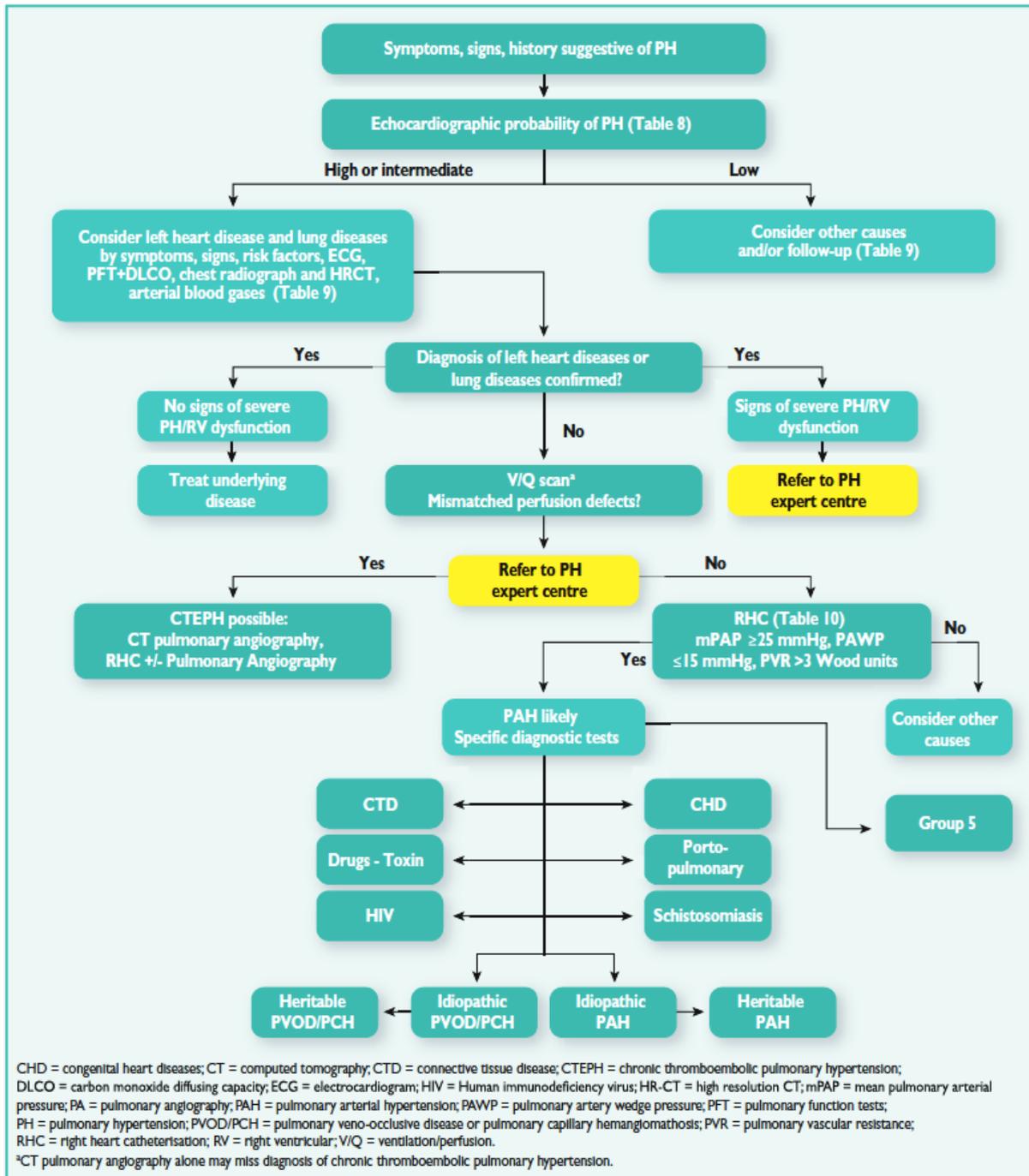


Figure 5 : Algorithme diagnostique de l’HTP, d’après Galiè [1]

1.4.5 Cathétérisme cardiaque droit

Technique et mesures de pression

Le cathétérisme cardiaque droit est l’examen indispensable pour affirmer le diagnostic d’HTP, évaluer son pronostic, étudier le caractère vasoréactif ainsi que la réponse au traitement du patient. L’exploration hémodynamique invasive impose la

réalisation de l'examen chez un patient en décubitus dorsal. Sous anesthésie locale, une sonde de Swan-Ganz est introduite par un abord veineux central selon la technique de Seldinger. La sonde est ensuite positionnée successivement dans l'oreillette droite pour mesurer la POD, dans le ventricule droit pour mesurer la pression ventriculaire droite (PVD) et jusque dans l'artère pulmonaire afin de mesurer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), diastolique (PAPd) et moyenne (PAPm). La progression de la sonde dans la circulation pulmonaire est facilitée par la présence d'un ballonnet à son extrémité distale, qui permet lors de son gonflement dans une branche distale de l'artère pulmonaire, de mesurer la PAPo.

Estimation du débit cardiaque

La mesure du débit cardiaque au repos est indispensable car son résultat influe directement sur le pronostic. Idéalement, elle est réalisée par la méthode directe de Fick en mesurant la consommation exacte d'oxygène mais cette technique reste peu disponible.

En l'absence de shunt droit-gauche, la méthode de thermodilution est la plus fréquemment employée. Le calcul du débit du cœur droit se fait par mesure instantanée de la baisse de température sanguine à l'extrémité distale de la sonde lors de l'injection proximale de soluté froid (10cc de sérum physiologique dans l'oreillette droite). Le calcul repose alors sur la loi de Stewart-Hamilton : le débit cardiaque étant inversement proportionnel à la chute de température du sang et au temps de transit du bolus froid. En utilisant la moyenne de 3 mesures consécutives dont les valeurs sont espacées de moins de 10% par rapport à la valeur la plus faible, les approximations dans les mesures et calculs sont satisfaisantes en pratique quotidienne.

$$DC = \frac{V_{inj} (T_s - T_{inj}) \cdot K1 \cdot K2}{\int DT_s(t) \cdot dt}$$

Calcul du débit cardiaque selon la formule de Stewart-Hamilton.

DC = débit cardiaque, V_{inj} = volume de l'injectat, T_s = température du sang, T_{inj} = température de l'injectat, $K1$ = densité de l'injectat, $K2$ = constante de calcul, $DT_s(t) \cdot dt$ = variation de température du sang en fonction du temps

La technique de Fick est la méthode de référence en raison de la précision de sa mesure. Elle permet de mesurer le débit cardiaque par le rapport entre la consommation d'oxygène et la différence artériovoineuse en oxygène. Cette technique impose la mesure de la consommation en oxygène en temps réel grâce à un appareil analyseur d'oxygène et mesurant la ventilation minute ainsi qu'un prélèvement de sang au niveau de l'artère radiale et de l'artère pulmonaire afin de déterminer la différence artériovoineuse du contenu en oxygène.

$$DC = \frac{\dot{V}_{O_2}}{Ca_{O_2} - Cv_{O_2}}$$

Calcul du débit cardiaque selon la technique de Fick.

DC = Débit cardiaque, \dot{V}_{O_2} = consommation en oxygène, Ca_{O_2} = concentration artérielle en oxygène, Cv_{O_2} = concentration veineuse en oxygène

Résistances Vasculaires Pulmonaires

La circulation pulmonaire est une circulation à basse pression et haut débit, expliquant qu'en conditions physiologiques, les RVP sont dix fois plus faibles que les résistances systémiques, en raison de la différence de composition entre les vaisseaux systémiques et pulmonaires.

Lors de la réalisation du cathétérisme cardiaque droit, les RVP sont calculées par l'application de la formule :

$$RVP = \frac{PAP_m - PAPO}{DC}$$

Il s'agit d'une simplification d'un déplacement pulsatile du sang dans la circulation pulmonaire en mode continu. La grande majorité des études, à l'exception de quelques travaux physiologiques, ont été réalisées en utilisant la formule des RVP. Les RVP représentent la moyenne résistive de la postcharge du VD. Les variations de RVP sont dues aux modifications des artères pulmonaires distales et sont régies par la loi de Poiseuille.

Compliance artérielle pulmonaire

La compliance artérielle pulmonaire qui permet de décrire la partie pulsatile du flux artériel pulmonaire est une composante de la postcharge du VD avec les résistances pulmonaires totales et l'impédance. Elle est déduite des données du cathétérisme cardiaque droit. Certaines études ont montré son amélioration après traitement chez les patients atteints d'HTAP ou d'Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC), son rôle pronostique dans l'évolution de l'HTP et la survie des patients [27].

$$Cp = \frac{VES}{(PAPs - PAPd)}$$

Cp= Compliance Artérielle Pulmonaire

VES= Volume d'éjection Systolique (Débit cardiaque / Fréquence cardiaque)

Complications du cathétérisme cardiaque droit

Les complications les plus fréquentes, suite à un cathétérisme cardiaque droit, sont liées à la ponction veineuse (hématome, pneumothorax), suivi des troubles du rythme puis des épisodes d'hypotension liés à des malaises vagues qui sont d'évolution rapidement favorable. Les complications graves, entraînant la mort du patient dans les suites du geste sont exceptionnelles (0,055%) et sont dominées par la perforation ou la rupture de l'artère pulmonaire particulièrement chez les patients jeunes ou atteints d'HTP sévère. Cependant, la morbi-mortalité du cathétérisme cardiaque droit est très faible lorsque cet examen est réalisé dans des centres expérimentés [28].

1.5 Circulation pulmonaire et exercice

1.5.1 Sujet sain

Chez le sujet sain soumis à un exercice, le débit cardiaque augmente grâce à une augmentation rapide du Volume d'Éjection Systolique (VES) puis secondairement, par une augmentation plus progressive de la fréquence cardiaque. Le VES augmente surtout par diminution du volume télé-systolique du ventricule gauche, alors que son volume télé-diastolique est peu modifié. Au cours d'un effort maximal, le débit cardiaque maximal est atteint en même temps que la $\dot{V}O_2$ maximale, signant ainsi la limitation centrale de l'organisme à transporter l'oxygène. Néanmoins, le débit cardiaque à l'exercice maximal peut augmenter jusqu'à 5 à 6 fois de sa valeur de repos pour

atteindre 20 à 30 l.min⁻¹. La distribution de ce débit cardiaque à l'exercice se fait de manière inégale entre les différents organes. En effet, il est réparti préférentiellement vers les muscles squelettiques et le myocarde alors que le débit distribué aux autres organes tend à diminuer, en dehors du débit cérébral qui reste stable et celui de la peau pour les besoins de la thermorégulation.

Au niveau de la circulation pulmonaire, cette augmentation majeure du débit cardiaque n'entraîne néanmoins qu'une discrète élévation de la PAP (entre 1,0 mmHg.l⁻¹.min chez le sujet jeune et 2,8 mmHg.l⁻¹.min chez le sujet de plus de 50 ans), liée majoritairement à une augmentation de la PAPo. Cette adaptation du système circulatoire pulmonaire à l'exercice est secondaire à deux mécanismes complémentaires. Le recrutement, qui est le principal déterminant, permet à certains capillaires pulmonaires fermés au repos de s'adapter à la hausse du débit cardiaque en s'ouvrant et en participant activement au transport sanguin. Le second mécanisme, la distension, intéresse l'augmentation de calibre de segments capillaires lors de l'accroissement des pressions vasculaires (Fig 6).

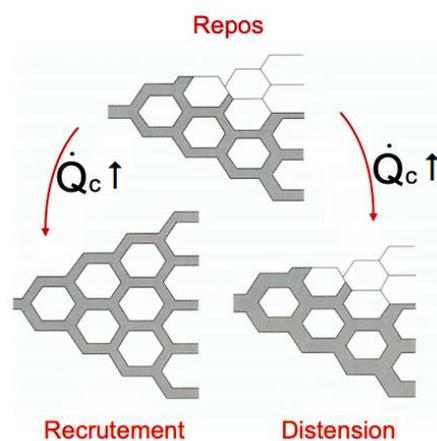


Figure 6 : Les mécanismes responsables de l'adaptation de la circulation pulmonaire à l'exercice, d'après J.B. West [29]

1.5.2 Sujet atteint d'HTAP

Les modifications structurelles des artères pulmonaires distales, des capillaires et des veines pulmonaires à des degrés variables en fonction du type d'HTAP, décrites dans le chapitre 1.3.1, sont à l'origine d'une perte de fonction de recrutement et de distension lors de l'élévation du débit cardiaque ainsi que d'une augmentation importante des RVP. De ce fait, la circulation pulmonaire recevant la totalité du débit

cardiaque est incapable, lors d'un exercice, de s'adapter et il en découle une augmentation anormale de la PAPm et des RVP, ces dernières augmentant discrètement, alors qu'elles diminuent chez le sujet sain (Fig 7).

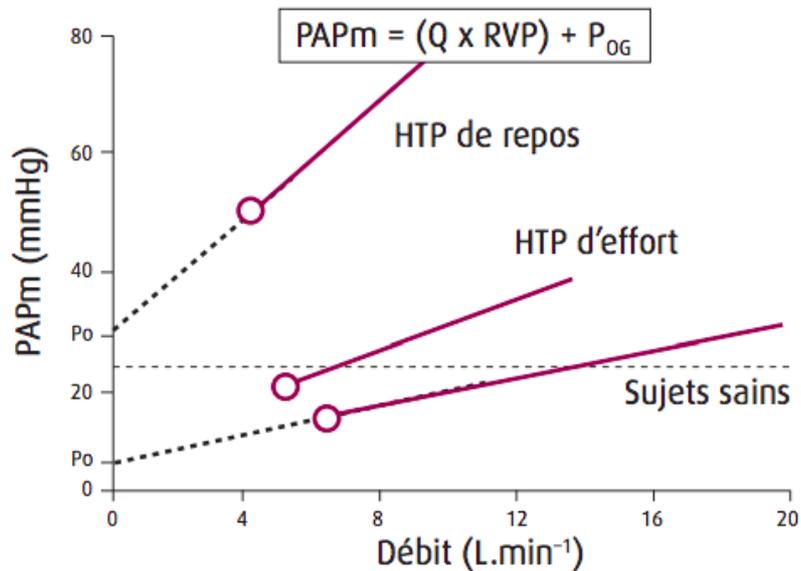


Figure 7 : Relation entre la PAPm et le débit cardiaque chez des sujets sains et chez des patients atteints d'HTP, d'après Provencher [30].
Po = Pression d'Ouverture

En raison de l'augmentation de la postcharge du VD, de sa dilatation et de l'interdépendance VD-VG, l'élévation attendue du VES est limitée ou impossible lors d'un exercice et l'augmentation du débit cardiaque passe alors nécessairement par la réponse chronotrope [31]. Cette dernière peut également être diminuée chez un sujet ayant une HTAP par rapport à un sujet sain, de manière similaire à ce qui est observé dans l'insuffisance cardiaque gauche [32].

L'HTP d'effort, auparavant définie avec une PAPm ≥ 30 mmHg, n'a actuellement plus de définition consensuelle depuis qu'il a été montré chez le sujet sain une augmentation physiologique de la PAPm à l'exercice avec l'âge, excédant souvent 30mmHg [3]. Cependant, l'évaluation de la circulation pulmonaire à l'effort garde un intérêt certain notamment à un stade précoce de la maladie. En effet à ce stade, la vasculopathie débutante peut ne pas être assez développée pour entraîner une HTP de repos (PAPm ≥ 25 mmHg). L'analyse du comportement des capillaires pulmonaires et des artères pulmonaires distales soumis à une augmentation du débit cardiaque, à

l'exercice ou par l'utilisation de drogues inotropes, peut alors permettre de déceler précocement des anomalies de l'hémodynamique pulmonaire. Pour ce faire, il est nécessaire d'estimer les propriétés résistives de la vascularisation pulmonaire avec différentes mesures de pression et de débit pulmonaire afin de construire la courbe de la relation « pression-débit » propre à chaque patient et d'en mesurer sa pente (Fig 8 A). Cette droite, dont la linéarité est un prérequis indispensable à son analyse, répond à l'équation $y = a.x + b$ où « a » est le coefficient de la pente et « b » son origine sur l'axe des ordonnées.

L'ordonnée (gradient de pression transpulmonaire) à un débit nul n'étant pas à zéro et étant variable en situation pathologique telle que l'HTAP, la mesure des RVP au repos au cours de l'évolution chez un même patient ne reflète pas l'évolution des propriétés résistives de la circulation pulmonaire (Fig 8B). Cette relation pression-débit à plusieurs valeurs de débit (repos et plusieurs paliers d'effort) est donc un outil d'évaluation de la réponse hémodynamique, qui semble indispensable pour mettre en évidence de réelles aggravations des propriétés résistives de la circulation pulmonaire pouvant passer inaperçues lors des mesures réalisées uniquement au repos (Fig 8 C) [30].

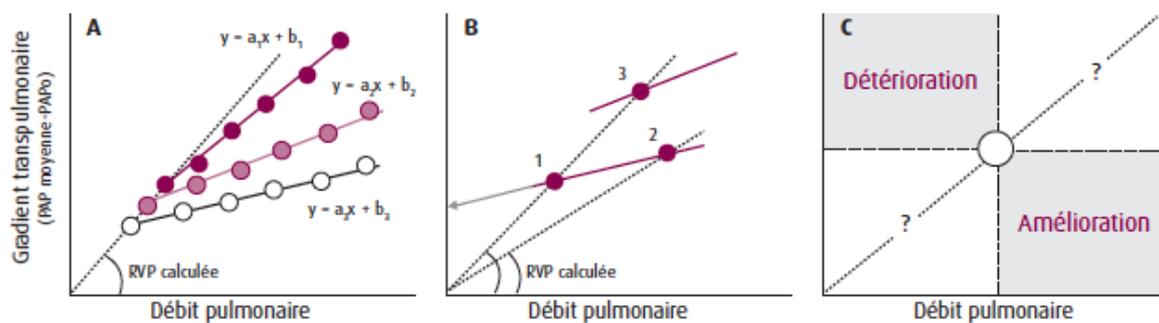


Figure 8 : Évaluation des propriétés résistives réelles de la circulation pulmonaire à l'exercice par la relation pression-débit, d'après Provencher [30].

Une amélioration des propriétés résistives est confirmée en cas de diminution du gradient transpulmonaire associé à un débit cardiaque augmenté. L'inverse est vrai pour une détérioration (zones grises). Les zones blanches correspondent aux zones dans lesquelles l'évolution des propriétés résistives reste incertaine.

Ainsi, chez les patients atteints d'HTAPi sous traitement spécifique, l'évaluation hémodynamique à l'exercice a montré une meilleure précision et une meilleure prédiction de l'amélioration des capacités à l'exercice que les habituelles mesures hémodynamiques de repos [33]. Le calcul de la PAPm isodébit, correspondant à la

variation observée de PAPm entre 2 courbes (*i.e.* avant et après traitement spécifique) pour un même débit, permet de prendre en compte l'influence à la fois des RVP au repos et la pente de la relation pression-débit à l'exercice (Fig 9).

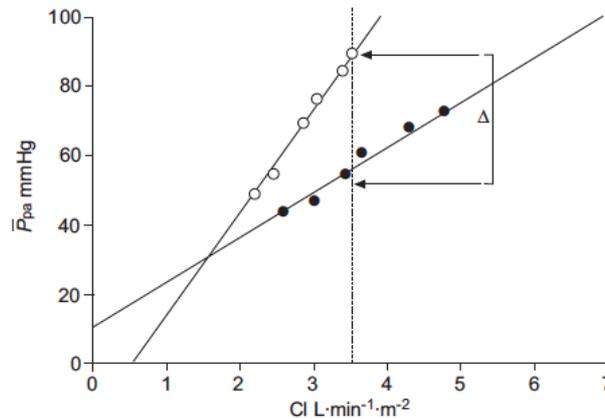


Figure 9 : Calcul de la variation de PAPm isodébit après traitement spécifique, d'après Provencher [31].

1.6 Thérapeutiques spécifiques de l'HTAP

Les thérapeutiques pharmacologiques spécifiques de l'HTAP sont divisées en 3 principales classes en fonction de leur mode d'action. Nous n'aborderons pas ici les particularités du traitement par inhibiteurs des canaux calciques, réservé aux patients répondeurs au test de vasoréactivité et faisant intervenir des voies physiopathologiques différentes de celles présentées ici (Fig 10).

1.5.1 Antagonistes des Récepteurs de l'Endothéline (ARE)

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide dérivé de la pro-endothéline 1, produit principalement par les cellules endothéliales pulmonaires. Ce peptide possède de puissantes propriétés de vasoconstriction, agissant sur deux récepteurs différents : le Récepteur A de l'Endothéline (ETA) et le Récepteur B de l'Endothéline (ETB). ETA est prédominant au niveau des cellules musculaires lisses alors que ETB est présent surtout au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire. Ces deux récepteurs sont impliqués dans la prolifération et la contraction des cellules musculaires lisses. Les thérapeutiques impliquant cette voie sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, ciblant soit ETA et ETB (bosentan, macitentan), soit spécifiquement le récepteur ETA (ambrisentan).

1.5.2 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) et stimulateurs de guanylate cyclase (GC)

La voie du monoxyde d'azote représente une source complémentaire de thérapeutiques. A l'origine de ce mécanisme, le précurseur est la L-Arginine, transformée en NO via l'action d'une enzyme appelée Nitric Oxide Synthase (NOS) de type 3, entraînant la formation de Guanosine Monophosphate Cyclique (GMPc). La phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) joue un rôle prépondérant dans cette réaction car elle est responsable de la dégradation du GMPc, qui possède une action vasodilatatrice et antiproliférative. Les thérapeutiques impliquées dans cette voie (sildenafil, tadalafil) ont donc pour mécanisme d'action d'inhiber la PDE-5 (et donc de limiter la dégradation du GMPc) et ainsi, de favoriser les actions antiproliférative, activatrice de plaquettes et vasodilatatrice du NO.

La guanylate cyclase est une enzyme permettant de catalyser la synthèse du GMPc en présence de NO. La stimulation directe de cette enzyme permet ainsi d'augmenter la production intracellulaire de GMPc mais également de sensibiliser la guanylate cyclase au NO endogène. Ainsi, le riociguat est indiqué notamment dans l'HTAP et l'HTP-TEC.

1.5.3 Analogues de prostacyclines (AP)

Les prostacyclines sont formées au sein de l'endothélium vasculaire pulmonaire à partir de l'acide arachidonique à l'origine de la Prostaglandine I₂ (PGI₂). PGI₂ possède des propriétés antiprolifératives et vasodilatatrices lors de sa fixation sur les récepteurs Prostaglandine I (PI), ce qui en fait une voie d'action de choix pour les thérapeutiques de l'HTAP (époprostenol).

Ces différentes thérapeutiques, impliquées dans des mécanismes d'action différents ont néanmoins toutes pour objectif d'endiguer le phénomène de dysfonction endothéliale, considéré comme un des mécanismes responsables du remodelage vasculaire pulmonaire et à l'origine du développement de l'HTAP.

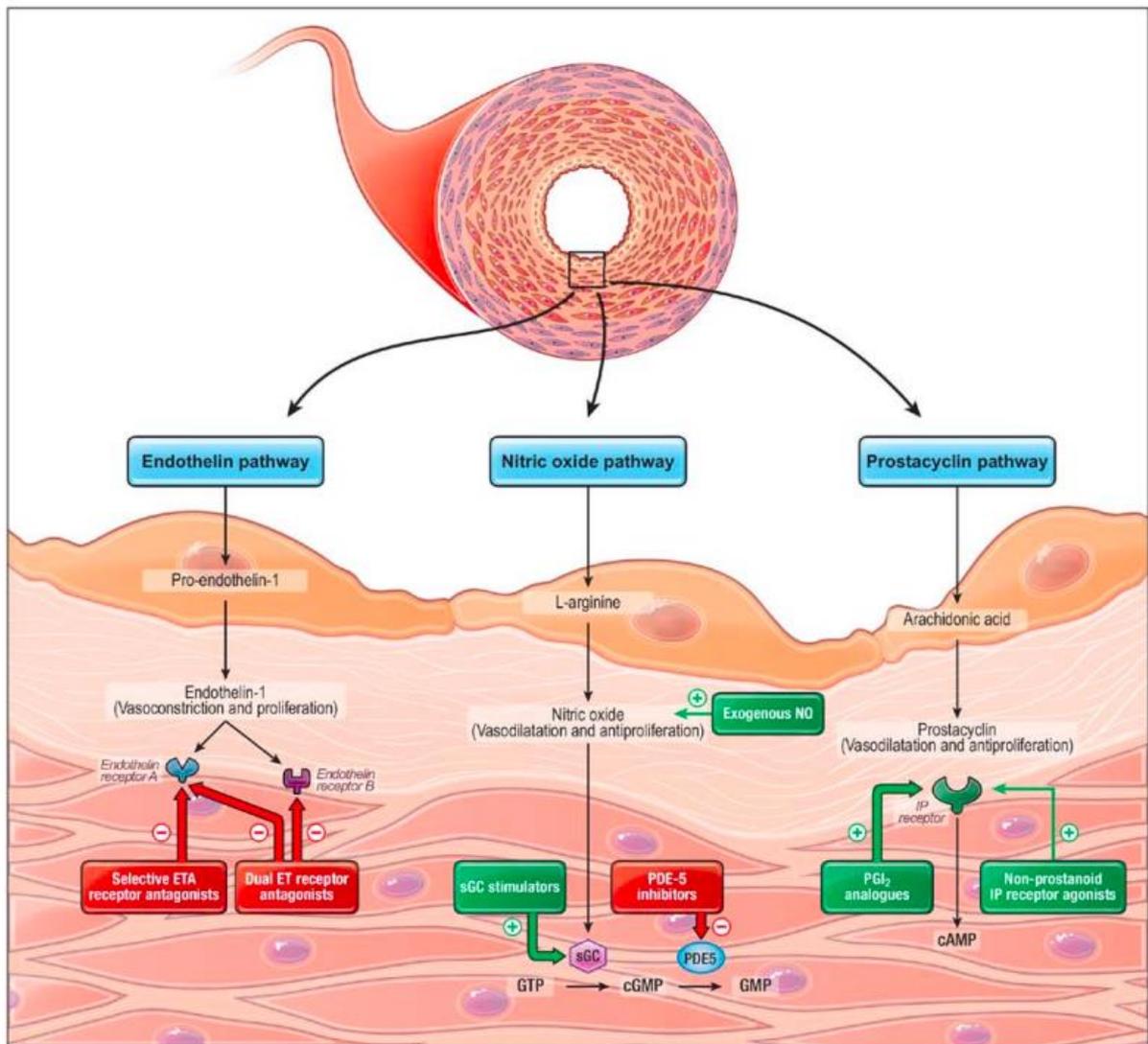


Figure 10 : Cibles thérapeutiques pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire d'après Humbert [34].

2. Dysfonction endothéliale

2.1 Endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales pavimenteuses, située de manière très stratégique à l'interface entre le flux sanguin et la couche interne des vaisseaux et tapisse toute la surface du système cardiovasculaire. Ces cellules endothéliales (CE) sont reliées entre elles par des jonctions serrées et adhèrent à leur membrane basale, formant ainsi la tunique la plus interne des vaisseaux appelée *intima*. L'endothélium vasculaire n'est pas une simple barrière entre l'espace vasculaire et l'espace extravasculaire mais joue un véritable rôle d'interface, pouvant réagir à de nombreux stimuli (hormonal, inflammatoire, pharmacologique, chimique ou

mécanique). En effet, les CE permettent de maintenir un état d'équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction, grâce à la synthèse et à la libération de facteurs impliqués dans la régulation du tonus vasculaire. Elles jouent également un rôle précoce dans la réponse inflammatoire, l'hémostase, l'angiogenèse ainsi que la perméabilité vasculaire [35].

Les CE jouent donc un véritable rôle d'homéostasie locale grâce à la régulation du tonus vasculaire et sont également impliquées dans l'équilibre de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses, de l'adhésion, l'agrégation plaquettaire et de la thrombose et fibrinolyse [36].

L'endothélium vasculaire possède donc ces caractéristiques communes invariables mais il peut également acquérir des propriétés spécifiques en fonction de l'organe où il est situé (poumon, rein, système nerveux). L'endothélium vasculaire du poumon sain diffère largement de l'endothélium de la circulation systémique non seulement par son ultrastructure et ses fonctions mais varie également en fonction du vaisseau (artère, veine ou capillaire) [37]. Son rôle dans la régulation du tonus vasculaire de la circulation pulmonaire est majeur puisque celle-ci reçoit l'ensemble du débit cardiaque à haut débit et basse pression.

Au sein de l'endothélium pulmonaire, la régulation de cette balance vasodilatation-vasoconstriction est sous dépendance de nombreux facteurs et d'une fine homéostasie. En cas de rupture de cet équilibre, la dysfonction endothéliale est susceptible de favoriser l'apparition de certaines pathologies comme l'HTAP (Fig 11).

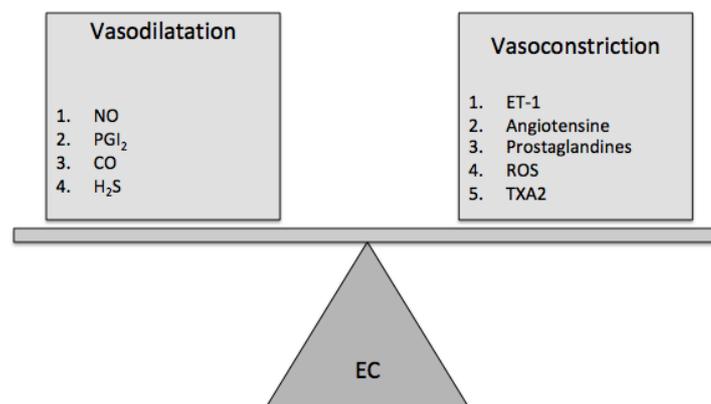


Figure 11 : Implication de l'endothélium vasculaire pulmonaire dans la régulation de la balance entre vasodilatation et vasoconstriction.

NO = Monoxyde d'azote, PGI₂ = Prostaglandine I₂, CO = Monoxyde de carbone, H₂S = Sulfure d'hydrogène, ET-1 = Endothéline-1, ROS = Espèces réactives de l'oxygène, TXA₂ = Thromboxane A₂, EC : Cellules Endothéliales

2.2 Dysfonction endothéliale et HTAP

2.2.1 Généralités sur la dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale correspond à une lésion des CE, entraînant une perte de ses propriétés d'interface au sein du vaisseau et notamment une dysrégulation de la synthèse de médiateurs vaso-actifs. Cette atteinte endothéliale joue un rôle majeur dans le développement et la progression de la vasculopathie des patients atteints d'HTAP. En effet, la dysfonction endothéliale, associée à l'hyperplasie des cellules musculaires lisses et à l'état d'inflammation chronique explique le remodelage vasculaire pulmonaire, substrat physiopathologique de l'HTAP (Fig 12).

2.2.2 Mécanismes de la dysfonction endothéliale

Les mécanismes à l'origine de la dysfonction endothéliale ne sont pas encore complètement élucidés. Des stimuli pourraient être responsables de l'activation des cellules endothéliales (passage de l'état quiescent à l'état activé) induisant alors une hyper-prolifération des CE [38]. Les CE vont par ailleurs interagir avec les cellules des autres tuniques de la paroi des artères pulmonaires et participer à la production de la matrice extracellulaire et de médiateurs de l'inflammation, d'où l'apparition d'un remodelage vasculaire pulmonaire. Ainsi, la diminution de la lumière du vaisseau augmente les RVP, à l'origine de l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires. Les stimuli à l'origine de cette réaction sont nombreux : contraintes mécaniques, infection virale, hypoxie alvéolaire, prédispositions génétiques ou toxines. Les facteurs environnementaux comme l'hypoxie ou certains médicaments semblent également jouer un rôle aggravant dans ce remodelage vasculaire.

L'angiogenèse est un mécanisme physiologique permanent, permettant le renouvellement de vaisseaux lésés et la formation de nouveaux vaisseaux, impliquant directement les CE via notamment un mécanisme de bourgeonnement. Chez les patients atteints d'HTAP, il est montré que les CE ont une plus faible capacité à induire l'angiogenèse et ce, malgré l'augmentation de la stimulation par le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Cela a pour conséquence directe d'entraîner la raréfaction des petites artères pulmonaires. D'autres mécanismes d'action à l'origine de la dysfonction endothéliale ont été récemment mis en évidence mais leur implication respective dans le développement de l'HTAP reste méconnu : transition endothélio-mésenchymateuse,

régulation épigénétique des cellules endothéliales (méthylation de l'ADN, modifications post-traductionnelles des histones, interférence par ARN), dysrégulation des canaux ioniques (Ca^{2+} , K^+ , Transient Receptor Potential) [39].

2.2.3 Conséquences vasculaires de la dysfonction endothéliale

Au niveau vasculaire, la dysfonction endothéliale entraîne un état de vasoconstriction durable au dépend de l'état de vasodilatation, via une baisse de la sécrétion de NO et de PGI₂ [40], et l'augmentation de la sécrétion d'ET-1[41]. Elle entraîne également une prolifération aberrante de CE, liée à une résistance des CE à l'apoptose [11] ainsi qu'une augmentation de facteurs de croissance exogènes. Enfin, un état d'hypercoagulabilité est entraîné par une action directe sur les protéines de la coagulation [42].

Les CE circulantes jouent certainement un rôle dans le développement de l'HTAP devant la découverte d'une augmentation du nombre de ces cellules chez des patients atteints d'HTAPi [43]. Des microvésicules provenant des CE vasculaires pulmonaires semblent également impliquées dans la physiopathologie de l'HTAP [44]. Cependant, les mécanismes exacts et les origines de ces CE circulantes sont encore mal compris actuellement.

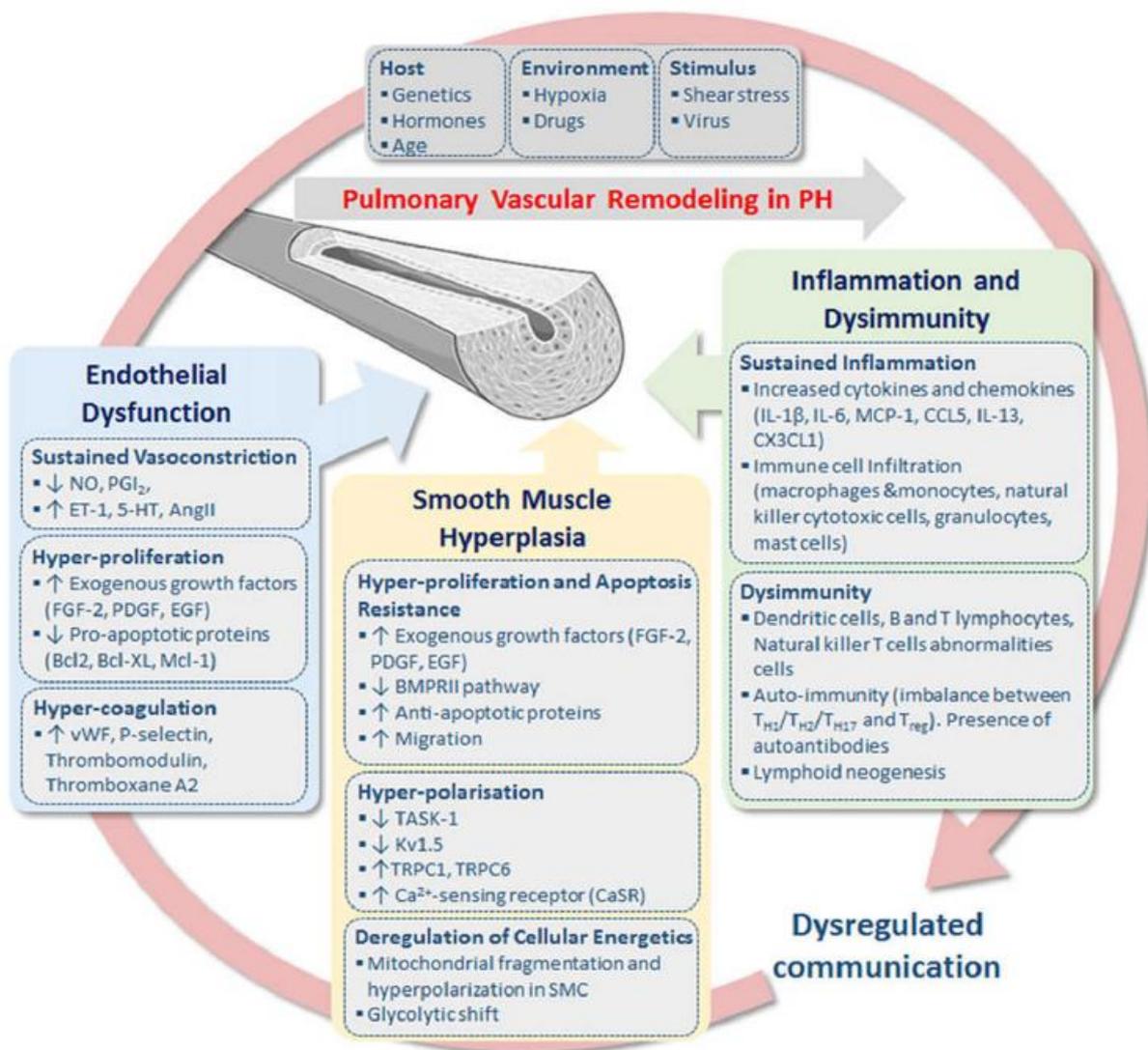


Figure 12 : Schéma général actuel de la physiopathologie de l'HTAP, d'après Guignabert [42].

Abréviations : 5-HT=sérotonine, AngII=angiotensine II, Bcl2=B-cell lymphoma 2, Bcl-XL=B-cell lymphoma extra-large, BMPRII=Bone morphogenetic protein receptor II, Ca²⁺=ion calcium, CCL=Ligand chimiokine, EGF=Epidermal growth factor, ET-1=Endothelin-1, FGF-2=Fibroblast growth factor-2, Kv=canal potassique voltage-dépendant, Mcl-1=Myeloid cell leukemia sequence 1, MCP=monocyte chemoattractant protein, NO=Monoxyde d'azote, PDGF=Platelet-derived growth factor, PGI₂=prostacycline, PH=Hypertension pulmonaire, SMC=Cellules musculaires lisses, TASK=TWIK-related acid-sensitive K⁺ channel, T_H=T helper, T_{reg}=Lymphocyte T régulateur, TRPC=Transient receptor potential channel, vWF= von Willebrand factor.

2.3 Dysfonction endothéliale et intoxication tabagique

2.3.1 Épidémiologie de l'exposition à la fumée de cigarette

En France, en 2016, plus d'un tiers des personnes de 15-75 ans déclaraient fumer et près de 3 français sur 10 fumaient des cigarettes quotidiennement [45]. Si ces données sont stables aujourd'hui, elles restent nettement plus élevées que dans les pays voisins (de 20 à 25% en Europe occidentale) et que dans de nombreux autres pays industrialisés (15% en Australie et États-Unis d'Amérique) où il se produit une baisse régulière de la prévalence du tabagisme depuis le début des années 2000 [46][47].

Il a été décrit en Allemagne, Suisse et Autriche une proportion de 51% de patients atteints d'HTAP ayant été exposés à la fumée de cigarette (40% chez les femmes et 75% chez les hommes), dans une étude incluant 472 patients, dont 12% poursuivaient un tabagisme actif à l'issue du diagnostic d'HTAP. L'exposition passive à la fumée de cigarette était significativement plus importante pour les patients atteints d'HTP que les témoins sains [48]. Dans une seconde étude Suisse, incluant 155 patients, 61% des patients atteints d'HTAP avaient fumé ou étaient fumeurs actifs (45% chez les femmes et 88% chez les hommes). Parmi ces derniers, 75% avaient sevré leur tabagisme peu après le diagnostic d'HTAP [23].

L'ensemble de ces données soutient une prévalence plus élevée de l'exposition à la fumée de cigarette chez les patients atteints d'HTAP que chez les patients sains, en Europe occidentale. Suite au diagnostic d'HTAP et à la prise en charge par une équipe médicale, la poursuite d'un tabagisme actif est moindre que dans la population générale. Cependant, l'exposition passive à la fumée de cigarette nettement plus importante chez les patients HTAP, touchant particulièrement les femmes, entraîne une exposition globale à la fumée de cigarette plus importante chez les patients HTAP que dans la population générale.

2.3.2 Données expérimentales

Il est connu depuis 1966, que l'inhalation de fumée de cigarette induit une élévation des pressions artérielles pulmonaires, dans de nombreux modèles animaux [49]. Le modèle du cochon d'inde exposé à la fumée de cigarette a été largement étudié et montre l'apparition d'une HTP, se caractérisant par une élévation de la PAPm et une altération de la structure des petites artères pulmonaires avec une prolifération cellulaire des parois vasculaire et endothéliale ainsi qu'une muscularisation des artérioles [50]. Les mécanismes entraînant cette HTP sont encore aujourd'hui débattus mais il semblerait qu'elle soit bien liée à l'inflammation et à la vasoconstriction induite par l'inhalation de fumée de cigarette et non secondaire à l'emphysème et à la destruction du lit capillaire pulmonaire [22][51]. En effet, dans le modèle animal de cochon d'inde, l'apparition de la vasculopathie pulmonaire précède le développement de l'emphysème, lors de l'exposition à la fumée de cigarette [52].

Dans le modèle de souris, ces résultats sont similaires et la vasculopathie est liée à une surproduction de différents médiateurs impliqués dans le tonus vasculaire (NOSi), faisant suspecter un rôle central des CE [53][54]. Chez le rat, l'exposition à la fumée de cigarette entraîne également une prolifération cellulaire endothéliale touchant les petites artères pulmonaires, pouvant être à l'origine du développement de la vasculopathie retrouvée dans l'HTAP [55].

L'ensemble de ces données expérimentales tisse un lien entre exposition à la fumée de cigarette et apparition d'une HTP, à l'origine d'une dysfonction rapide mais persistante du tonus vasomoteur des petites artères pulmonaires, entraînée par une dysfonction endothéliale [56].

2.3.3 Données cliniques

Au-delà de ces données expérimentales, des études cliniques se sont intéressées à ce lien entre HTP et exposition à la fumée de cigarette. Des études rétrospectives observationnelles ont comparé la prévalence de l'intoxication tabagique chez les patients atteints d'HTAP et chez des sujets sains. Keusch et al. ont mis en évidence dans une population de 472 patients atteints d'HTAP précapillaire (groupe 1 et 4) que les hommes atteints d'HTAP étaient significativement plus souvent fumeurs que les hommes sains (71% versus 57%). Les femmes atteintes d'HTAP étaient significativement plus exposées au tabagisme passif que les sujets contrôles. Enfin, l'âge au diagnostic des patients atteints d'HTAP et exposés à la fumée de cigarette était significativement plus bas que celui des patients non-fumeurs (52 ± 13 versus 58 ± 18 ans chez les femmes et 57 ± 15 versus 64 ± 17 ans chez les hommes, $p=0,0288$). L'ensemble de ces données plaide en faveur de l'implication de l'exposition à la fumée de cigarette dans la physiopathologie de l'HTAP et souligne la vulnérabilité plus accrue des femmes au tabac [57].

L'intoxication tabagique active et passive est également impliquée dans le développement de maladies respiratoires chroniques comme la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Habituellement, les HTP secondaires à la BPCO se caractérisent par une élévation modérée des pressions artérielles pulmonaires en lien avec l'hypoxémie chronique des patients. Cependant, dans certains cas, les patients atteints de BPCO présentent une HTP plus sévère avec des anomalies cependant modérées de la mécanique ventilatoire [58]. Une hypothèse est que l'intoxication

tabagique pourrait être responsable de la sévérité de l’HTP, en agissant comme un second effecteur sur les prédispositions génétiques ou autres facteurs de risques présents chez ces patients [23]. Il a d’ailleurs été proposé par Kovacs et al., d’identifier un sous-groupe de patients ayant une BPCO comme présentant un phénotype vasculaire pulmonaire [59].

Chez l’homme, comme chez l’animal, il est retrouvé une dysfonction endothéliale après exposition à la fumée de cigarette, se traduisant par une baisse de la synthèse de médiateurs régulant le tonus vasomoteur des artères pulmonaires (NO). Cette dysrégulation pourrait ainsi faire le lit du développement d’une HTP en présence de facteurs favorisant ou même aggraver une HTP préexistante [60].

La littérature médicale suggère des mécanismes inflammatoires et de dysfonction endothéliale similaires chez les patients exposés à la fumée de cigarette et chez les patients atteints d’HTAP. Il a notamment été mis en évidence une surexpression de facteurs de croissance (VEGF, *Platelet-Derived Growth Factor*, *Fibroblast Growth Factor*) et une altération de la balance vasoconstriction-vasodilatation (NOSi, prostacycline, ET-1, thromboxane A2). Cependant, les résultats des études cliniques sont à ce jour insuffisants en raison de la faible puissance de ces études et de l’absence d’étude prospective méthodologiquement fiable mettant en évidence l’implication de la fumée de cigarette dans le développement ou l’aggravation d’une HTP.

3. Hypothèse de recherche

Notre hypothèse de travail est de rechercher les conséquences hémodynamiques et notamment à l’exercice, de l’exposition à la fumée de cigarette chez les patients atteints d’HTP, en comparant des patients exposés à des patients non exposés. Cela nous permettrait de mieux comprendre pourquoi certains patients n’atteignent pas les objectifs thérapeutiques fixés par les experts et cela inciterait à mettre en place de manière précoce une aide au sevrage tabagique et à associer plus rapidement les traitements spécifiques.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'investiguer le lien entre le statut tabagique (patients exposés ou non à la fumée de cigarette) des patients sous traitement médical spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC et le changement hémodynamique à l'exercice, entre le diagnostic (T0) et la première visite de réévaluation comprenant un cathétérisme cardiaque droit (T1).

Les objectifs secondaires sont :

1. D'étudier le lien entre le statut tabagique de ces patients sous traitement médical spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC et le changement de classe fonctionnelle NYHA, le biomarqueur Brain Natriuretic Peptide (BNP), et la distance au test de marche de 6 minutes (TM6) mesurés à T0 et T1.
2. De comparer de manière exploratoire la survie des patients exposés et non exposés à la fumée de cigarette.

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL

1. Introduction

L'HTP est un état hémodynamique commun à de nombreuses affections cardiovasculaires et respiratoires. C'est un facteur pronostique indépendant. Sa définition hémodynamique retient une augmentation de la PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, mesurée au cathétérisme cardiaque droit. Une classification des différents groupes d'HTP a été effectuée, les rassemblant en 5 groupes selon leurs caractéristiques cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques ainsi que leurs similitudes thérapeutiques [1]. Le terme de maladie vasculaire pulmonaire regroupe l'HTAP, correspondant au premier groupe de la classification clinique et le groupe 4 comprenant les HTP liées à une obstruction des artères pulmonaires, dont l'HTP-TEC est l'atteinte la plus fréquente.

L'HTAP, qui correspond au premier groupe de cette classification, est une maladie rare avec une prévalence variant de 15 à 50 cas pour 1 million en Europe occidentale. Les petites artères pulmonaires dont le diamètre est inférieur à 500 micromètres présentent des lésions histologiques typiques en cas d'HTAP : hypertrophie de la *media*, prolifération de l'*intima*, épaissement de l'*adventice*, infiltrats inflammatoires périvasculaires à l'origine d'un remodelage vasculaire. Les lésions plexiformes et des thrombose in situ sont visualisées dans les formes avancées.

Il existe une véritable dysfonction endothéliale chez les patients atteints d'HTAP et d'HTP-TEC correspondant à une lésion des CE. Elle entraîne une perte des propriétés d'interface de l'endothélium au sein du vaisseau et notamment une dysrégulation de la synthèse de médiateurs vaso-actifs. Cette atteinte endothéliale joue un rôle majeur dans le développement et la progression de la vasculopathie des patients atteints d'HTAP. Parmi les facteurs de risque d'HTAP ou d'HTP-TEC, l'exposition à la fumée de cigarette est considérée comme peu probable d'entraîner une HTP en raison de l'absence d'étude épidémiologique confirmant cette association. En Europe occidentale, il existe au diagnostic, une prévalence plus élevée de l'exposition à la fumée de cigarette chez les patients atteints d'HTAP que chez les patients sains [48][23]. Il est connu depuis de nombreuses années que l'intoxication tabagique induit une dysfonction endothéliale comparable à celle observée chez les patients atteints d'HTAP, se traduisant par une

baisse de la synthèse de médiateurs régulant le tonus vasomoteur des artères pulmonaires (NO).

L'objectif principal de notre étude est d'investiguer le lien entre le statut tabagique (exposés ou non à la fumée de cigarette) des patients sous traitement médical spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC et le changement hémodynamique à l'exercice, entre le diagnostic (T0) et la première visite de réévaluation comprenant un cathétérisme cardiaque droit (T1).

Les objectifs secondaires sont d'étudier le lien entre le statut tabagique de ces patients sous traitement médical spécifique de l'HTAP et le changement de classe fonctionnelle NYHA, le biomarqueur BNP, et la distance au test de marche de 6 minutes mesurés à T0 et T1. Une comparaison de la survie entre patients exposés à la fumée de cigarette et patients non exposés a été effectué de manière exploratoire.

2. Matériel et Méthodes

2.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective non interventionnelle, monocentrique réalisée entre janvier 2002 et décembre 2018, au sein du Département de Pneumologie du CHRU Nancy-Brabois, centre de compétences de l'HTAP.

2.2 Cadre réglementaire et éthique

L'ensemble du protocole a obtenu l'approbation du comité d'éthique du CHRU de Nancy, en date du 24 avril 2017. L'utilisation des données des patients s'est faite conformément aux règles de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Une copie de cette attestation est disponible en section « Annexe ». L'élaboration du protocole de recherche a bénéficié de l'aide de la PARC (Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique).

2.3 Population

Les données ont été colligées de manière rétrospective à partir de l'ensemble des dossiers informatiques des patients incidents, suivis au CHRU de Nancy entre janvier 2002 et décembre 2018 adressés pour le diagnostic ou le suivi d'une HTP.

Les critères d'inclusion de nos patients regroupaient les patients de plus de 18 ans, atteints d'une HTAP ou d'une HTP-TEC diagnostiquée par cathétérisme cardiaque droit initial (T0). Ces patients devaient avoir été réévalués au plus tard dans les 18 mois (T1) au repos puis à l'exercice, selon les recommandations en cours, et avoir pris un traitement spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC entre T0 et T1.

Nous avons exclu les patients n'ayant pas eu de réévaluation dans les 18 mois suivant la date du diagnostic initial, ceux n'ayant pas eu d'évaluation hémodynamique à l'exercice, les patients répondeurs au NO ou non traités par un médicament spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC, les patients atteints d'HTP-TEC opérés d'une endartériectomie pulmonaire, les suspicions de Maladie Veino-Occlusive Pulmonaire (MVOP) et les patients n'ayant pas déclaré leur statut tabagique à T0. Les patients n'augmentant pas leur débit cardiaque entre le repos et l'exercice ont également été exclus de l'analyse.

2.4 Méthodes et techniques utilisées

2.4.1. Données cliniques et paracliniques

Tous les patients inclus dans notre étude ont eu un examen clinique complet avec évaluation de la classe fonctionnelle NYHA. L'ensemble des examens complémentaires a été réalisé en état stable, selon les recommandations en vigueur au moment du diagnostic, afin d'éliminer les autres causes d'HTP et d'évaluer la sévérité de la maladie. Ainsi, une échographie cardiaque trans-thoracique, un ECG, un angioscanner thoracique en l'absence de contre-indication, une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion, un test de marche de six minutes, des explorations fonctionnelles respiratoires, une échographie abdominale et un bilan biologique sanguin comprenant des tests hépatiques, rénaux et immunologiques ainsi que le dosage du BNP ont été effectués. Le recueil de ces données a été réalisé à l'évaluation diagnostique (T0) et à la première réévaluation hémodynamique sous traitement spécifique (T1).

2.4.2. Évaluation hémodynamique

Un consentement éclairé a été signé par chaque patient de notre étude, avant réalisation du cathétérisme cardiaque droit. Celui-ci a comporté une première phase de mesures de pressions au repos en air ambiant puis sous oxygène si nécessaire.

L'ECG et la saturation pulsée en oxygène étaient enregistrés en continu. La pression artérielle était obtenue de manière non invasive par un brassard situé au niveau d'un membre supérieur.

La mesure des pressions au repos a comporté lors du premier cathétérisme cardiaque droit (T0) et du second (T1), une mesure de la POD, de la Pression Ventriculaire Droite Systolique (PVDS), de la PAPs, de la PAPd et de la PAPm. La PAPo a été mesurée par gonflement du ballonnet dans l'artère pulmonaire. Le débit cardiaque était mesuré systématiquement par la méthode de thermodilution, représentant la moyenne de 3 valeurs différant de moins de 10% par rapport à la valeur la plus faible.

Tous les patients ont eu une séance de préparation au cathétérisme cardiaque droit, sur table avant T0, permettant de fixer la charge de travail, propre à chaque patient et ainsi d'obtenir un exercice physique suffisant pour permettre une augmentation du débit cardiaque et d'obtenir une stabilité hémodynamique après 3 minutes d'exercice. Les patients inclus dans notre étude ont effectué un exercice standardisé à charge constante, sur bicyclette ergométrique, à T0 et à T1, permettant la mesure à l'exercice de la POD, de la PAPs, de la PAPd, de la PAPm, de la PAPo et du débit cardiaque à l'effort. L'exercice standardisé était réalisé en décubitus dorsal avec les membres inférieurs légèrement surélevés afin de permettre un mouvement de pédalier, avec une durée n'excédant pas dix minutes.

La PAPo n'a pas été mesurée pour certains patients pour des raisons techniques ou lorsque l'opérateur jugeait la manœuvre trop risquée pour le patient.

Pour chaque patient, il a été réalisé une courbe de la relation de la PAPm en fonction de l'index cardiaque, afin de mesurer la PAPm isodébit puis la différence de pression isodébit entre T0 et T1.

2.4.3. Statut tabagique

Le statut tabagique a été recueilli lors du cathétérisme cardiaque droit initial (T0). En cas de déclaration d'un tabagisme actif ou sevré, l'intensité était calculée en Paquet-Année (PA), obtenue en multipliant le nombre de paquets consommés par jour,

par le nombre d'années où le patient a fumé cette quantité de paquets. L'exposition au tabagisme passif a été systématiquement recherchée. Deux groupes ont ainsi été créés : les patients exposés à la fumée de cigarette (patients fumeurs actif, sevrés ou exposés au tabagisme passif) et les patients non exposés à la fumée de cigarette.

2.4.4. Détermination d'un statut à risque ou non de décès

La détermination d'un statut à risque ou non de décès a été extrait des recommandations ESC/ERS 2015 et validé dans une étude du réseau français de l'hypertension pulmonaire récemment publiée [24]. La proportion de patients non à risque de décès à T1 a été comparée dans les deux groupes de patients « exposés » et « non-exposés à la fumée de cigarette ». Les patients non à risque étaient définis similairement à l'étude de Boucly et al. La première association de critères de faibles risques était basée sur des critères cliniques et hémodynamiques comme décrits par Boucly et al. : les patients à faible risque de décès étant ceux ayant au moins 3 des 4 critères suivants : classe fonctionnelle NYHA I ou II, TM6 > 440m, IC \geq 2,5 l.min⁻¹.m⁻², POD < 8 mmHg. La seconde association utilisait des critères cliniques et biologiques : les patients à faible risque de décès étant ceux ayant au moins 2 critères sur les 3 suivants : classe fonctionnelle NYHA I ou II, TM6 > 440m, BNP < 50 pg/ml [61].

2.4.5. Traitement et suivi

Le traitement spécifique a été choisi de manière collégiale parmi les ARE, les IPDE-5, le sGC et les AP, selon les recommandations en cours au moment du diagnostic. Ce traitement a été introduit immédiatement après T0 et poursuivi au moins jusqu'à T1. Le suivi comportait une consultation tous les 3 mois avec réévaluation de l'observance du traitement spécifique.

2.4.6. Données de survie

Les décès étaient recueillis à la date du 15/12/2018 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.

2.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal que nous avons utilisé est la différence moyenne des pressions isodébit de la relation PAPm - Index cardiaque mesurée à T0 et T1.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le changement de classification de la dyspnée mesurée par la classe fonctionnelle de la NYHA, entre T0 et T1.
- La différence moyenne des valeurs du BNP entre T0 et T1.
- La différence moyenne de la valeur absolue du test de marche de 6 minutes entre T0 et T1.
- La différence moyenne des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) au repos entre T0 et T1.
- La différence moyenne des résistances vasculaires pulmonaires à l'effort entre T0 et T1.
- La différence moyenne de l'index cardiaque entre T0 et T1, au repos puis à l'effort.
- La différence moyenne de la pente de la courbe pression artérielle pulmonaire moyenne en fonction du débit cardiaque entre T0 et T1.

2.6 Analyse statistique

L'ensemble des variables sociodémographiques et cliniques ont été décrites par les paramètres de position et dispersion habituels : pourcentage, moyenne, écart-type, valeurs extrêmes.

Les variables continues ont été comparées par un test t pour échantillons indépendants, les pourcentages ont été comparés par un test du Chi². Toutes les variables n'avaient pas une distribution normale, cependant du fait que les effectifs étaient de taille supérieure à 30, nous avons considéré que les conditions d'application du test t étaient vérifiées. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de la survie entre les deux groupes a été réalisée par un test de Log-Rank. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était IBM SPSS Statistics version 25.0.

3. Résultats

3.1 Statistiques descriptives à T0

Entre janvier 2002 et décembre 2018, 109 patients ont été inclus dans notre étude. Sur l'ensemble de la population de patients atteints d'HTP du groupe 1 ou du groupe 4 (n=324), 68 ont été exclus car ils n'ont pas reçu de traitement spécifique de l'HTP ou ont été pris en charge pour une endartériectomie pulmonaire. 94 patients ont été exclus en raison d'une réévaluation hémodynamique absente ou tardive, plus de 18 mois après le diagnostic. Vingt-sept patients n'ont pas eu d'épreuve d'effort réalisée à T0 ou à T1 et ont donc été exclus de l'analyse comme prévu par le protocole. Quinze patients étaient répondeurs au NO et 9 suspects de MVOP ont donc également été exclus. Enfin, 2 patients présentaient une pente de courbe « PAPm-Ic » négative entre le repos et l'exercice et ont été exclus (Fig 13).

Parmi les 109 patients étudiés, 45 ont été inclus dans le groupe « patients non-exposés à la fumée de cigarette » et 64 patients ayant déclaré un tabagisme actif, sevré ou passif ont été inclus dans le groupe « patients exposés à la fumée de cigarette ».

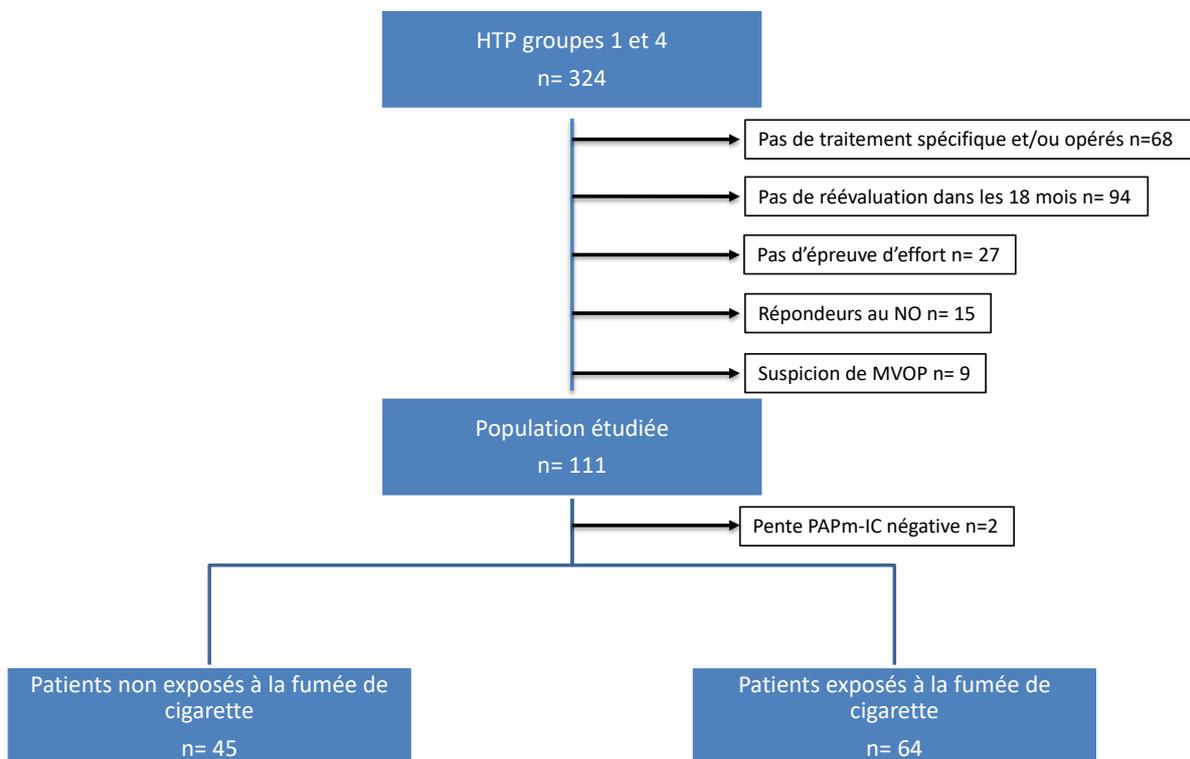


Figure 13 : Diagramme des flux de l'étude

Au sein des 324 patients initialement inclus, 178 (54,9%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 60,4 ans. 211 patients (65,1%) étaient atteints d'HTP du groupe 1 alors que 113 d'entre eux (34,9%) avaient un diagnostic d'HTP du groupe 4.

Au diagnostic, la population totale étudiée était majoritairement féminine (58,7%) avec un âge moyen de 58,3 ans. Les patients étaient principalement atteints d'HTAP idiopathique (32,1%), d'HTP-TEC (21,1%) et d'HTAP associée à une sclérodémie (17,4%).

Concernant l'intoxication tabagique, 64 patients (58,7% de la population) ont été exposés à la fumée de cigarette à T0 : tabagisme sévré, actif ou passif. Au sein de la population exposée à la fumée de cigarette, les patients ont consommé en moyenne 30,1 PA de cigarettes. Les 45 patients sévrés de leur tabagisme avaient déclaré leur sevrage depuis 12,5 ans en moyenne.

La plupart des patients étaient de classe fonctionnelle NYHA III ou IV au diagnostic (81,7%). Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) trouvaient des valeurs conservées pour la plupart des patients. Pour certains patients, les EFR mettaient en évidence un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif, n'expliquant pas la symptomatologie et la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit était alors indiqué. La valeur moyenne du TM6 était de 347 ± 126 mètres correspondant à des distances largement inférieures aux valeurs normales. D'un point de vue biologique, la valeur moyenne du BNP était de 406 pg/ml avec une forte dispersion des valeurs (écart-type à 414 pg/ml). Les paramètres hémodynamiques de repos moyens mettaient en évidence une PAPm à $47,4 \pm 11,4$ mmHg, une PAPO en faveur d'une HTP précapillaire et une POD élevée à $6,4 \pm 4,1$ mmHg. L'index cardiaque moyen était à $2,2 \pm 0,5$ l.min⁻¹.m⁻² avec 49 patients dont l'index cardiaque était inférieur ou égal à 2,0 l.min⁻¹.m⁻². La S \bar{v} O₂ moyenne était à $60,7 \pm 7,5$ %.

Les mesures hémodynamiques à l'exercice étaient réalisées lors d'un exercice d'une puissance moyenne de 20,3 watts et mettaient en évidence une majoration de la PAPm à $65 \pm 14,3$ mmHg, associé à une élévation de l'index cardiaque moyen à $2,9 \pm 0,95$ l.min⁻¹.m⁻². Les RVP s'élevaient peu, passant de $909,8 \pm 434$ dynes.s.cm⁻⁵ au repos à $915,8 \pm 399$ dynes.s.cm⁻⁵ à l'exercice, à l'instar des Résistances Pulmonaires Totales (RPT) évoluant de $1070,6 \pm 471$ dynes.s.cm⁻⁵ au repos à $1122,6 \pm 486$ dynes.s.cm⁻⁵ à l'exercice (*tableau I*).

Tableau I : Caractéristiques de la population totale étudiée au diagnostic (T0).

Caractéristiques au diagnostic		Population totale n= 109	
Démographique			
Âge (ans)		58,3 ± 16,3	[21-85]
Hommes		45 (41,3)	
Exposition à la fumée de cigarette		64 (58,7)	
Tabagisme actif		19 (17,4)	
Tabagisme sevré		45 (41,3)	
Type d'HTP			
HTAP idiopathique		35 (32,1%)	
Sclérodémie		19 (17,4%)	
Porto-pulmonaire		10 (9,2%)	
VIH		5 (4,6%)	
Cardiopathie congénitale		5 (4,6%)	
Héritable		4 (3,7%)	
Maladie auto-immune		7 (6,4%)	
Induite par les Anorexigènes		1 (0,9%)	
HTP-TEC		23 (21,1%)	
Clinique et explorations fonctionnelles			
IMC (kg/m ²)		26,4 ± 5,9	[16-46]
Classe fonctionnelle NYHA			
I		2 (1,8%)	
II		18 (16,5%)	
III		72 (66,1%)	
IV		17 (15,6%)	
VEMS (%)		85 ± 20	[22-135]
CVF (%)		97 ± 21	[30-142]
TM6 (m)		347 ± 126	[45-588]
Biologique			
BNP (pg/ml)		406 ± 414	[17-1546]
Hémodynamique au repos			
Fréquence cardiaque (BPM)		76,4 ± 13,5	[48-110]
POD (mmHg)		6,4 ± 4,1	[-1-18]
PAPm (mmHg)		47,4 ± 11,4	[25-105]
PAP0 (n=105) (mmHg)		7,3 ± 2,7	[2-15]
Débit cardiaque (l.min ⁻¹)		3,9 ± 1,1	[1,4-7,4]
Index cardiaque (l.min ⁻¹ .m ²)		2,2 ± 0,5	[1-3,7]
S \bar{v} O ₂ (%)		60,7 ± 7,5	[37-77]
RVP (n=105) (dynes.s.cm ⁻⁵)		910 ± 434	[280-3151]
RPT (dynes.s.cm ⁻⁵)		1071 ± 471	[397-3601]
Hémodynamique à l'exercice			
Fréquence cardiaque (BPM)		104 ± 16,6	[59-158]
POD (mmHg)		15,1 ± 7,2	[1-36]
PAPm (mmHg)		65 ± 14,3	[40-125]
PAP0 (n=105) (mmHg)		11,1 ± 4,9	[2-31]
Débit cardiaque (l.min ⁻¹)		5,2 ± 1,8	[1,7-11]
Index cardiaque (l.min ⁻¹ .m ²)		2,9 ± 0,95	[1,2-5,8]
S \bar{v} O ₂ (%)		36 ± 9,7	[19-56]
RVP (n=105) (dynes.s.cm ⁻⁵)		916 ± 399	[262-2468]
RPT (dynes.s.cm ⁻⁵)		1123 ± 486	[336-3704]

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart-type et [valeur minimale-valeur maximale] pour les variables continues.
 Abréviations : IMC = Indice de Masse Corporelle, VEMS = Volume Expiré Maximal à la première Seconde, CVF = Capacité Vitale Forcée, TM6 = Test de Marche de 6 minutes, BPM = Battements Par Minute, S \bar{v} O₂ = Saturation de sang veineux mêlé, VIH= Virus de l'Immunodéficience Humaine

Au diagnostic, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques, d'hémodynamique de repos ou à l'exercice (tableau II).

Tableau II : Caractéristiques démographiques de la population étudiée à T0, en fonction de leur exposition ou non à la fumée de cigarette.

Caractéristiques au diagnostic		« Non-exposés à la fumée de cigarette »	« Exposés à la fumée de cigarette »	p
Total n= 109		n= 45	n= 64	
Démographique				
Âge	(ans)	58,2 ± 18,0	57,7 ± 15,1	0,86
Sexe	Hommes	14 (31,1%)	31 (48,4%)	0,07
Type d'HTP				
HTAPi		11 (24,4%)	24 (37,5%)	0,47
Sclérodémie		10 (22,3%)	9 (14,1%)	
HTP-TEC		10 (22,3%)	13 (20,3%)	
Autres		14 (31,1%)	18 (28,1%)	
Clinique et explorations fonctionnelles				
IMC (kg/m ²)		26,4 ± 5,7	26,3 ± 6,0	0,99
Classe fonctionnelle NYHA				0,57
	I	1 (2,2%)	1 (1,6%)	
	II	10 (22,2%)	8 (12,5%)	
	III	27 (60%)	45 (70,3%)	
	IV	7 (15,6%)	10 (15,6%)	
VEMS	(%)	85 ± 22	86 ± 19	0,83
CVF	(%)	93 ± 24	99 ± 19	0,24
TM6	(m)	367 ± 124	332 ± 126	0,17
Biologique				
BNP	(pg/ml)	352 ± 369	439 ± 439	0,35
Hémodynamique au repos				
Fréquence cardiaque	(BPM)	76,1 ± 14,2	75,8 ± 13,0	0,61
POD	(mmHg)	5,9 ± 4,0	6,7 ± 4,1	0,3
PAPm	(mmHg)	47,7 ± 13,2	47,3 ± 10,1	0,85
PAP0 (n=105)	(mmHg)	7,4 ± 3,1	7,3 ± 2,5	0,73
Débit cardiaque	(l.min ⁻¹)	3,8 ± 1,0	4,0 ± 1,2	0,3
Index cardiaque	(l.min ⁻¹ .m ²)	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,6	0,65
S \bar{v} O ₂	(%)	62,3 ± 7,1	59,5 ± 7,6	0,06
RVP (n=105)	(dynes.s.cm ⁻⁵)	921 ± 432	902 ± 438	0,83
Hémodynamique à l'exercice				
Fréquence cardiaque	(BPM)	106 ± 19	103 ± 15	0,51
POD	(mmHg)	14,3 ± 6,6	15,7 ± 7,6	0,33
PAPm	(mmHg)	65,2 ± 16,6	64,7 ± 12,6	0,86
PAP0 (n=105)	(mmHg)	11,4 ± 5,4	10,8 ± 4,7	0,54
Débit cardiaque	(l.min ⁻¹)	5,1 ± 1,7	5,2 ± 1,8	0,66
Index cardiaque	(l.min ⁻¹ .m ²)	2,9 ± 0,8	2,9 ± 1,0	0,96
S \bar{v} O ₂	(%)	37,0 ± 9,7	35,2 ± 9,8	0,35
RVP (n=105)	(dynes.s.cm ⁻⁵)	939 ± 453	900 ± 360	0,64

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart-type.

Abréviations : « IHA »= Idiopathique, Héritable, induite par les Anorexigènes IMC = Indice de Masse Corporelle, VEMS = Volume Expiré Maximal à la première Seconde, CVF = Capacité Vitale Forcée, TM6 = Test de Marche de 6 minutes, BPM = Battements Par Minute, S \bar{v} O₂ = Saturation de sang veineux mêlé

3.2 Comparaison des données hémodynamiques entre T0 et T1

Les données à T1 ont été obtenues en moyenne 5 mois après le diagnostic (entre 3 et 12 mois) et correspondaient donc à la période durant laquelle le patient se trouvait sous traitement spécifique. A T1, on ne constatait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de modification de la dyspnée selon l'échelle NYHA : 18 patients (40%) s'amélioraient dans le groupe « non-exposés » versus 23 (35,9%) dans le groupe « exposés à la fumée de cigarette » ($p=0,73$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les capacités à l'exercice : le TM6 s'améliorait en moyenne de $15,4 \pm 101$ mètres dans le groupe « non-exposés » et de 31 ± 71 mètres dans le groupe « exposé à la fumée de cigarette » ($p=0,37$). On ne constatait pas non plus de différence significative concernant l'évolution du BNP : -190 ± 340 dans le groupe « non-exposés » versus -201 ± 383 dans le groupe « exposés à la fumée de cigarette » ($p=0,37$). Les mesures hémodynamiques au repos montraient une amélioration de la fonction hémodynamique pulmonaire entre T0 et T1 mais sans différence significative entre les deux groupes. Enfin, les mesures hémodynamiques obtenues par le cathétérisme cardiaque droit à l'exercice font également état d'une amélioration hémodynamique entre T0 et T1 sans différence significative entre le groupe « exposés » et le groupe « non-exposés à la fumée de cigarette » (*tableau III*).

Tableau III : Comparaison des deux groupes à la réévaluation T1.

Caractéristiques	« Non-exposés à la fumée de cigarette » n= 45	« Exposés à la fumée de cigarette » n= 64	p
Clinique et explorations à l'exercice			
Classe fonctionnelle NYHA			0,73
Amélioration à T1	18 (40%)	23 (35,9%)	
Aggravation à T1	4 (8,9%)	9 (14,1%)	
TM6 $\Delta T1-T0$ (m)	15,4 \pm 100,8	31,0 \pm 71,4	0,37
Biologique			
BNP $\Delta T1-T0$ (pg/ml)	-190 \pm 340	-201 \pm 383	0,37
Hémodynamique au repos			
Fréquence cardiaque $\Delta T1-T0$ (BPM)	-5,7 \pm 10,9	-3,1 \pm 9,5	0,36
POD $\Delta T1-T0$ (mmHg)	-0,47 \pm 3,04	-0,81 \pm 4,07	0,11
PAPm $\Delta T1-T0$ (mmHg)	-4,82 \pm 7,05	-6,31 \pm 9,40	0,33
PAPO $\Delta T1-T0$ (mmHg)	0,63 \pm 2,54	0,54 \pm 3,03	0,15
Débit cardiaque $\Delta T1-T0$ (l.min ⁻¹)	0,80 \pm 0,92	1,01 \pm 1,61	0,05
Index cardiaque $\Delta T1-T0$ (l.min ⁻¹ .m ²)	0,47 \pm 0,53	0,53 \pm 0,77	0,10
S $\bar{v}O_2$ $\Delta T1-T0$ (%)	2,04 \pm 9,28	4,4 \pm 6,9	0,5
RVP $\Delta T1-T0$ (dynes.s.cm ⁻⁵)	-262 \pm 295	-285 \pm 407	0,75
Hémodynamique à l'exercice			
Fréquence cardiaque $\Delta T1-T0$ (BPM)	-3,6 \pm 12,2	-3,7 \pm 11,1	0,96
POD $\Delta T1-T0$ (mmHg)	-0,76 \pm 4,21	-0,92 \pm 5,55	0,87
PAPm $\Delta T1-T0$ (mmHg)	-2,7 \pm 7,9	-5,9 \pm 9,5	0,063
PAPO $\Delta T1-T0$ (mmHg)	2,1 \pm 3,6	2,6 \pm 8,3	0,75
Débit cardiaque $\Delta T1-T0$ (l.min ⁻¹)	1,3 \pm 1,3	1,7 \pm 2,2	0,32
Index cardiaque $\Delta T1-T0$ (l.min ⁻¹ .m ²)	0,8 \pm 0,8	0,9 \pm 1,1	0,44
S $\bar{v}O_2$ $\Delta T1-T0$ (%)	7,1 \pm 10,6	7,2 \pm 8,6	0,96
RVP $\Delta T1-T0$ (dynes.s.cm ⁻⁵)	-296 \pm 255	-290 \pm 399	0,94

T0 = Diagnostic de l'HTP, T1 = Réévaluation de l'HTP, $\Delta T1-T0$ = Différence de valeur entre la réévaluation et le diagnostic initial.

3.3 Mesures hémodynamiques à l'exercice

3.3.1 Population totale

A T0, dans la population totale, l'index cardiaque entre le repos et l'exercice à varié en moyenne de $0,73 \pm 0,58$ l.min⁻¹.m⁻². La pente de la courbe PAPm en fonction de l'index cardiaque était en moyenne de $29,9 \pm 19,5$ mmHg.l⁻¹.min.m⁻².

A T1, dans la population totale, la pente moyenne était de $20,1 \pm 16,1$ mmHg.l⁻¹.min.m⁻². Ainsi, la différence moyenne de pente entre T1 et T0 était de $-9,8 \pm 20,6$ mmHg.l⁻¹.min.m⁻².

Dans la population totale, la PAPm isodébit moyenne était de $44,7 \pm 20,4$ mmHg. La différence de PAPm (Δ PAPm) isodébit était de $20,3 \pm 16,1$ mmHg (Fig 14).

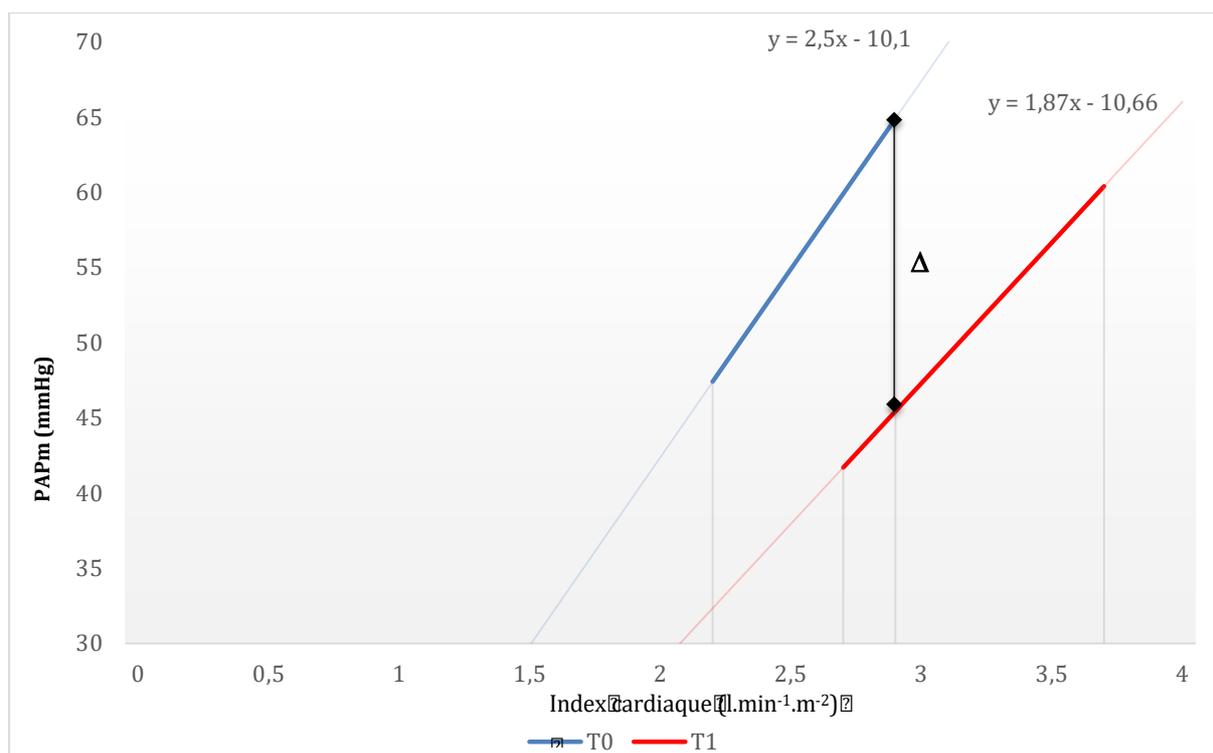


Figure 14 : Données hémodynamiques de la population totale, au repos et à l'exercice, à T0 et à T1.

Δ : Différence de PAPm isodébit entre T0 et T1

3.3.2 Dans les deux groupes

Au sein des deux groupes, la différence de pente de la relation « PAPm-Ic » entre T0 et T1 était de $-8,8 \pm 21$ mmHg.l⁻¹.min.m⁻² dans le groupe « non-exposés » versus $-9,3 \pm 18,7$ mmHg.l⁻¹.min.m⁻² dans le groupe « exposés à la fumée de cigarette » ($p=0,67$). La différence de PAPm isodébit entre T0 et T1 chez les patients exposés était de $19,0 \pm 15,4$ mmHg versus $21,3 \pm 16,6$ mmHg chez les patients non exposés à la fumée de cigarette ($p=0,59$) (tableau IV) (Fig 15).

Tableau IV : Comparaison des mesures hémodynamiques à l'exercice dans les deux groupes.

Caractéristiques	« Non-exposés à la fumée de cigarette » n= 45	« Exposés à la fumée de cigarette » n= 64	p
Hémodynamique à l'exercice			
Pente PAPm-Ic ΔT1-T0 (mmHg.l ⁻¹ .min.m ⁻²)	-8,8 ± 21,0	-9,3 ± 18,7	0,67
PAPm isodébit (mmHg)	48,3 ± 23,9	42,1 ± 17,4	0,39
Δ PAPm isodébit (mmHg)	19,0 ± 15,4	21,3 ± 16,6	0,59

Δ PAPm isodébit : Différence de PAPm isodébit entre T0 et T1

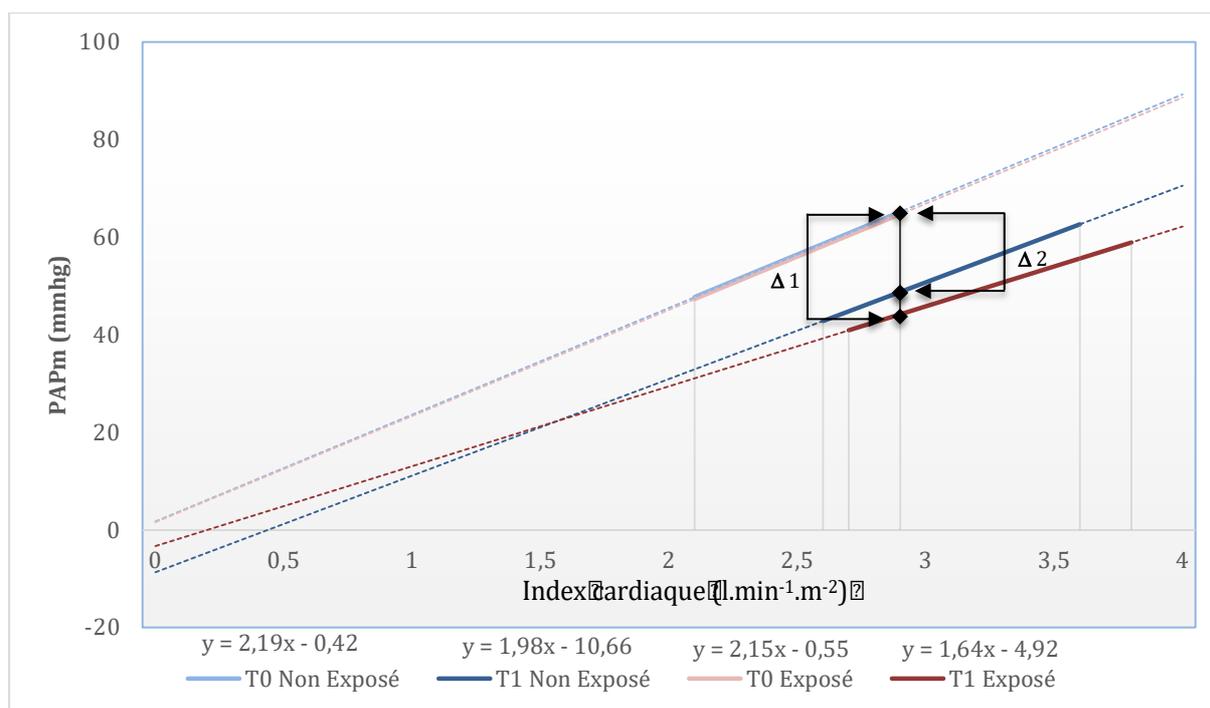


Figure 15 : Données hémodynamiques en fonction de l'exposition à la fumée de cigarette, au repos et à l'exercice, à T0 et à T1.

$\Delta 1$: Différence de PAPm isodébit entre T0 et T1 chez les patients exposés à la fumée de cigarette

$\Delta 2$: Différence de PAPm isodébit entre T0 et T1 chez les patients non exposés à la fumée de cigarette

3.4 Analyse pronostique et objectif au traitement

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes « exposés » et « non-exposés à la fumée de cigarette » en termes de pourcentage de patients ayant un faible risque à T1 avec et sans les mesures issues du cathétérisme cardiaque droit, tel que défini dans les méthodes (tableau V).

Tableau V : Analyse pronostique des patients inclus en fonction de leur exposition ou non à la fumée de cigarette.

Caractéristiques	« Non-exposés à la fumée de cigarette » n= 45		« Exposés à la fumée de cigarette » n= 64		p
Total n= 109					
Critères de risques faibles^(a)					0,56
< 2	33	(73,3%)	50	(78,1%)	
≥ 2	12	(26,7%)	14	(21,9%)	
Critères de risques faibles^(b)					0,54
< 3	27	(60%)	43	(67,2%)	
≥ 3	18	(40%)	21	(32,8%)	

^(a)Critères: TM6 > 440m, NYHA I ou II, BNP < 50 pg/ml,

^(b)Critères: TM6 > 440m, NYHA I ou II, IC ≥ 2,5 l.min⁻¹.m⁻², POD < 8 mmHg

3.5 Données de survie

Entre janvier 2002 et décembre 2018, 44 patients inclus dans l'étude sont décédés. La survie de la population totale à 1 an et 2 ans est estimée respectivement à 92,6% et 86,1%. La médiane de survie sur l'ensemble de la population étudiée était de 92 mois (Fig 16).

Concernant la survie en fonction de l'exposition à la fumée de cigarette, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes, mais il existait une tendance nettement défavorable pour le groupe « exposés à la fumée de cigarette » ($p = 0,099$). La médiane de survie chez les patients « exposés à la fumée de cigarette » était de 83 mois alors que ceux non exposés avaient une médiane de survie à 100 mois (Fig 17).

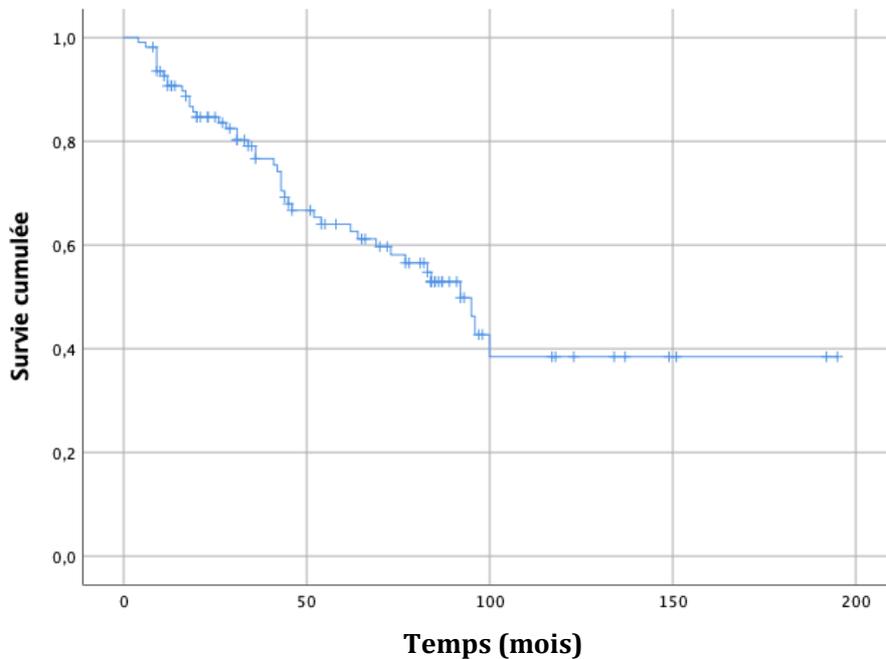


Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier de survie cumulée de la population globale étudiée, à l'issue du premier cathétérisme.

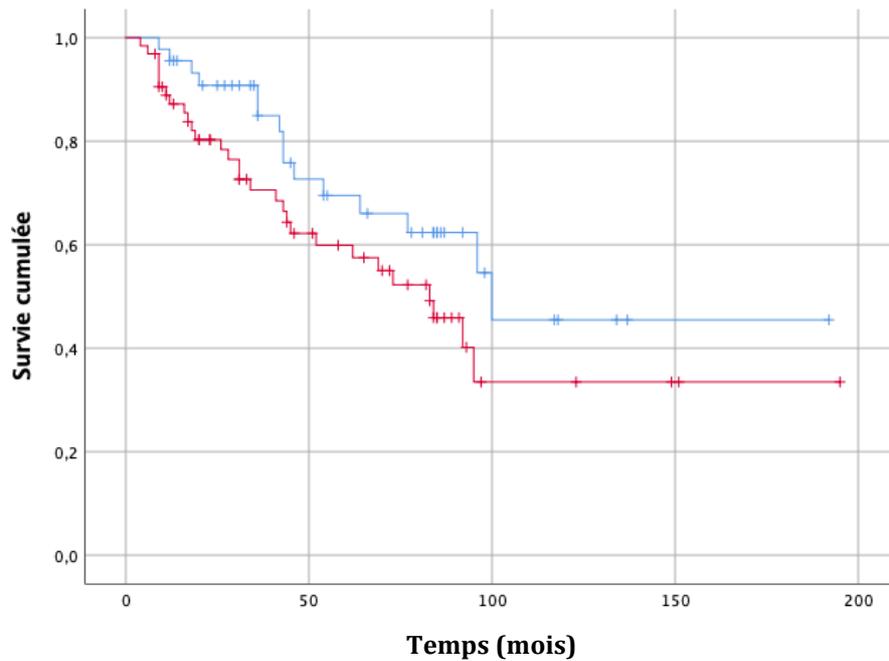


Figure 17 : Courbes de Kaplan-Meier de survie cumulée, en fonction de l'exposition ou non à la fumée de cigarette, à l'issue du premier cathétérisme.

- Patients non exposés à la fumée de cigarette
- Patients exposés à la fumée de cigarette

4. Discussion

4.1 Description de la population étudiée

Cette étude permet la comparaison des données hémodynamiques à l'exercice de patients atteints d'HTP du groupe 1 et du groupe 4, sous traitement spécifique en fonction de leur exposition ou non à la fumée de cigarette. Au sein de la population totale étudiée, 58,7% des patients ont été exposés à la fumée de cigarette. Les patients fumeurs avaient fumé en moyenne 30,1 PA au moment du diagnostic. Il existait une véritable différence d'exposition à la fumée de cigarette en fonction du sexe puisque parmi les 45 hommes inclus dans notre étude, 31 (68,9%) étaient exposés à la fumée de cigarette au diagnostic, alors que parmi les 64 femmes, 33 (51,6%) y étaient exposées au diagnostic. Au sein de la population totale étudiée, 45 (41,3%) avaient sevré leur tabagisme au diagnostic alors que 19 (17,4%) poursuivaient un tabagisme actif. Ces données sont comparables à celles rapportées par Keusch et al., qui s'est intéressé à une cohorte européenne de 472 patients entre 2008 et 2012, atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC, dans laquelle 49% de patients avaient été exposés à la fumée de cigarette dont 11% étaient fumeurs actifs au diagnostic. L'exposition moyenne des fumeurs était de 22 ± 20

PA. Il existait une différence significative d'exposition à la fumée de cigarette en fonction du sexe : 37% des femmes y ont été exposés alors que 71% des hommes étaient fumeurs actifs, sevrés ou exposés au tabagisme passif ($p < 0,00001$) [57]. Schiess et al., rapporte dans une étude s'intéressant à 155 patients suisses atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC entre 2000 et 2008, une exposition au tabagisme touchant 78,6% des hommes et 39,3% des femmes lors du diagnostic. La consommation moyenne était de 26,1 PA alors que 11,6% des patients poursuivaient un tabagisme actif au moment du diagnostic [23] (*tableau VI*).

Tableau VI : Comparaison des proportions de fumeurs entre notre étude, celle de Keusch et al. [48] et celle de Schiess et al. [23]

	Population étudiée	Keusch et al.	Schiess et al.
Nombre de patients	109	472	155
Tabagisme féminin	51,6%	37%	39,3 %
Tabagisme masculin	68,9%	71%	78,6%
Consommation moyenne (PA)	30,1	22	26,1
Fumeurs actifs au diagnostic	17,4%	11%	11,6%

Il a été choisi d'inclure les patients à partir de janvier 2002 car il s'agit de l'année de la mise sur le marché du premier traitement administré par voie orale dans l'HTAP. Ainsi, sur toute la période de l'étude, 67 patients (61,5%) étaient traités par monothérapie (ARE, IPDE-5 ou sGC), 41 patients (37,6%) étaient traités par bithérapie : association ARE et IPDE-5. Enfin, seulement 7 patients (6,4%) étaient sous trithérapie à l'issue du diagnostic, à T0.

Concernant les caractéristiques démographiques de la population totale étudiée, elle était composée en grande majorité de femmes (58,7%), les patients étaient pour la plupart en classe fonctionnelle NYHA III ou IV (81,7%), se rapprochant ainsi des patients inclus dans le registre français [62]. L'âge moyen était plus avancé (58,3 ans) que celui décrit dans le registre français en raison de la présence des 23 patients atteints d'HTP-TEC dont l'âge moyen est de 66,9 ans alors que celui des patients atteints d'HTAP était de 56,5 ans. Le TM6 mettait en évidence une franche altération des capacités fonctionnelles à l'exercice avec une distance moyenne de 347 ± 126 m, reflétant le lourd handicap respiratoire présenté par nos patients. Les données hémodynamiques à

l'exercice à T0 ne permettaient pas de différencier 2 groupes significativement différents entre patients « exposés » et patients « non-exposés à la fumée de cigarette ».

La grande majorité des comorbidités des patients inclus était d'origine cardiovasculaire avec 33 d'entre eux (30,3%) atteints d'hypertension artérielle systémique, 19 (17,4%) atteints de cardiopathie ischémique, 17 (15,6%) de diabète de type 2. Par ailleurs, 20 (18,4%) étaient porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil, 14 (12,8%) d'une insuffisance rénale chronique et 13 (11,9%) d'une dysthyroïdie.

4.2 Interprétation des résultats

Notre étude ne montre donc pas de différence significative entre un groupe de patients « exposés à la fumée de cigarette » et un groupe de patients « non-exposés », en termes de données hémodynamiques à l'exercice. Pourtant, l'utilisation de la mesure de différence de pression isodébit entre T0 et T1, par la construction de la courbe « PAPm-Ic » permet de mettre en évidence de plus fines variations hémodynamiques que l'utilisation isolée des données hémodynamiques de repos [33].

La médiane de survie de la population totale étudiée était de 92 mois, sans différence significative entre les deux groupes mais avec une nette tendance en faveur du groupe « non-exposés à la fumée de cigarette » (100 mois versus 83 mois, $p = 0,099$), en raison des multiples comorbidités induites par celui-ci.

Les 109 patients inclus dans notre étude sont atteints d'HTP du groupe 1 ou du groupe 4, diagnostiquée au cathétérisme cardiaque droit au repos, attesté par une PAPm ≥ 25 mmHg. Ces patients présentent un profil hémodynamique particulièrement sévère, en lien avec une maladie vasculaire pulmonaire avancée avec, au sein de la population totale étudiée, un index cardiaque moyen à $2,2 \pm 0,5$ l.min⁻¹.m⁻², une $S\bar{v}O_2$ moyenne à $60,7 \pm 7,5$ % ainsi que des RVP moyennes à $909,8 \pm 434$ dynes.s.cm⁻⁵. Or, les données de la littérature médicale suggèrent que lors du diagnostic de l'HTP selon les recommandations actuelles (*i.e* PAPm ≥ 25 mmHg au repos), la vaste majorité de la circulation pulmonaire (>60%) est déjà le lit d'une dysfonction endothéliale multimodale majeure [63]. En effet, dans l'histoire naturelle de l'HTP, les premiers symptômes, bien que largement aspécifiques, surviennent à l'exercice et c'est seulement lorsque l'atteinte vasculaire pulmonaire est déjà prononcée que la PAPm dépasse le seuil de 25 mmHg (Fig 18). Cette hypothèse est soutenue par des données

physiologiques rapportant l'absence de développement d'une HTP après pneumectomie chez le sujet sain, attestant la nécessité d'une atteinte vasculaire pulmonaire majeure afin d'entraîner une élévation des pressions artérielles pulmonaires au repos au-delà du seuil considéré jusqu'ici comme pathologique [64].

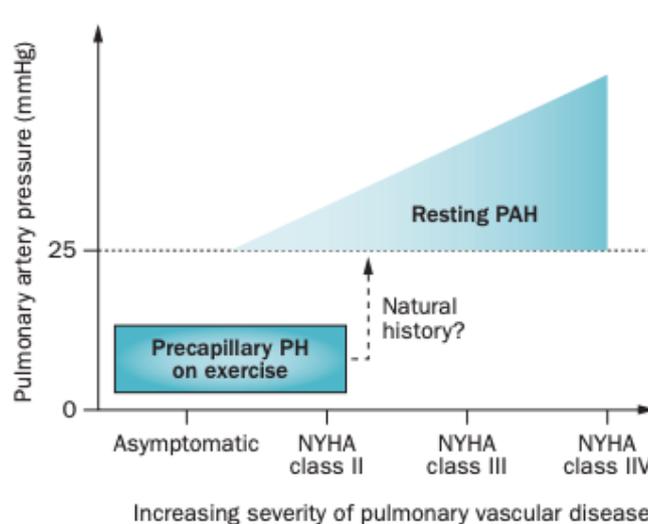


Figure 18 : Relation entre l'élévation des pressions artérielles pulmonaires et la sévérité de l'atteinte vasculaire pulmonaire, d'après Lau [63]

Une hypothèse pouvant expliquer l'absence d'impact de l'exposition à la fumée de cigarette sur l'hémodynamique pulmonaire dans notre étude est que l'endothélium pulmonaire présente une dysfonction sévère chez nos patients en raison de l'HTP avancée. Ainsi l'endothélium lésé peut ne pas avoir été sensible à l'exposition à la fumée de cigarette. L'atteinte vasculaire pulmonaire induite par l'exposition à la fumée de cigarette a été largement décrite chez l'animal ou chez le sujet non atteint d'HTP [49]. Barbera et al. ont montré une diminution de l'expression de la NOS endothéliale dans les artères pulmonaires de patients exposés à la fumée de cigarette par rapport à des patients non exposés, à l'origine d'une altération de la régulation du tonus vasomoteur de l'endothélium vasculaire pulmonaire [60]. Dans un travail expérimental de 1998, les auteurs mettent en évidence la présence d'une dysfonction endothéliale à type de trouble de la régulation du tonus vasomoteur avec un épaissement de l'intima des petites artères pulmonaires dans les tissus de patients tabagiques [65]. Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'intéresse à l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette sur l'endothélium pulmonaire des patients atteints d'HTAP.

Dans notre étude, l'absence de différence significative entre nos deux groupes de patients suggère que la dysfonction endothéliale pulmonaire ne semble pas être plus évoluée dans le groupe de patients exposés à la fumée de cigarette que dans le groupe « non-exposés ». Ainsi, la réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP ou de l'HTP-TEC, agissant directement sur cette dysfonction endothéliale pulmonaire, ne semble pas différer entre les patients exposés à la fumée de cigarette et les patients non exposés, en termes de fonction respiratoire, de biologie et d'hémodynamique de repos et à l'exercice. La dysfonction endothéliale présente dans l'HTAP fait intervenir plusieurs mécanismes complémentaires dont la lésion principale est la dysrégulation du tonus vasomoteur, sur laquelle agissent les traitements spécifiques. Cependant, il est important de pas méconnaître les autres aspects de la dysfonction endothéliale, à type d'altération de l'hémostase au niveau des capillaires pulmonaires entraînant un état d'hypercoagulabilité. Le rôle de l'inflammation locale a également été mis en évidence, certains auteurs soulignant la présence accrue de cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages) au sein des lésions plexiformes [66] ainsi que des concentrations élevées de protéines de l'inflammation de type interleukine-1 et interleukine-6 chez les patients atteints d'HTAP [67]. La sévérité de la dysfonction endothéliale d'une part, et la complexité des mécanismes à l'origine de celle-ci d'autre part, permettent d'expliquer l'absence de différence de réponse aux traitements spécifiques entre nos deux groupes de patients.

L'évolution prochaine de la définition de l'HTP précapillaire, qui devrait abaisser le seuil de la PAPm de 25 à 20 mmHg en association avec une PAPo \leq 15 mmHg ainsi que des RVP \geq 3 UW pourrait permettre d'identifier des patients avec une atteinte pulmonaire vasculaire plus modérée que ceux inclus dans notre étude [2]. Ainsi, des travaux complémentaires seront nécessaires pour étudier l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette sur l'endothélium pulmonaire de patients atteints d'HTP à un stade plus précoce que ceux de notre étude.

Notre étude, monocentrique, s'intéresse aux données hémodynamiques de 109 patients atteints d'HTP du groupe 1 ou du groupe 4. Nous n'avons pas réussi à montrer de différence entre les deux groupes de patients probablement en raison d'un effectif limité. En effet, il pourrait être intéressant d'étudier de plus grands effectifs tels que les patients inclus dans le registre français afin d'augmenter la puissance de notre étude.

Même si notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de réponse au traitement spécifique, il semble indispensable de s'obstiner à parvenir à un sevrage tabagique complet et définitif chez nos patients atteints d'HTP en raison des multiples comorbidités, notamment respiratoires et cardiovasculaires liées au tabac.

4.3 Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites qui doivent être prises en compte lors de son interprétation. La principale limite est liée au caractère rétrospectif et monocentrique de notre recueil de données. Les effectifs utilisés lors de cette étude restent peu importants. Étant donné que nous n'avons pas évalué la puissance dans notre étude, il est possible que sur un effectif plus important, une différence apparaisse.

L'épreuve d'effort réalisée pendant le cathétérisme cardiaque droit était en moyenne de 20,3 watts avec un maximum de 50 watts mais 23 patients (21,1%) ont réalisé l'épreuve d'effort avec une puissance inférieure à 15 watts dont 16 (14,7%) avec le pédalier à vide. Cette faible puissance générée lors de l'épreuve d'exercice nous a conduit à exclure de l'analyse 2 patients qui n'ont pas amélioré leur index cardiaque à l'exercice et qui présentaient une pente de la courbe « PAPm-Ic » négative. L'épreuve d'effort était adaptée aux capacités individuelles de chaque patient et optimisée par la réalisation d'une séance de préparation au cathétérisme cardiaque droit, permettant de fixer avec précision la charge de travail, propre à chaque patient et ainsi d'obtenir un exercice physique suffisant pour permettre une augmentation du débit cardiaque. Il était en effet impossible de standardiser la puissance de l'épreuve d'effort étant donné la grande variabilité dans la sévérité de nos patients. De plus, il n'existe pas de recommandations sur la réalisation d'une épreuve d'effort pendant le cathétérisme cardiaque droit.

L'épreuve d'effort a été systématiquement réalisée en décubitus dorsal pour des raisons pratiques et de sécurité des patients, qui implique des groupes musculaires différents de ceux mis à contribution lors d'une épreuve d'effort habituelle, ainsi que des modifications de la répartition du débit sanguin pulmonaire. Dans le poumon humain en position debout, le débit sanguin décroît de la base vers le sommet, jusqu'à obtenir de très faibles valeurs à l'apex. Cette distribution se modifie lors d'un effort en décubitus

dorsal comme chez nos patients : le débit sanguin augmente alors à l'apex mais celui de la base reste pratiquement le même, rendant alors la distribution uniforme [29]. Une étude de 2018, précisait l'importance de la position lors des mesures hémodynamiques : les mesures de PAPm et de PAPO étaient significativement plus hautes lors des mesures en décubitus dorsal par rapport aux mesures effectuées en position debout alors qu'il n'y avait pas de différence concernant le gradient transpulmonaire, les RVP, et surtout la pente de la relation « PAPm-Ic » [68]. Ces données nous permettent donc de préciser que la position de décubitus dorsal utilisée pour réaliser nos épreuves d'effort n'a pas eu d'impact significatif sur nos résultats.

Concernant l'utilisation des courbes de relation « PAPm-Ic », celles-ci sont soumises à certaines conditions afin de s'assurer de leur véritable approximation des propriétés résistives des petits vaisseaux pulmonaire. Il est nécessaire de s'assurer de la linéarité de la relation « PAPm-Ic ». Pour cela, il est habituel de réaliser des mesures de pressions à au moins 3 points (idéalement 4 ou 5) de débits différents (Fig 7A). Notre étude permettait d'établir cette relation à partir de 2 points seulement (repos et exercice maximal) et nous ne pouvions donc pas affirmer avec précision cette linéarité. Chez le sujet sain, l'extrapolation de la courbe à un débit nul définit la pression d'ouverture, qui se rapproche de la pression de l'oreillette gauche en décubitus dorsal. Chez le patient atteint d'HTP, la pente et l'ordonnée à l'origine en sont modifiées, pouvant mener à des mesures erronées des propriétés résistives de la vascularisation pulmonaire [30].

La population étudiée dans notre travail est largement hétérogène, regroupant des patients atteints d'HTAPi, d'HTAP associées à des connectivites, d'hypertension porto-pulmonaire et également d'HTP-TEC, or l'utilisation des courbes de la relation « PAPm-Ic » n'a été validée que pour des patients atteints d'HTAPi [31]. Ainsi, il a pu exister des limitations fonctionnelles respiratoires liées à des atteintes non hémodynamiques telles que l'ascite présente dans les hypertensions porto-pulmonaires.

Une étude plus large, basée sur les données du registre français, offrant un recueil de patients d'origine multicentrique et en nombre plus important, permettrait de s'affranchir de ces limites et de proposer des résultats dont l'interprétation serait plus représentative de la réalité physiopathologique.

PARTIE III : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes d'évolution hémodynamique à l'exercice, entre un groupe de patients « exposés à la fumée de cigarette » et un groupe de patients « non-exposés », sous traitement spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC. La dysfonction endothéliale multifactorielle induite par l'HTP touchant les petites artères pulmonaires ne semble pas être sensible à l'action endothéliale pulmonaire délétère de l'exposition à la fumée de cigarette. Selon les résultats de notre étude, il ne paraît donc pas licite de proposer un traitement spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC différent chez les patients exposés à la fumée de cigarette.

Cependant, il serait intéressant d'étudier une plus large population de patients atteints d'HTP à un stade plus précoce de la vasculopathie pulmonaire, afin de détecter d'éventuelles anomalies hémodynamiques liées à l'exposition à la fumée de cigarette sur l'endothélium vasculaire pulmonaire. La nouvelle définition de l'HTP qui pourrait rentrer en vigueur en 2019 permettrait ainsi d'étudier ces patients présentant une PAPm relativement basse (*i.e* 21-24mmHg), sous traitement spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2016;69:177. doi:10.1016/j.rec.2016.01.002.
- [2] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
- [3] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94. doi:10.1183/09031936.00145608.
- [4] Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016;133:1240–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.
- [5] Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509–16. doi:10.1164/rccm.201706-1215OC.
- [6] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609–16. doi:10.1056/NEJM199608293350901.
- [7] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
- [8] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
- [9] Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2008;118:2372–9. doi:10.1172/JCI33452.
- [10] Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533–47.
- [11] Guignabert C, Dorfmüller P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:551–9. doi:10.1055/s-0033-1356496.

- [12] Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43:629–34. doi:10.1165/rcmb.2009-0389TR.
- [13] Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3–9. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.009.
- [14] Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, Dib H, Perros F, Humbert M, et al. The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44:31–8. doi:10.1007/s12016-011-8265-z.
- [15] Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart Br Card Soc* 2008;94:1510–5. doi:10.1136/hrt.2007.132779.
- [16] Chemla D, Berthelot E, Assayag P, Attal P, Hervé P. Physiopathologie hémodynamique du ventricule droit. *Rev Mal Respir* 2018;35:1050–62. doi:10.1016/j.rmr.2017.10.667.
- [17] Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289–308.
- [18] Lamia B. Les interactions cœur-poumons. *Rev Mal Respir* 2018;35:1002–4. doi:10.1016/j.rmr.2018.11.005.
- [19] Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1985;27:160–71.
- [20] Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev* 2013;22:244–50. doi:10.1183/09059180.00003313.
- [21] Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jaïs X, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008;31:343–8. doi:10.1183/09031936.00104807.
- [22] Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* 1991;17:997–1009.
- [23] Schiess R, Senn O, Fischler M, Huber LC, Vatandaslar S, Speich R, et al. Tobacco smoke: A risk factor for pulmonary arterial hypertension?: a case-control study. *Chest* 2010;138:1086–92. doi:10.1378/chest.09-2962.
- [24] 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* 2017;50. doi:10.1183/13993003.00889-2017.

- [25] Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111–7. doi:10.1056/NEJM199701093360207.
- [26] Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808–17. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.597.
- [27] Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:286–95. doi:10.1016/j.jcmg.2008.08.007.
- [28] Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–52. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.061.
- [29] La Physiologie Respiratoire - John B. West. *AJAR Paris - IDF* 2014. <http://www.ajar-online.fr/la-physiologie-respiratoire-john-b-west>.
- [30] Provencher S, Chemla D, Hervé P. [Resting and exercise hemodynamics in pulmonary arterial hypertension]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2011;40 Suppl 1:1S28-38. doi:10.1016/S0755-4982(11)70005-7.
- [31] Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8. doi:10.1183/09031936.00009008.
- [32] Hassoun PM. Drumming up prognostic significance in a heartbeat in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:354–5. doi:10.1164/rccm.201112-2178ED.
- [33] Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8. doi:10.1183/09031936.00009008.
- [34] Humbert M, Lau EMT, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189–208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
- [35] Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H985-1002. doi:10.1152/ajpheart.00292.2006.
- [36] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
- [37] Aird WC. Endothelial Cell Heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2. doi:10.1101/cshperspect.a006429.

- [38] Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159–65. doi:10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.
- [39] Ranchoux B, Harvey LD, Ayon RJ, Babicheva A, Bonnet S, Chan SY, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2018;8:2045893217752912. doi:10.1177/2045893217752912.
- [40] Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663–5.
- [41] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–9. doi:10.1056/NEJM199306173282402.
- [42] Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, et al. New Molecular Targets of Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension: Importance of Endothelial Communication. *CHEST* 2015;147:529–37. doi:10.1378/chest.14-0862.
- [43] Bull TM, Golpon H, Hebbel RP, Solovey A, Cool CD, Tudor RM, et al. Circulating endothelial cells in pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:698–703. doi:10.1160/TH03-04-0251.
- [44] Bakouboula B, Morel O, Faure A, Zobairi F, Jesel L, Trinh A, et al. Procoagulant membrane microparticles correlate with the severity of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:536–43. doi:10.1164/rccm.200706-8400C.
- [45] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/12/pdf/2017_12_1.pdf.
- [46] Organization WH. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. World Health Organization; 2015.
- [47] Jamal A, Phillips E, Gentzke AS, Homa DM, Babb SD, King BA, et al. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:53–9. doi:10.15585/mmwr.mm6702a1.
- [48] Keusch S, Hildenbrand FF, Bollmann T, Halank M, Held M, Kaiser R, et al. Tobacco Smoke Exposure in Pulmonary Arterial and Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2014;88:38–45. doi:10.1159/000359972.
- [49] Samanék M, Aviado DM. Cardiopulmonary effects of tobacco and related substances. 3. Pulmonary vascular effects of cigarette smoke and nicotine. *Arch Environ Health* 1966;12:717–24.

- [50] Wright JL, Farmer SG, Churg A. A neutrophil elastase inhibitor reduces cigarette smoke-induced remodelling of lung vessels. *Eur Respir J* 2003;22:77–81.
- [51] Yamato H, Sun JP, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1997;82:1644–53. doi:10.1152/jappl.1997.82.5.1644.
- [52] Ferrer E, Peinado VI, Díez M, Carrasco JL, Musri MM, Martínez A, et al. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respir Res* 2009;10:76. doi:10.1186/1465-9921-10-76.
- [53] Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011;147:293–305. doi:10.1016/j.cell.2011.08.035.
- [54] Wright JL, Tai H, Churg A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:501–9. doi:10.1165/rcmb.2004-00510C.
- [55] Sekhon HS, Wright JL, Churg A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1994;267:L557–563. doi:10.1152/ajplung.1994.267.5.L557.
- [56] Wright JL, Churg A. Short-term exposure to cigarette smoke induces endothelial dysfunction in small intrapulmonary arteries: analysis using guinea pig precision cut lung slices. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2008;104:1462–9. doi:10.1152/japplphysiol.00520.2007.
- [57] Keusch S, Hildenbrand FF, Bollmann T, Halank M, Held M, Kaiser R, et al. Tobacco Smoke Exposure in Pulmonary Arterial and Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2014;88:38–45. doi:10.1159/000359972.
- [58] Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371–85. doi:10.1183/09031936.00015608.
- [59] Kovacs G, Agustí A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1000–11. doi:10.1164/rccm.201801-0095PP.
- [60] Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:709–13. doi:10.1164/ajrccm.164.4.2101023.
- [61] Boucly A, Weatherald J, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51. doi:10.1183/13993003.00279-2018.

- [62] 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* 2006;173:1023–30. doi:10.1164/rccm.200510-16680C.
- [63] Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:143–55. doi:10.1038/nrcardio.2014.191.
- [64] Reed CE, Spinale FG, Crawford FA. Effect of pulmonary resection on right ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1992;53:578–82.
- [65] Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-913.
- [66] Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275–85.
- [67] Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628–31. doi:10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
- [68] Mizumi S, Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Inami T, Soejima K, et al. Effects of body position during cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterization. *Physiol Rep* 2018;6:e13945. doi:10.14814/phy2.13945.

ANNEXE

Annexe 1 : Accord du Comité d'Éthique du CHRU de Nancy-Brabois

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE



YM/SH

Professeur Yves MARTINET
Président

☎ 03.83.15.79.75

y.martinet@chru-nancy.fr

Mme Véronique PIERSON
Vice-Présidente

☎ 03.83.85.13.34

v.pierson@chru-nancy.fr

Mme Marie-Céline SIMON
Documentaliste

☎ 03.83.15.76.26

mc.simon@chru-nancy.fr

Mme Soraya HACHEMI
Assistant Médico Administratif

☎ 03.83.15.43.03

s.hachemi@chru-nancy.fr

Vandoeuvre-Les-Nancy,
Le 24 avril 2017

Monsieur le Pr. Ari CHAOUAT
Département de Pneumologie

HOPITAUX DE BRABOIS

Rapport concernant la sollicitation d'un avis éthique en vue de la réalisation d'une recherche :
« Hypertension Pulmonaire et Tabac : Relations Dangereuses »
avec pour chercheurs **Messieurs Ari CHAOUAT et Simon VALENTIN.**

Conformément à la procédure en vigueur au CHRU de Nancy, le projet de recherche a été soumis à la Direction de la Recherche et de l'Innovation. La recherche n'entrant pas dans le champ du Comité de Protection des Personnes, le projet a été soumis à l'avis du Comité d'Éthique du CHRU de Nancy.

Le projet de recherche a été examiné par deux lecteurs.

Dans la mesure où :

- L'intérêt scientifique de la recherche n'est pas à mettre en cause ;
- Il s'agit d'une étude rétrospective non interventionnelle n'ayant aucune incidence sur les modalités de prise en charge des patients ;
- Il n'a pas été réalisé d'exploration supplémentaire en raison de l'étude, ce qui n'a donc entraîné aucune contrainte particulière sur les patients en dehors de la prise en charge habituelle du patient ;
- L'anonymat des patients sera totalement respecté à l'issue de la recherche ;
- Les auteurs ont toute compétence dans le domaine de l'étude.

Il n'y a par conséquent aucune réserve éthique à la réalisation de ce travail tel qu'il nous a été soumis.

Professeur Yves MARTINET
Président du Comité d'Éthique

VU

NANCY, le **18 mars 2019**

Le Président de Thèse

NANCY, le **20 mars 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur François CHABOT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10649**

NANCY, le **20 mars 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : L'hypertension pulmonaire est un état hémodynamique présent dans de nombreuses affections. Dès une valeur de Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 20 mmHg, elle est un facteur de mauvais pronostic. Dans 2 groupes d'hypertension pulmonaire, l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et l'Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC), plusieurs traitements agissant sur la dysfonction de l'endothélium pulmonaire ont prouvé leur efficacité dans des essais randomisés contrôlés multicentriques. Il est établi depuis de nombreuses années que l'exposition à la fumée de cigarette provoque une dysfonction endothéliale, qui est comparable à celle observée chez les patients atteints d'HTAP, se traduisant notamment par une baisse de la synthèse de médiateurs régulant le tonus vasomoteur des artères pulmonaires. L'objectif général de ce travail était de rechercher si le tabagisme était responsable d'une moins bonne efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP et de l'HTP-TEC. L'objectif principal était d'investiguer la différence de changement hémodynamique à l'exercice sous traitement spécifique, entre le diagnostic (T0) et la première visite de réévaluation comprenant un cathétérisme cardiaque droit (T1) entre les patients exposés ou non à la fumée de cigarette.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Entre janvier 2002 et décembre 2018, nous avons recueilli le statut tabagique des patients incidents atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC sous traitement spécifique, ayant réalisé une épreuve d'effort à T0 et à T1 au CHRU de Nancy-Brabois.

RÉSULTATS : 109 patients ont été inclus dans l'étude, 45 dans le groupe non exposé et 64 dans le groupe exposé à la fumée de cigarette. T1 a eu lieu en moyenne 5 mois après T0. La différence de PAPm isodébit à l'exercice entre T0 et T1 dans le groupe « exposés » était de $19,0 \pm 15,4$ mmHg versus $21,3 \pm 16,6$ mmHg dans le groupe non exposé à la fumée de cigarette ($p=0,59$). La médiane de survie dans le groupe exposés à la fumée de cigarette était de 83 mois alors que dans le groupe non-exposés, la médiane de survie était de 100 mois ($p= 0,099$).

DISCUSSION : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes d'évolution hémodynamique à l'exercice, entre un groupe « exposés à la fumée de cigarette » et un groupe non exposé, sous traitement spécifique de l'HTAP ou de l'HTP-TEC. L'action endothéliale délétère de l'exposition à la fumée de cigarette ne semble pas avoir d'impact sur la réponse au traitement spécifique de l'HTAP et de l'HTP-TEC.

TITRE EN ANGLAIS : Pulmonary hypertension and tobacco smoke exposure: hemodynamic data during exercise of patients under specific treatment

THÈSE : Médecine Spécialisée, Année 2019

MOTS-CLÉS : Hypertension pulmonaire, tabagisme, hémodynamique, exercice, dysfonction endothéliale

INTITULÉ ET ADRESSE :

Université De Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
