



**HAL**  
open science

**Les vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique: effets du Captopril associé à l'oxygénothérapie, au repos et à l'effort, sur l'hypertension artérielle pulmonaire des bronchiteux chroniques**

Christophe Pison

► **To cite this version:**

Christophe Pison. Les vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique: effets du Captopril associé à l'oxygénothérapie, au repos et à l'effort, sur l'hypertension artérielle pulmonaire des bronchiteux chroniques. Médecine humaine et pathologie. 1986. dumas-01245696

**HAL Id: dumas-01245696**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245696v1>**

Submitted on 21 Dec 2015

**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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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/juridique/droit-auteur>

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



Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNÉE 1986

N° D'ORDRE :

5036

LES VASODILATATEURS DANS LE TRAITEMENT DE  
L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE HYPOXIQUE  
EFFETS DU CAPTOPRIL ASSOCIÉ A L'OXYGÉNOTHÉRAPIE,  
AU REPOS ET A L'EFFORT, SUR L'HYPERTENSION  
ARTÉRIELLE PULMONAIRE DES BRONCHITEUX CHRONIQUES

---

**THÈSE**

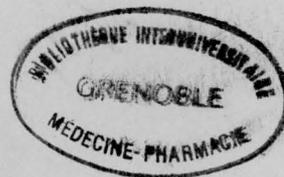
présentée à  
L'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE  
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE - DIPLOME D'ETAT

par

**Monsieur Christophe PISON**

né le 9 août 1955  
à Nice (06)



cette thèse sera soutenue publiquement le 28 février 1986  
devant

M. le Professeur

B. PARAMELLE, Président du Jury

et

MM. les Professeurs

M. GUIGNIER

C. BRAMBILLA

MM. les Docteurs

F. DUBOIS

J.E. WOLF

P. LEVY

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE ET PHARMACIE

Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNÉE 1986

N° D'ORDRE :

**LES VASODILATATEURS DANS LE TRAITEMENT DE  
L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE HYPOXIQUE  
EFFETS DU CAPTOPRIL ASSOCIÉ A L'OXYGÉNOTHÉRAPIE,  
AU REPOS ET A L'EFFORT, SUR L'HYPERTENSION  
ARTÉRIELLE PULMONAIRE DES BRONCHITEUX CHRONIQUES**

---

**THÈSE**

présentée à  
L'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE  
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE - DIPLOME D'ETAT

par

**Monsieur Christophe PISON**

né le 9 août 1955  
à Nice (06)



cette thèse sera soutenue publiquement le 28 février 1986  
devant

M. le Professeur

B. PARAMELLE, Président du Jury

et

MM. les Professeurs

M. GUIGNIER

C. BRAMBILLA

MM. les Docteurs

F. DUBOIS

J.E. WOLF

P. LEVY

DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE : Professeur SARRAZIN

MEDECINE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE ET lère CLASSE.

MM. AMBLARD	Pierre	CLINIQUE DE DERMATOLOGIE
AMBROISE-THOMAS	Pierre	PARASITOLOGIE
BEAUDOING	André	CLINIQUE DE PEDIATRIE ET PUERICULTURE
BEZES	Henri	CLINIQUE CHIRURGICALE ET TRAUMATOLOGIQUE
BONNET	Jean-Louis	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
BOUCHET	Yves	ANATOMIE
		CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE
BUTEL	Jean	ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE
CHAMPETIER	Jean	ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE ET APPLIQUEE
CHARACHON	Robert	CLINIQUE O.R.L.
COUDERC	Pierre	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DELORMAS	Pierre	PNEUMOTHYSIOLOGIE
DENIS	Bernard	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE
GAVEND	Michel	PHARMACOLOGIE
GEINDRE	Michel	RADIOLOGIE
HOLLARD	Daniel	CLINIQUE HEMATOLOGIQUE
LATREILLE	René	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LE NOC	Pierre	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MALINAS	Yves	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
MALLION	Jean-Michel	MEDECINE DU TRAVAIL
MICOUD	Max	CLINIQUE MEDICALE ET DES MALADIES INFECTIEUSES
MOURIQUAND	Claude	HISTOLOGIE
PARAMELLE	Bernard	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE
PERRET	Jean	CLINIQUE DE NEUROLOGIE
RACHAIL	Michel	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
DE ROUGEMONT	Jacques	NEUROCHIRURGIE
SARRAZIN	Roger	CLINIQUE CHIRURGICALE
STIEGLITZ	Paul	ANESTHESIOLOGIE
TANCHE	Maurice	PHYSIOLOGIE
VERAIN	André	BIOPHYSIQUE
VIGNAIS	Pierre	BIOCHIMIE

PROFESSEURS 2ème CLASSE

MM. BACHELOT	Yvan	ENDOCRINOLOGIE
BARGE	Michel	NEUROCHIRURGIE
BENABID	Alim, Louis	BIOPHYSIQUE
BENSA	Jean-Claude	IMMUNOLOGIE
BERNARD	Pierre	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
BOST	Michel	PEDIATRIE
BOUCHARLAT	Jacques	PSYCHIATRIE ADULTES
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE
CHAMBAZ	Edmond	BIOCHIMIE
COLOMB	Maurice	IMMUNOLOGIE
COMET	Michel	BIOPHYSIQUE
CONTAMIN	Charles	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
CORDONNIER	Daniel	NEPHROLOGIE
COULOMB	Max	RADIOLOGIE
CROUZET	Guy	RADIOLOGIE
DEBRUJ	Jean-Luc	MEDECINE INTERNE ET TOXICOLOGIE
DEMONGEOT	Jacques	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE
DYON	Jean-François	CHIRURGIE INFANTILE
MME ETERRADOSSI	Jacqueline	PHYSIOLOGIE
MM. FAURE	Claude	ANATOMIE ET ORGANOGENESE
FAURE	Gilbert	UROLOGIE
FOURNET	Jacques	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
FRANCO	Alain	MEDECINE INTERNE
GIRARDET	Pierre	ANESTHESIOLOGIE
GUIDICELLI	Henri	CHIRURGIE GENERALE ET VASCULAIRE
GUIGNIER	Michel	THERAPEUTIQUE ET REANIMATION MEDICALE
HADJIAN	Arthur	BIOCHIMIE
HOSTEIN	Jean	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
HUGONOT	Robert	MEDECINE INTERNE
JALBERT	Pierre	HISTOLOGIE - CYTOGENETIQUE
JUNIEN-LAVILLAULOY	Claude	O.R.L.
KOLODIE	Lucien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE GENERALE
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

MM. MAGNIN	Robert	HYGIENE
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE
MOUILLON	Michel	OPHTALMOLOGIE
PELLAT	Jacques	NEUROLOGIE
PHELIP	Xavier	RHUMATOLOGIE
RACINET	Claude	GYNECOLOGIE
RAMBAUD	Pierre	PEDIATRIE
RAPHAEL	Bernard	STOMATOLOGIE
SCHAERER	René	CANCEROLOGIE
SEIGNEURIN	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
SELE	Bernard	CYTOGENETIQUE
SOTTO	Jean-Jacques	HEMATOLOGIE
STOEBNER	Pierre	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
VROUSOS	Constantin	RADIOTHERAPIE

A la mémoire de mon Père, disparu accidentellement  
le 16 février 1986.

Puisse-je partager ses qualités d'homme de caractère  
et de cœur.

A ma Mère.

A la mémoire de Jean MADINIER,  
Interne des Hôpitaux de LYON - Pneumo-Phtisiologue à VENCE,

A Anne-Marie, Alexis, Cyrille et Stéphane,

A mes Amis et Maîtres d'Internat.

A notre Président de Thèse et Maître,

Monsieur le Professeur B.PARAMELLE,

Il fut notre Maître d'Externat et d'Internat.  
Nous lui sommes particulièrement reconnaissant  
pour ce qu'il nous a appris  
et pour l'intérêt qu'il manifeste à ses élèves.

Aux membres de notre Jury.

Monsieur le Professeur M. GUIGNIER.

Il fut notre Maître d'Internat en Réanimation Médicale  
et aux Urgences Médicales.

Il nous a fait partager son goût pour la médecine interne d'urgence.  
Nous lui sommes très reconnaissant pour cet apprentissage.

Monsieur le Professeur C. BRAMBILLA.

Nous apprécions beaucoup son dynamisme et sa curiosité.  
Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger.

Monsieur le Docteur F. DUBOIS.

Il a guidé nos premiers pas en statistique et en micro-informatique.  
Nous avons apprécié sa disponibilité et bénéficié  
de sa grande culture.

Monsieur le Docteur J.E. WOLF.

Sans son aide active et une disponibilité parfaite,  
ce travail n'aurait pu être réalisé.  
Nous le remercions tout particulièrement.

Monsieur le Docteur P. LEVY.

Son aide et ses conseils nous ont été très précieux  
pour réaliser ce travail  
et nous le remercions vivement.

Mes remerciements s'adressent :

- à l'équipe infirmière du Pavillon D II ;

- aux infirmières et infirmier du Laboratoire d'Hémodynamique du Service de Cardiologie ;

- à Monsieur le Docteur D. FAGRET qui a réalisé les fractions d'éjections ventriculaires gauches et à Madame le Docteur DE MARINI qui a mis au point le dosage radioimmunologique d'Angiotensine II.

LES VASODILATATEURS DANS LE TRAITEMENT DE  
L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE HYPOXIQUE

EFFETS DU CAPTOPRIL ASSOCIE A L'OXYGENOTHERAPIE, AU REPOS ET A L'EFFORT,  
SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE DES BRONCHITEUX CHRONIQUES

ABREVIATIONS UTILISEES

---

BPCO	: bronchopneumopathie chronique obstructive
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
% th	: pourcentage d'une variable, rapporté à sa valeur théorique
CV	: capacité vitale (l)
VEMS	: volume expiratoire maximal par seconde (l/s)
VR	: volume résiduel (l)
CT	: capacité totale (l)
CRF	: capacité résiduelle fonctionnelle (l)
Pa	: pression partielle d'un gaz dans le sang artériel
P $\bar{v}$	: pression partielle d'un gaz dans le sang veineux mêlé
PA	: pression partielle d'un gaz dans l'air alvéolaire
SO <sub>2</sub>	: saturation de l'hémoglobine
PO <sub>2</sub>	: pression partielle d'oxygène (kPa)
PCO <sub>2</sub>	: pression partielle de gaz carbonique (kPa)
Hb	: hémoglobine
CaO <sub>2</sub>	: contenu artériel en oxygène (ml/100 ml)
TO <sub>2</sub>	: transport d'oxygène (CaO <sub>2</sub> x IC x 10) (ml/mn/m <sup>2</sup> )
COD	: coefficient d'oxygène délivré (CaO <sub>2</sub> /CaO <sub>2</sub> -C $\bar{v}$ O <sub>2</sub> )
$\overline{POD}$	: pression auriculaire droite moyenne (mm Hg)
$\overline{PVD}$ téléd	: pression ventriculaire droite télédiastolique (mm Hg)
$\overline{PAP}$	: pression artérielle pulmonaire moyenne (mm Hg)
PAPs	: pression artérielle pulmonaire systolique (mm Hg)
PAPd	: pression artérielle pulmonaire diastolique (mm Hg)
PC	: pression capillaire pulmonaire moyenne (mm Hg)
PMot	: pression motrice ( $\overline{PAP}$ -Pc) (mm Hg)
$\dot{Q}$	: débit cardiaque (l/mn)
IC	: index cardiaque (l/mn/m <sup>2</sup> )
RAP	: résistances artérielles pulmonaires ( $\overline{PAP}$ -PC/ $\dot{Q}$ ) (mm Hg/l/mn)
RAPT	: résistances artérielles pulmonaires totales ( $\overline{PAP}$ / $\dot{Q}$ ) (mm Hg/l/mn)
ECAT	: enzyme de conversion de l'angiotensine I
ARP	: activité rénine plasmatique
AT II	: angiotensine II
R	: au repos en air ambiant
RO	: au repos avec oxygénothérapie à faible débit
ROC	: au repos avec oxygénothérapie à faible débit et captopril
E	: à l'effort

PLAN

---

---

ABREVIATIONS UTILISEES

INTRODUCTION

I - L'HTAP DU BRONCHITEUX CHRONIQUE EST-ELLE UN FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

II - LES FACTEURS RESPONSABLES DE L'HTAP DU BRONCHITEUX CHRONIQUE

II.1. LES CAUSES ANATOMIQUES  
II.2. LES CAUSES FONCTIONNELLES

III - POURQUOI PROPOSER DES TRAITEMENTS VASODILATATEURS DANS L'HTAP HYPOXIQUE ?

IV - LE CAPTOPRIL A ETE RETENU POUR CE TRAVAIL

PATIENTS ET METHODES

I - PATIENTS

II - METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

A - DISCUSSION DE NOS RESULTATS

I - AU REPOS

I.1. AU REPOS A L'AIR AMBIANT  
I.2. AU REPOS AVEC OXYGENOTHERAPIE  
I.3. EFFETS DU CAPTOPRIL AU REPOS ASSOCIE A L'OXYGENOTHERAPIE  
A J 0 ET APRES HUIT SEMAINES DE TRAITEMENT

## II - A L'EFFORT

II.1. A L'EFFORT AVEC OXYGENOTHERAPIE

II.2. A L'EFFORT AVEC OXYGENOTHERAPIE ET CAPTOPRIL A J 0 ET APRES HUIT SEMAINES DE TRAITEMENT

## B - LES TRAITEMENTS VASODILATATEURS DANS L'HTAP DES BPCO

### I - LES VASODILATATEURS UTILISES

I.1. LES DERIVES NITRES

I.2. LE NITROPRUSSIATE

I.3. LA PHENTOLAMINE

I.4. L'HYDRALAZINE

I.5. LA THEOPHYLLINE

I.6. LES SYMPATHOMIMETIQUES

I.7. LES CALCIUM-ANTAGONISTES

I.8. LES ECOSANOÏDES

### II - INTERPRETATION DES EFFETS DES VASODILATATEURS DANS L'HTAP HYPOXIQUE ET PRECAUTIONS DANS LEUR UTILISATION

II.1. INTERPRETATION DES EFFETS DES VASODILATATEURS

II.2. PRECAUTIONS DANS L'UTILISATION DES VASODILATATEURS

### III - LES VASODILATATEURS ONT-ILS UNE PLACE DANS LE TRAITEMENT DE L'HTAP HYPOXIQUE PAR BPCO ?

III.1 AU COURS DES DECOMPENSATIONS AIGUES

III.2. L'UTILISATION DES VASODILATATEURS DANS L'HTAP PAR BPCO EN ETAT STABLE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

---

Ce travail répond à deux objectifs :

- rapporter les résultats d'une étude prospective concernant les effets du captopril au repos et à l'effort après administration en aigu et après huit semaines de traitements sur l'HTAP des bronchiteux chroniques traités par oxygénothérapie à domicile ;
- préciser la place éventuelle des vasodilatateurs dans le traitement de l'HTAP hypoxique des BPCO tant en état stable qu'au cours des poussées d'insuffisance respiratoire.

Nous nous permettrons de rappeler la valeur pronostique et les mécanismes de l'HTAP du bronchiteux chronique, insuffisant respiratoire, afin de préciser les bases physiopathologiques de notre étude avec le captopril et des traitements vasodilatateurs proposés dans l'HTAP hypoxique.

## I - L'HTAP DU BRONCHITEUX CHRONIQUE EST-ELLE UN FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

---

Chez le bronchiteux chronique, insuffisant respiratoire chronique, l'existence d'une HTAP correspond à un stade avancé de la maladie pulmonaire (135, 136). L'HTAP constitue pour la plupart des auteurs un critère de mauvais pronostic (71, 86, 87, 107, 134), à l'exception d'une étude récente (52). Ces études pronostiques concernent des patients ne recevant pas d'oxygénothérapie au long cours. En fait, l'ensemble de ces études pronostiques soulignent la corrélation entre  $\text{PaO}_2$  et PAP (135, 136), montrant que l'HTAP est plus un témoin de la maladie qu'un facteur pronostique indépendant.

II - LES FACTEURS RESPONSABLES DE L'HTAP CHEZ LE BRONCHITEUX CHRONIQUE SONT MULTIPLES (figure 1).

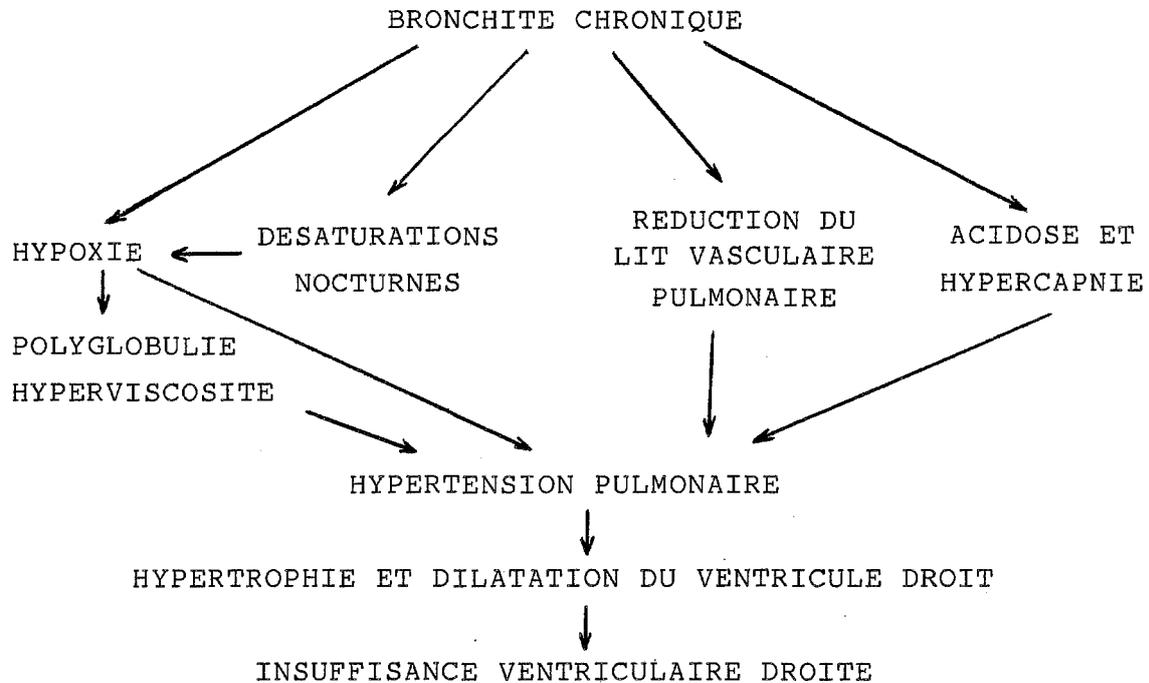


figure 1 : Séquence des évènements participant au développement de l'HTAP et du coeur pulmonaire chronique chez le bronchiteux chronique.

L'élévation des résistances artérielles pulmonaires (RAP) est responsable de l'HTAP (137) puisque en général, ni le débit cardiaque, ni la pression capillaire ne sont modifiés(137) de façon significative au repos en état stable. L'élévation des RAP tient à des causes anatomiques et à des causes fonctionnelles (figure 2).

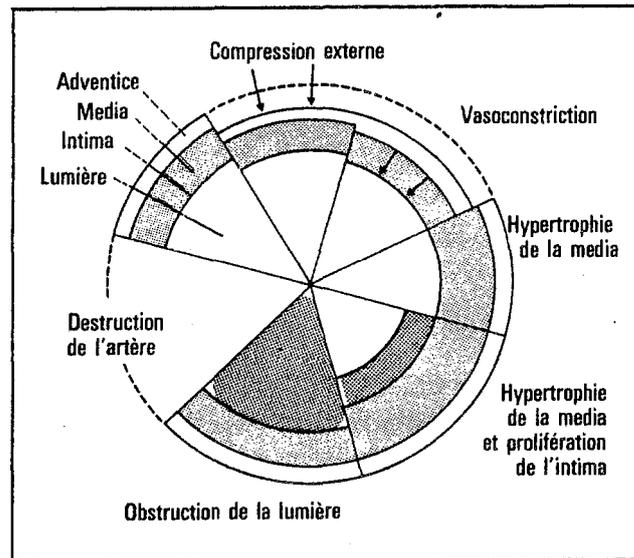


figure 2 : Anomalies anatomiques et fonctionnelles des artérioles pulmonaires dans l' HTAP hypoxique d'après TARTULIER (126).

II.1-Les causes anatomiques : Il faut une amputation considérable du lit vasculaire pulmonaire de l'ordre de 70 à 80 % pour créer une hypertension pulmonaire de repos. Cette condition n'est pas rencontrée dans la bronchite chronique. Son rôle à l'effort est discuté (62, 91). Des accidents thrombo-emboliques peuvent contribuer à une réduction appréciable du lit vasculaire. Enfin, la vasoconstriction hypoxique des vaisseaux précapillaires peut aboutir à la longue à des lésions fixées.

II.2-Les causes fonctionnelles concernent par importance croissante :

- Les facteurs mécaniques : HARRIS (47) a montré chez le bronchiteux chronique une bonne corrélation entre les résistances aériennes et les RAP. De plus, l'hyperventilation volontaire peut majorer la PAP et les RAP par une augmentation de la pression alvéolaire. Chez

le bronchiteux chronique, il existe une augmentation importante des pressions intrathoraciques, en particulier des pressions expiratoires. Les tracés de certains de nos patients (figure 3) montrent des oscillations des pressions artérielles pulmonaires en fonction des mouvements respiratoires.

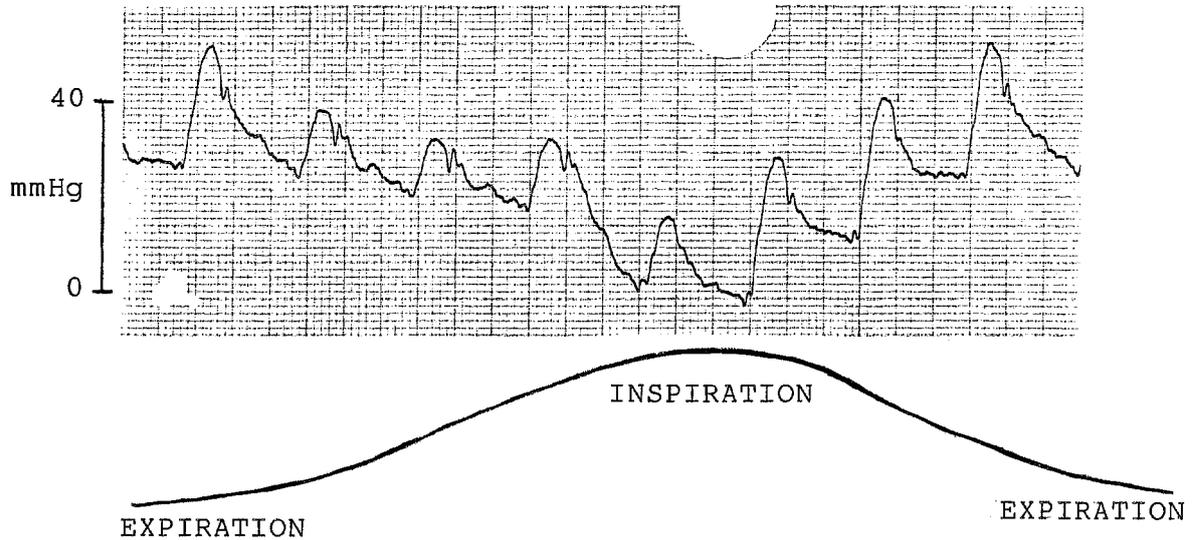


figure 3 : Influence du cycle respiratoire sur la PAP d'un bronchiteux chronique (patient n° 7).

L'hypothèse la plus séduisante est la compression des vaisseaux pulmonaires et notamment de l'artère centrale de l'acinus (36, 91).

A l'effort, il existe de bonnes corrélations entre l'amplitude des oscillations respiratoires et la PAP (133). Pratiquement, l'augmentation des pressions intrathoraciques n'est cependant pas capable de majorer considérablement les RAP. Ce facteur n'a pas l'importance du stimulus hypoxique.

- L'hyperviscosité et l'hypervolémie. La corrélation observée entre PAP et hématoците est sans doute en partie le fait de l'hypoxie qui les lie. L'hypervolémie par rapport à la capacité du lit vasculaire pulmonaire est très inconstante (108) chez le bronchiteux chronique.

- Les causes fonctionnelles sont en fait dominées par la vasoconstriction hypoxique (VCH), potentialisée par l'acidose (5), démontrée en 1946 chez le chat par VON EULER et LILJESTRAND (131). Ce mécanisme est en cause au repos et à l'effort lorsque celui-ci s'accompagne d'une désaturation artérielle. Les travaux expérimentaux de BERGOFISKY (9) ont souligné que la média musculaire des petites artères précapillaires est pratiquement imbibée d'air alvéolaire et qu'elle est sensible aux variations de la  $PAO_2$ . La vasoconstriction hypoxique du lit artériel pulmonaire est donc une propriété originale qui contraste avec l'action vasodilatatrice de l'hypoxie sur les artères systémiques. Actuellement, les mécanismes exacts de la VCH ne sont pas connus (101). L'action de l'hypoxie alvéolaire ou du sang veineux mêlé (7, 50) sur les cellules musculaires lisses de l'artériole pourrait être (10, 34, 35, 101) ;

- soit directe, en modifiant la perméabilité membranaire au calcium et au potassium, et donc les propriétés des protéines contractiles;

- soit indirecte, en libérant localement des substances vasoactives à proximité des muscles lisses artériels. Ces substances seraient relâchées par des cellules pulmonaires telles que les cellules endothéliales artérielles, les mastocytes périvasculaires (2). On peut émettre l'hypothèse (101) que le tonus artériel pulmonaire régional serait sous la dépendance d'un équilibre entre deux agents, l'un vasodilatateur, l'autre vasoconstricteur (figure 4). L'hypoxie alvéolaire déséquilibrerait ce système, soit par diminution de la production ou du relargage d'un agent vasodilatateur, soit par modification de la balance entre un agent vasodilatateur et un agent vasoconstricteur. Les candidats actuels (132) pour ce rôle d'agents vasoactifs sont l'histamine, la norépinéphrine, la 5'-hydroxytryptamine, les leukotriènes et l'angiotensine II.

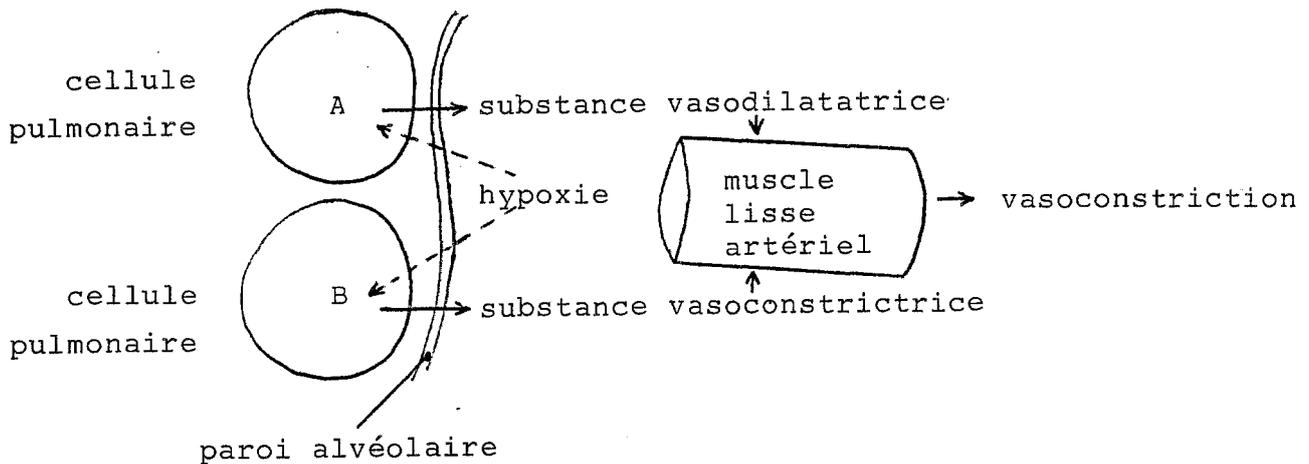


figure 4 : La vasoconstriction hypoxique d'après ROBIN (101).

Ces travaux expérimentaux ont ouvert la voie de l'étude clinique des vasodilatateurs pulmonaires, qu'il s'agisse d'oxygène ou d'agents pharmacologiques.

En résumé, l'HTAP des bronchiteux chroniques est liée essentiellement à la VCH au repos, à l'effort, lors des désaturations nocturnes. Le rôle de l'augmentation des pressions intra-thoraciques et la réduction du lit vasculaire sont plus contingents.

### III - POURQUOI PROPOSER DES TRAITEMENTS VASODILATATEURS DANS L'HTAP HYPOXIQUE ?

---

Compte tenu du rôle de l'hypoxie dans l'HTAP des bronchiteux chroniques, l'oxygénothérapie au long cours a été proposée. Les premiers résultats de l'oxygénothérapie concernant tant des durées d'observations courtes (inférieures ou égales à 6 semaines) (1, 39, 60, 120) que plus longues (supérieures à 6 mois) (30, 38, 59, 92, 93, 121) ont paru si prometteurs que d'autres approches thérapeutiques

ont été négligées et notamment celles offertes par les médicaments vasoactifs.

Aujourd'hui, les espoirs qu'avait suscités l'oxygénothérapie sont tempérés par le fait que l'HTAP de ces patients ne s'améliore pas systématiquement et que le bénéfice obtenu se résume à un ralentissement, voire dans les cas favorables à une absence de progression (61, 95, 123).

Par ailleurs, les résultats du "Nocturnal Oxygen Therapy Trial" (84) ont montré que le bénéfice de l'oxygénothérapie continue était limité aux patients dont les résistances vasculaires pulmonaires étaient peu augmentées. Ces observations laissent penser qu'en plus de la PAP et des RAP, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic de ces malades. Des études récentes effectuées chez le bronchiteux chronique pour analyser les effets de l'inhalation de mélanges hyperoxiques sur le transport de l'oxygène ( $TO_2$ ) et l'hémodynamique ont amené à une meilleure compréhension de ces facteurs. Ainsi, l'inhalation d'oxygène à faible concentration n'entraîne pas nécessairement une élévation du  $TO_2$  malgré l'amélioration obtenue sur le contenu artériel (24, 52, 127). L'analyse des résultats montre que certains malades répondent à l'oxygène en réduisant leur débit cardiaque de telle manière que le  $TO_2$  ne se modifie pas (24, 52). En fait, l'augmentation du débit cardiaque représente pour le bronchiteux chronique fortement hypoxémique un mécanisme de compensation essentiel ; son défaut semble bien constituer un élément de mauvais pronostic (11, 52).

Dès lors, l'administration d'agents vasodilatateurs destinés à diminuer les RAP et à maintenir ou élever le débit cardiaque peut être envisagée comme une approche logique du traitement de l'HTAP du bronchiteux chronique.

#### IV - LE CAPTOPRIL A ETE RETENU POUR CE TRAVAIL

---

C'est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (130).

Ses mécanismes d'action sont (figure 5) :

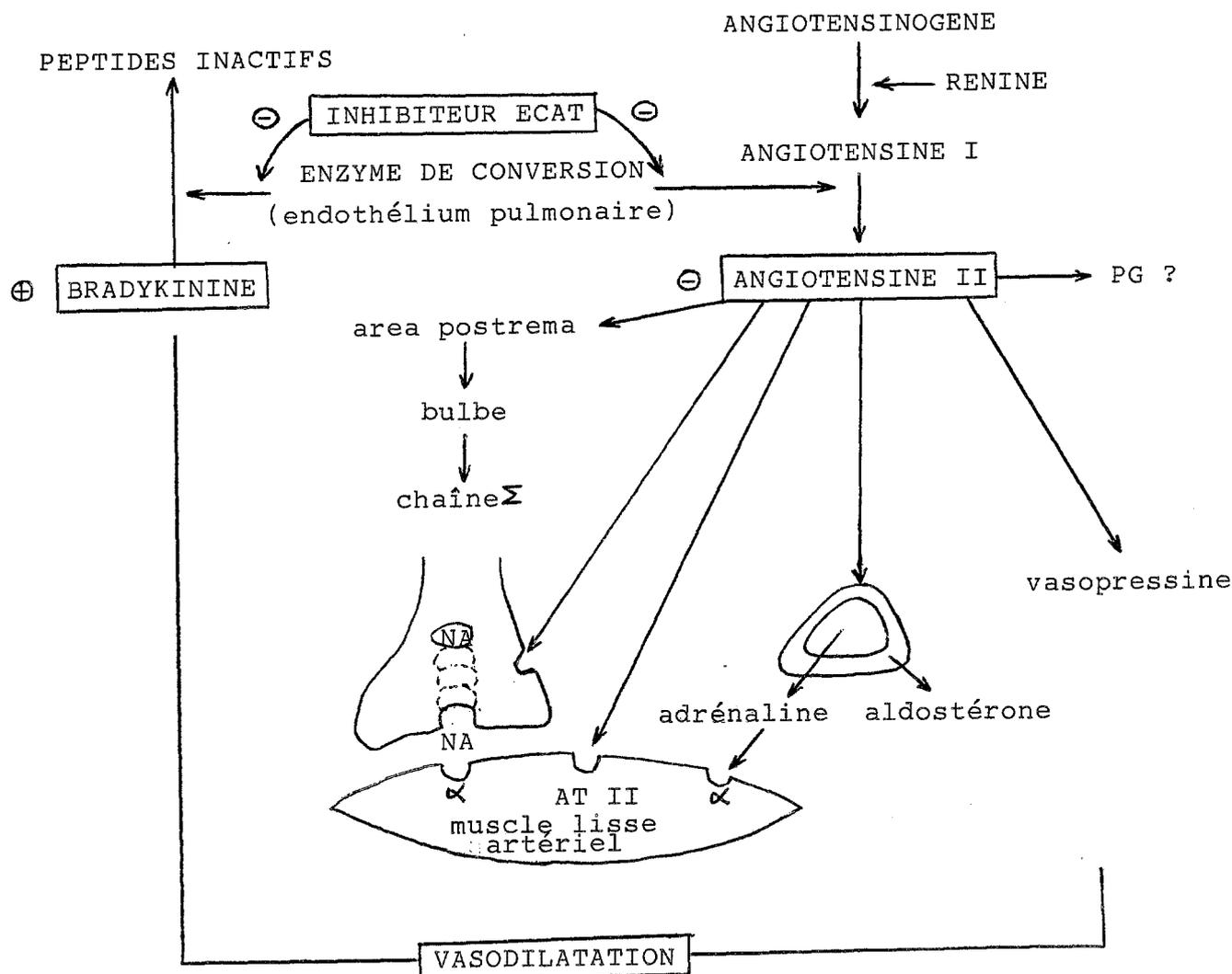


figure 5 : mécanismes d'action du Captopril.

- Une diminution du taux d'angiotensine II (AT II) circulant. L'AT II a pour effets principaux (100) d'augmenter l'activité du système nerveux sympathique par un mécanisme central, d'accroître la libération périphérique de noradrénaline par un mécanisme présynaptique facilitateur, de contracter le muscle lisse vasculaire par la stimulation des récepteurs à l'AT II périphérique, de provoquer une sécrétion accrue d'adrénaline et d'aldostérone à partir des glandes surrénales, d'augmenter la libération de vasopressine. L'ensemble des actions ex-

plique que l'AT II est l'un des plus puissants vasoconstricteurs artériels systémiques et pulmonaires (18, 22, 83).

Le rôle de l'AT II comme médiateur de la V.C.H. est discuté (132). Des auteurs ont montré chez le rat (12, 140) et chez le chien (3), son rôle dans la V.C.H. A l'inverse, des travaux ont établi que lorsque la réponse pressive à l'AT II chez le rat (66), le chien (43) ou l'agneau (49) est bloquée par la saralazine, la réponse pressive à l'hypoxie demeure. PREWITT (94) a montré chez le chat que la V.C.H. n'est pas affectée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Une diminution du catabolisme de la bradykinine (130) puisque l'ECAT dégrade aussi la bradykinine. On connaît son action vasodilatatrice sur la circulation pulmonaire (23) et son rôle dans la libération de prostaglandines (PG) vaso-actives par divers organes (65).

- Une probable modification de la synthèse des PG vasodilatatrices (114) avec notamment une augmentation de la production de  $PGE_2$  (77, 125), voire de prostacycline (29) dont on connaît les propriétés vasodilatatrices pulmonaires (113, 117). On ne sait s'il s'agit d'un effet direct ou indirect du captopril sur le métabolisme des prostaglandines.

Les effets aigus du captopril après administration d'une dose orale unique dans l'HTAP par BPCO ont donné lieu à quelques publications (69, 99, 106, 116) aux résultats contradictoires. A ce jour, on ne dispose pas de travail étudiant les effets aigus et après deux mois de traitement de captopril associé à l'oxygénothérapie sur l'HTAP des BPCO tant au repos qu'à l'effort. Cette étude prospective essaye de répondre à ces questions.

P A T I E N T S   E T   M E T H O D E S

---

## I - PATIENTS

---

Les patients inclus dans cette étude du 15 février 1985 au 15 octobre 1985 ont été recrutés dans le service de pneumologie de l'Hôpital de GRENOBLE (Pr. B. PARAMELLE). Cette étude a concerné 14 patients atteints de bronchite chronique compliquée d'une insuffisance respiratoire chronique avec une hypertension artérielle pulmonaire.

L'existence d'une hypoxie,  $PaO_2 \leq 8$  kPa, contrôlée à plusieurs reprises a fait poser une indication d'oxygénothérapie à domicile délivrée par l'Association Grenobloise des Insuffisants Respiratoires (A.G.I.R.).

Les critères d'inclusions retenus ont été :

- . une histoire clinique de bronchite chronique (toux et expectoration pendant au moins 3 mois au cours de plus de deux années consécutives) ;
- . un trouble obstructif expiratoire pur ou prédominant ( $VEMS/CV < 70\%$  avec  $CT/CTth > 70\%$ ), sans facteur spastique surajouté ;
- . âge  $\leq 70$  ans ;
- . une insuffisance respiratoire grave ( $PaO_2 \leq 8$  kPa) et permanente, en dehors d'une poussée aiguë ;
- . une  $\overline{PAP} \geq 20$  mmHg au repos à l'air ambiant.

Les critères d'exclusions ont concerné :

- . les syndromes restrictifs prédominants ( $CT \leq 70\% CTth$ ) ;
- . les grands emphysèmes ont été écartés sur des données cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnelles ;
- . une cardiopathie gauche sur des données cliniques, radiologiques, électrocardiologiques ;

- . l'hypertension artérielle (pression artérielle diastolique  $> 95$  mmHg) ;
- . les patients en poussée d'insuffisance respiratoire sont écartés à  $J_0$  sur les données des gaz du sang comparées aux meilleures valeurs des 6 derniers mois.

Les caractéristiques des 14 patients inclus apparaissent sur le tableau I.

L'âge et l'examen spirographique sont ceux du début de l'étude au moment de l'inclusion à  $J_0$ . Les gaz du sang artériel en air atmosphérique relevés dans ce tableau sont les meilleures valeurs gazo-métriques pour chaque patient au cours des 6 derniers mois précédant l'inclusion. Le débit et l'ancienneté de l'oxygénothérapie sont précisés de même que les traitements médicamenteux reçus pendant la durée de l'étude. Ce traitement, identique du début à la fin de l'étude pour chaque patient, est indiqué par les abréviations suivantes : A : almitrine ;  $B_2M$  :  $\beta_2$  mimétique ; T.R. : théophylline retard ; D : diurétique ; N : dérivés nitrés. La dernière ligne du tableau I correspond au profil moyen  $\pm$  un écart type des 14 patients.

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES

Patient	Age / Sexe	CV ml	CV th. %	VEMS ml	VEMS/CV %	VR ml	VR/CT %	CT ml
1 SCI..	58/M	1380	34	480	35	2650	65	4030
2 DOS..	72/M	1770	52	600	34	2360	56	4190
3 BES..	68/M	2970	65	1350	45	3660	55	6630
4 SIR..	67/F	1170	37	450	38	3240	71	4590
5 FAU..	62/M	2610	59	960	37	2830	52	5440
6 SIB..	52/M	2730	54	1200	44	2480	46	5400
7 SAV..	58/M	2550	57	600	24	4810	65	7360
8 PAC..	63/M	2220	67	1080	49	1950	46	4200
9 ODD..	71/M	2730	68	1020	37	3690	56	6600
10 MAM..	76/M	1560	45	600	38	2660	50	4610
11 MEN..	69/M	1800	51	1230	68	3430	65	5290
12 MON..	60/M	1260	38	840	67	1680	57	2940
13 SEV..	72/M	1380	39	720	52	2910	66	4410
14 BER..	62/M	2400	64	930	39	3370	58	5770
r = 14	65,7 ± 6,6	2037 ± 630	52 ± 11	861 ± 293	43 ± 12	2980 ± 801	57 ± 7	5104 ± 1203

A = Almitrine ; B<sub>2</sub>M = béta-2-mimétiques ; TR : Théophylline retard ;

## DES 14 PATIENTS INCLUS

CT th. /	PaO <sub>2</sub> kPa	PaCO <sub>2</sub> kPa <sup>2</sup>	pH	SaO <sub>2</sub>	OXYGENOTHERAPIE			Traitement
					débit l/mn	nbre H par jour	anc. mois	
80	8,3	6,7	7,40	0,91	1	15	19	TR-D
79	8	6,9	7,40	0,91	2	14	37	TR-D-A-B <sub>2</sub> <sup>M</sup>
100	6,6	6,6	7,37	0,84	2	16	12	TR
92	6,1	7,7	7,37	0,82	1	24	40	TR-A
87	7,2	5,9	7,44	0,89	2	15	33	TR
74	7,5	6,1	7,35	0,88	2	14	22	TR-D
112	6,9	6,5	7,41	0,88	1	15	13	TR-D
80	7,6	5,0	7,46	0,91	1,5	16	12	TR-A-D
103	8,1	5,0	7,49	0,92	1,5	15	31	TR-A-D-B <sub>2</sub> <sup>M</sup>
81	7,5	6,4	7,38	0,91	1	15	1	TR-N
91	5,3	7,2	7,40	0,76	1,5	14	54	TR-A
63	7,6	6,5	7,40	0,90	1	10	9	TR-A-B <sub>2</sub> <sup>M</sup>
81	6,8	6,4	7,36	0,84	1	16	1	TR-B <sub>2</sub> <sup>M</sup>
98	8,2	6,5	7,39	0,91	1	12	9	TR-A

87 ± 12	7,2 ± 0,8	6,3 ± 0,7	7,40 ± 0,03	87 ± 4	1,39 ± 0,64	15 ± 3	20 ± 15
---------	-----------	-----------	-------------	--------	-------------	--------	---------

D = diurétique ; N = dérivés nitrés.

## II - METHODES

---

On inclus, dans un essai prospectif 14 patients dont les caractéristiques fonctionnelles et le traitement ont été précisés dans la partie "patients".

Il s'agit d'un essai thérapeutique prospectif, ouvert ; chaque patient est son propre témoin.

Les patients sont évalués à  $J_0$  et  $J + 8$  semaines ; tous reçoivent un traitement par captopril pendant la durée de l'essai.

Pendant cette période, on sait que la  $\overline{\text{PAP}}$  des BPCO traitée par oxygénothérapie reste stable (123).

### II.1 - LE PROTOCOLE

---

A  $J - 1$ , une oxymétrie nocturne est réalisée à l'air ambiant.

A  $J_0$ , les patients bénéficient d'un examen clinique et d'un examen spirométrique avec VR long.

Un cathétérisme cardiaque droit permet une étude hémodynamique au cours de 5 temps successifs :

- au repos à l'air ambiant (R), quinze minutes après la mise en place de la sonde de Swan-Ganz ;
- au repos avec oxygénothérapie au débit habituel du patient, dix minutes au moins après la reprise de l'oxygénothérapie (RO) ;
- à l'effort avec oxygénothérapie maintenue au même débit (EO). Il s'agit d'un effort de type rectangulaire de 25 watts en décubitus dorsal sur bicyclette ergométrique. Les mesures et les prélèvements sont réalisés à la 3ème minute ;

- au repos avec oxygénothérapie 60 minutes après la prise orale de 12,5 mg de captopril alors que le patient a retrouvé son profil hémodynamique de repos (ROC) ;

- à l'effort avec oxygénothérapie 70 minutes après la prise du captopril (EOC). L'effort est identique au premier.

Au total : 5 temps : R, RO, EO, ROC, EOC.

Les gaz du sang sont prélevés au cours de ces 5 temps dans l'artère pulmonaire et l'artère radiale au moyen d'un cathéter radial.

L'étude du système rénine-angiotensine comprenant le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECAT) et l'angiotensine II sérique (AT II) est réalisée par prélèvement dans l'artère pulmonaire au temps RO, EO et ROC.

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche au  $^{99m}$  technetium est réalisée à RO et ROC. Un ionogramme plasmatique est prélevé aux temps RO.

Sur les 14 patients inclus à  $J_0$ , 9 patients, après un traitement de durée moyenne de 8 semaines par captopril à la dose de 12,5 mg x 3 par jour, ont pu être recontrôlés (figure 6).

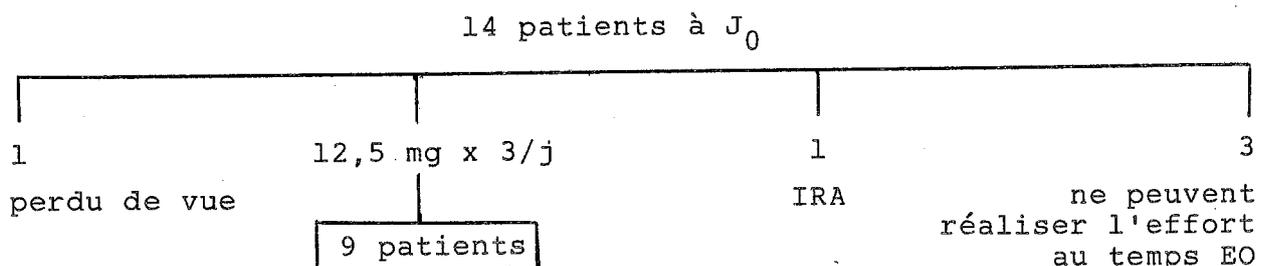


figure 6 : Devenir des 14 patients inclus à  $J_0$ .

A J + 8 semaines, le patient est hospitalisé 24 heures pour une nouvelle spirométrie, un cathétérisme cardiaque droit de contrôle. Cet examen est réalisé une heure après la prise orale de 12,5 mg de captopril au repos (RC8), au repos avec la même oxygénothérapie (ROC8) et à l'effort (EOC8).

Les gaz du sang artériel et veineux mêlé sont prélevés aux 3 temps.

L'ARP, l'ECAT, l'AT II et le ionogramme plasmatique sont prélevés uniquement à ROC8.

## II.2 - LES TECHNIQUES D'EVALUATIONS ONT CONCERNE

---

- L'oxymétrie nocturne en air ambiant (oxymètre HP 47201 A) permet de quantifier les désaturations artérielles nocturnes responsables d'aggravations nocturnes de l'HTAP (37). Elle permet de connaître les patients dont l'HTAP est majorée la nuit.

Les tracés d'oxymétrie ont été classés en trois types :

- . 1 : pas de désaturations supérieures à 4 % par rapport à la SaO<sub>2</sub> de base ;
- . 2 : désaturations entre 4 % et 10 % ;
- . 3 : désaturations supérieures à 10 %.

- Le cathétérisme cardiaque droit (124) par sonde de Swan-Ganz insérée sous anesthésie locale par voie fémorale est réalisé chez un patient en décubitus dorsal. La technique, ses limites, ses incidents et accidents dans la pathologie pulmonaire ont été rappelés en 1983 par MOSER et SPRAGG (78). L'extrémité distale de la sonde est placée dans une branche de l'artère pulmonaire comme en témoigne l'aspect de la courbe. Le zéro de référence est pris à mi-hauteur du thorax au niveau de l'angle de Louis.

Les mesures de la pression auriculaire droite moyenne (POD) et des pressions ventriculaires droites sont faites pendant la montée de la sonde.

Les pressions mesurées sont :  $\overline{POD}$ , PVD téléd, PAPs et PAPd instantanées en fin d'expiration normale, c'est-à-dire à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La  $\overline{PAP}$  est obtenue par intégration électronique de la courbe fournie par l'enregistreur de pression (Honeywell - Philipps) sur plusieurs cycles cardiaques. La PC en décubitus dorsal est celle qui règne dans la zone 3 de West et est mesurée à la CRF.

Le débit ( $\dot{Q}$ ) est obtenu par la technique de thermodilution (42). Trois mesures sont faites et la moyenne est retenue à condition que les différences entre les mesures n'excèdent pas 10 %. Dans le cas contraire, de nouvelles mesures sont acquises.

A partir des pressions, débits et surfaces corporelles sont calculés :

- . l'index cardiaque,  $IC = \dot{Q}/\text{surface corporelle en l/mn/m}^2$  ;
- . les résistances artérielles pulmonaires,  $RAP = \overline{PAP} - PC/\dot{Q}$  en mmHg/l/mn ;
- . les résistances artérielles pulmonaires totales,  $RAPT = \overline{PAP}/\dot{Q}$  en mmHg/l/mn.

Le pouls, la pression artérielle systolique et diastolique (PAS, PAD) sont mesurés aux 5 temps.

La sonde est retirée à la fin des mesures; un pansement compressif est appliqué douze heures. On injecte 7 500 U.I. d'héparinate de calcium en sous-cutané, le soir de l'examen et le lendemain matin.

- Les gaz du sang artériel sont prélevés sur un cathéter en téflon placé sous anesthésie locale dans l'artère radiale (Seldicath 3F).

$PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH sont analysés par des électrodes correspondantes (ABL3, Radiometer Copenhagen). La  $SO_2$  est mesurée par un appareil automatique utilisant le principe de la spectrophotométrie (CO - Oximeter 282 - Instrumentation Laboratory). L'hémoglobine est obtenue à partir d'un hémogramme prélevé dans le sang veineux. Le contenu en  $O_2$  est calculé à partir de la formule  $CO_2 = (0,003 \times PO_2) + (1,34 \times Hb)(SO_2)$  avec  $PO_2$  en mmHg, Hb en g/100 ml,  $CO_2$  en ml d' $O_2$ /100 ml.

Le transport de l'oxygène  $TO_2$  est calculé par la formule :

$$TO_2 = CaO_2 \times Ic \times 10 \text{ en ml d'O}_2/\text{mn/m}^2.$$

Le coefficient d'oxygène délivré défini par MITHOEFER (75) est le rapport :  $COD = CaO_2/CaO_2 - C\bar{V}O_2$ . Le COD permet d'intégrer le débit cardiaque, le taux d'hémoglobine et les gaz du sang artériel et veineux mêlé.

- La mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos est réalisée en oblique antérieure gauche,  $45^\circ$  à l'équilibre après injections d'hématies marquées au  $99\text{ m}$  technetium. La normale du laboratoire est de  $60\% \pm 8,6\%$ .

- L'étude du système rénine-angiotensine en décubitus dorsal:

L'activité rénine plasmatique (ARP) est un dosage radio-immunologique. la valeur normale au repos après une heure de clinostatisme est  $1 \pm 0,5 \text{ ng/ml/h}$ .

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I sérique (ECAT) est une mesure de l'activité enzymatique sérique par technique fluorométrique.

La kaliémie est obtenue à partir d'un ionogramme du sang veineux.

L'angiotensine II (AT II) plasmatique est un dosage radio-immunologique (kit de Bühlmann Laboratoires LTD). La réactivité croisée avec l'angiotensine I est de  $0,14\%$ .

### II.3 - LES METHODES STATISTIQUES UTILISEES ONT ETE DE TROIS TYPES

---

- Test de comparaison de moyenne : Le Test de Student en série appariée a été retenu pour tenir compte du fait que les deux mesures ont été faites chez le même sujet (facteur sujet).

Le seuil de signification classique a été pris à  $p \leq 0,05$ .

- Les liaisons entre deux variables ont été représentées par des droites de régression. La significativité et l'intensité de la liaison ont été testées à l'aide d'un coefficient de corrélation ( $r$ ).

- Les analyses en composantes principales (ACP). L'ensemble des liaisons entre toutes les grandeurs étudiées a été testé par une ACP. Les variables ont été représentées sur le premier plan factoriel. L'étude de la proximité des points variables donne des indications sur la liaison entre ces variables.

Ce travail statistique a été réalisé sur micro-ordinateur (Apple II) à l'aide d'un programme statistique écrit par F. DUBOIS.

Les patients ont été informés du but et des modalités de cette étude et ont donné leur accord. Cet essai thérapeutique a été soumis au Comité d'Ethique du centre Hospitalier Régional et Universitaire de GRENOBLE le 13 février 1985 et a reçu un avis favorable.

R E S U L T A T S

---

Les résultats pour chaque patient sont reportés sur les tableaux II à XV. Les colonnes ont été regroupées de la manière suivante :

Les temps de repos en air ambiant, puis les temps repos avec oxygénothérapie RO, ROC, ROC8, et enfin les temps effort avec oxygénothérapie EO, EOC, EOC8.

Les tirés "-" indiquent que la mesure n'a pas été faite.

Le type de l'oxymétrie défini au chapitre méthode est indiqué en bas de chaque tableau, de même que la durée du traitement.

Sur les 14 patients inclus à  $J_0$ , 9 sont évaluables à  $J + 8$  semaines (figure 6). Les patients 1, 10 et 11 n'ont pas été recontrôlés car ils n'ont pu pendant l'étude à  $J_0$  réaliser l'effort.

La patiente 4 a été recontrôlée quinze jours après une décompensation respiratoire aiguë par surinfection bronchique et les valeurs de ce contrôle n'ont pas été retenues.

Le patient 13 ne s'est pas présenté pour le cathétérisme de contrôle.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	2	-	-	-	-			
PVD téléd(mmHg)	12	-	-	-	-			
PAP sys(mmHg)	45	-	40	40	-			
PAP dias(mmHg)	8	-	12	6	-			
$\overline{PAP}$ (mmHg)	21	-	25	19	-			
PC(mmHg)	2	-	7	0	-			
PMot(mmHg)	19	-	18	19	-			
DC(l/mn)	4,5	-	4,15	5,31	-			
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	2,6	-	2,39	3,06	-			
RAP(mmHg/l/mn)	4,22	-	4,33	3,57	-			
RPT(mmHg/l/mn)	4,66	-	6,02	3,57	-			
Fréquence cardiaque	100	-	105	100	-			
TAS(mmHg)	100	-	100	100	-			
TAD(mmHg)	70	-	70	70	-			
Poids(kg)	69	-						
Hématocrite	0,53	-						
Hémoglobine(g/l)	179	-						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8,3	-	11,3	11,2	-			
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,7	-	6,8	6,7	-			
pHa	7,40	-	7,39	7,39	-			
SaO <sub>2</sub>	0,91	-	0,94	0,94	-			
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	22,0	-	22,9	22,7	-			
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,9	-	5,8	5,6	-			
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,4	-	4,8	4,8	-			
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,2	-	7,4	7,2	-			
pHv	7,38	-	7,36	7,38	-			
SvO <sub>2</sub>	0,67	-	0,70	0,71	-			
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	16,1	-	17,1	17,1	-			
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	572	-	549	697	-			
COD	3,76	-	3,90	4,02	-			
FEVG			50	50				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,66	0,6				
ARP(ng/ml/H)			11	$\geq 20,8$				
AT II			-	-				
Kaliémie(mmol/l)			4,1					

Remarques : - oxymétrie type 3.

- effort interrompu car douleur des mollets sur artérite des membres inférieurs.

- patient non reconstrôlé.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	7	2	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	7	3	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	54	40	45	47	40	118	89	60
PAP dias(mmHg)	13	15	12	15	13	34	22	22
$\overline{PAP}$ (mmHg)	35	22	30	33	22	75	60	40
PC(mmHg)	12	3	11	11	4	24	15	10
PMot(mmHg)	23	19	19	22	18	51	45	30
DC(l/mn)	5,49	4,77	5,57	5,65	4,50	8,7	9,9	7,46
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,54	3,20	3,59	3,64	3,02	5,61	6,44	5,0
RAP(mmHg/l/mn)	4,18	3,98	3,41	3,89	4,00	5,86	4,5	4,02
RPT(mmHg/l/mn)	6,37	4,61	5,38	5,84	4,88	8,62	6,0	5,36
Fréquence cardiaque	105	108	108	100	101	160	132	110
TAS(mmHg)	110	90	110	110	85	170	150	140
TAD(mmHg)	70	60	70	80	60	110	110	80
Poids(kg)	55	50						
Hématocrite	0,42	-						
Hémoglobine(g/l)	131	142						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	6,1	9,3	10	11,0	9,7	9,1	8,3	8,6
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	7,9	5,6	8,4	7,7	6,3	10	9,0	7,0
pHa	7,37	7,47	7,34	7,35	7,43	7,24	7,27	7,37
SaO <sub>2</sub>	0,86	0,95	0,94	0,95	0,94	0,90	0,90	0,91
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	15,2	18,4	16,8	16,9	18,2	16,0	16,0	17,6
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,1	4,4	5,4	5,4	6,3	8,0	-	8,6
PvO <sub>2</sub> (kPa)	3,3	4,6	4,1	4,1	4,1	3,5	-	3,6
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	8,5	6,3	9,3	9,1	7,1	12	-	8,5
pHv	7,35	7,45	7,31	7,31	7,40	7,19	-	7,32
SvO <sub>2</sub>	0,57	0,73	0,64	0,64	0,62	0,45	-	0,47
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	10,1	14,0	11,3	11,4	11,9	8,0	-	9,0
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	539	588	603	615	549	902	1032	880
COD	2,97	4,18	3,07	3,08	2,88	2,00	-	2,04
FEVG			59	64				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,3	0,34	0,31	0,29		
ARP(ng/ml/H)			2,8	7,2	20,8	2,7		
AT II			22	42	26	16		
Kaliémie(mmol/l)			5		4,8			

Remarques : - oxymétrie non faite.

- traitement 24 semaines.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	2	-	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	3	-	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	40	-	38	47	35	60	-	51
PAP dias(mmHg)	7	-	15	8	3	20	-	19
$\overline{PAP}$ (mmHg)	24	-	24	28	19	42	-	37
PC(mmHg)	7	-	10	-	7	-	-	-
PMot(mmHg)	17	-	14	-	8	-	-	-
DC(l/mn)	6,16	-	6,76	7,29	6,05	8,08	-	10,8
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,27	-	3,59	3,87	3,21	4,30	-	5,74
RAP(mmHg/l/mn)	2,75	-	2,07	-	1,32	-	-	-
RPT(mmHg/l/mn)	3,89	-	3,55	3,84	3,14	5,19	-	3,42
Fréquence cardiaque	61	-	47	61	65	75	70	80
TAS(mmHg)	120	-	120	120	135	145	135	190
TAD(mmHg)	70	-	70	70	80	80	70	80
Poids(kg)	75	75						
Hématocrite	-	-						
Hémoglobine(g/l)	153	137						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7	6,8	11,8	10,3	10	9	9	8,7
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	7,6	7,4	7,8	7,6	7,1	7,5	8,2	7,2
pHa	7,37	7,33	7,36	7,35	7,38	7,34	7,33	7,36
SaO <sub>2</sub>	0,86	0,83	0,94	0,94	0,94	0,92	0,91	0,92
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,9	15,5	19,7	19,5	17,6	19,0	19,0	17,2
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,2	-	5,0	4,7	4,7	8,4	9,5	7,1
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4	-	5	5,2	4,6	3,8	3,5	3,5
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	8	-	8,3	8,5	7,6	8,5	9,4	8,1
pHv	7,35	-	7,33	7,33	7,35	7,29	7,28	7,32
SvO <sub>2</sub>	0,61	-	0,70	0,71	0,69	0,41	0,45	0,54
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	12,6	-	14,6	14,7	12,8	10,6	9,46	10,0
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	586	-	707	754	565	820	-	987
COD	3,42	-	3,89	4,12	3,70	2,26	1,99	2,45
FEVG			51	-				
ECAT sérique(μKatal)			0,76	0,59	1,11	0,74		
ARP(ng/ml/H)			0,9	0,6	1,8	0,9		
AT II			7	3	9	9		
Kaliémie(mmol/l)			5,2		5,5			

Remarques : - oxymétrie type 3.

- durée traitement : 7 semaines.

- l'extrémité distale de la sonde se déplace au moment EOC.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	1		-	-		-	-	
PVD téléd (mmHg)	12		-	-		-	-	
PAP sys (mmHg)	36		45	37		65	56	
PAP dias (mmHg)	10		15	9		22	15	
$\overline{PAP}$ (mmHg)	21		25	21		45	33	
PC (mmHg)	6		4	0		16	9	
PMot (mmHg)	15		21	21		29	24	
DC (l/mn)	4,36		4,13	4,69		6,28	6,15	
IC (l/mn/m <sup>2</sup> )	3,66		3,47	3,94		5,27	5,16	
RAP (mmHg/l/mn)	3,44		5,08	4,47		4,61	3,90	
RPT (mmHg/l/mn)	4,81		6,05	4,47		7,16	5,36	
Fréquence cardiaque	99		100	92		130	127	
TAS (mmHg)	125		120	120		160	160	
TAD (mmHg)	80		70	70		100	100	
Poids (kg)	31							
Hématocrite	0,41							
Hémoglobine (g/l)	133							
PaO <sub>2</sub> (kPa)	5,7		7,6	8,3		8,5	8,6	
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	7		7,6	7,2		7,7	7,3	
pHa	7,42		7,39	7,37		7,34	7,34	
SaO <sub>2</sub>	0,81		0,89	0,90		0,90	0,90	
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	14,7		16,1	16,3		16,3	16,3	
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,7		5,9	5,8		8,0	7,8	
PvO <sub>2</sub> (kPa)	3,1		3,6	4,0		3,5	3,7	
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,3		7,4	8,1		10	9,6	
pHv	7,40		7,36	7,35		7,25	7,26	
SvO <sub>2</sub>	0,49		0,57	0,58		0,46	0,47	
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	8,94		10,2	10,5		8,3	8,4	
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	538		561	645		863	842	
COD	2,55		2,73	2,8		2,03	2,08	
FEVG			78	61				
ECAT sérique (μKatal)			0,34	0,74		0,79		
ARP (ng/ml/H)			1,5	4		1,79		
AT II			16	32		23		
Kaliémie (mmol/l)			4,6					

Remarques : - pas d'oxymétrie.

- non contrôlée car décompensation respiratoire aiguë par surinfection bronchique.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{\text{POP}}$ (mmHg)	2	-	-	-	5	-	-	-
PVD téléd (mmHg)	5	-	-	-	5	-	-	-
PAP sys (mmHg)	52	-	42	42	53	89	100	122
PAP dias (mmHg)	18	-	16	18	20	34	25	36
$\overline{\text{PAP}}$ (mmHg)	31	-	27	28	35	60	56	75
PC (mmHg)	3	-	3	5	3	-	10	9
PMot (mmHg)	28	-	24	24	33	-	46	66
DC (l/mn)	5,66	-	4,64	6,99	6,06	9,9	11,2	10,5
IC (l/mn/m <sup>2</sup> )	3,21	-	2,63	3,97	3,42	5,62	6,36	5,93
RAP (mmHg/l/mn)	4,94	-	5,17	3,43	5,44	-	4,1	6,2
RPT (mmHg/l/mn)	5,47	-	5,81	4	5,77	6,06	5,0	7,14
Fréquence cardiaque	82	-	75	95	89	115	120	125
TAS (mmHg)	140	-	130	140	155	200	170	200
TAD (mmHg)	90	-	90	90	100	110	100	100
Poids (kg)	71	73						
Hématocrite	0,53	0,50						
Hémoglobine (g/l)	172	156						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	6,8	5,8	10,2	10,7	8,5	5,7	6,8	-
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5,4	6,2	5,8	5,8	6,2	7,3	6,7	-
pHa	7,44	7,41	7,43	7,42	7,42	7,35	7,36	-
SaO <sub>2</sub>	0,87	0,8	0,95	0,95	0,92	0,76	0,84	-
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	20,3	16,9	22,1	22,2	19,2	17,7	19,6	-
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	2,5	-	3,0	2	4,9	9,7	10,4	-
PvO <sub>2</sub> (kPa)	5,2	-	6,1	6,9	4,5	2,9	3,2	2,7
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	5,9	-	6,0	5,8	6,7	9,1	8,1	9,4
pHv	7,43	-	7,42	7,41	7,39	7,28	7,30	7,29
SvO <sub>2</sub>	0,76	-	0,82	0,87	0,69	0,34	0,39	0,34
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,8	-	19,1	20,2	14,6	7,9	9,1	7,22
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	652	-	503	801	668	999	1247	-
COD	-	-	-	-	-	1,81	1,88	-
FEVG			63	58				
ECAT sérique (μKatal)			0,29	0,22	0,48	0,27		
ARP (ng/ml/H)			1,5	2,2	1,6	1,3		
AT II			8	8	7	7		
Kaliémie (mmol/l)			4,4		4,8			

Remarques : - oxymétrie type 3.  
 - durée du traitement : 7 semaines.

TABLEAU VII : M. André SI... (patient n° 6)

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	0	-	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	2	-	-	-	4	-	-	-
PAP sys(mmHg)	42	-	42	39	33	115	108	61
PAP dias(mmHg)	17	-	17	10	6	40	38	38
$\overline{PAP}$ (mmHg)	30	-	30	27	21	83	73	42
PC(mmHg)	3	-	-	-	5	8	-	7
PMot(mmHg)	27	-	-	-	16	75	-	35
DC(l/mn)	6,34	-	7,11	7,20	7,21	14,61	15,20	13,55
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,07	-	3,45	3,49	3,40	7,09	7,37	6,57
RAP(mmHg/l/mn)	4,25	-	-	-	2,28	-	-	2,58
RPT(mmHg/l/mn)	4,73	-	4,21	3,75	2,99	5,68	4,80	3,09
Fréquence cardiaque	99	-	92	108	85	135	130	139
TAS(mmHg)	140	-	140	125	140	190	180	220
TAD(mmHg)	105	-	90	85	90	110	100	110
Poids(kg)	85	85						
Hématocrite	0,41	0,37						
Hémoglobine(g/l)	140	133						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7,7	7,1	11,4	9,4	9,6	7,1	6,6	6,5
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5,5	5,9	5,6	5,9	6,0	6,6	7,2	6,8
pHa	7,40	7,42	7,39	7,36	7,39	7,32	7,27	7,34
SaO <sub>2</sub>	0,91	0,88	0,96	0,94	0,94	0,87	0,81	0,81
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,2	15,9	18,2	17,8	17,0	16,4	15,3	14,6
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,5	-	4,8	5,1	4,2	7,4	6,6	8,3
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,3	-	4,7	4,5	4,6	3,4	3,6	3,1
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	6,0	-	6,1	6,1	6,4	8,0	9,0	7,8
pHv	7,37	-	7,36	7,34	7,38	7,28	7,23	7,30
SvO <sub>2</sub>	0,67	-	0,71	0,67	0,71	0,48	0,46	0,35
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	12,6	-	13,4	12,6	12,8	9,0	8,7	6,3
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	529	-	629	622	581	1168	1130	964
COD	3,76	-	3,77	3,45	4,03	2,22	2,35	1,76
FEVG			-	-				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,47	0,29	0,40	0,52		
ARP(ng/ml/H)			1,25	6,8	2,7	2,00		
AT II			28	37	19	27		
Kaliémie(mmol/l)			4,4		4,1			

Remarques : - oxymétrie non faite.  
- durée du traitement : 6 semaines.  
- ballonnet rompu pour ROC-EOC.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{\text{POP}}$ (mmHg)	5	3	-	-	-	-	-	-
PVD téléd (mmHg)	8	4	-	-	-	-	-	-
PAP sys (mmHg)	31	38	30	32	36	78	75	65
PAP dias (mmHg)	14	6	17	13	3	14	-	5
$\overline{\text{PAP}}$ (mmHg)	19	20	20	19	19	42	40	40
PC (mmHg)	3	4	6	5	2	10	8	14
PMot (mmHg)	16	16	14	14	17	32	32	26
DC (l/mn)	5,93	5,20	5,5	5,65	5,11	10,13	9,93	8,0
IC (l/mn/m <sup>2</sup> )	3,33	3,02	3,08	3,17	2,87	5,69	5,57	4,49
RAP (mmHg/l/mn)	2,69	3,07	2,54	2,47	3,32	3,15	3,22	3,25
RPT (mmHg/l/mn)	3,20	3,84	3,63	3,36	3,71	4,14	4,02	5,0
Fréquence cardiaque	102	100	105	107	104	122	130	120
TAS (mmHg)	140	130	140	130	130	200	190	160
TAD (mmHg)	90	90	90	75	80	100	100	110
Poids (kg)	66	66						
Hématocrite	0,44	0,44						
Hémoglobine (g/l)	151	152						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	6,9	8,1	9,8	10,7	9,9	7,6	8	8,8
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,5	7,1	6,2	6,6	6,9	8,6	7,4	7,5
pHa	7,41	7,37	7,41	7,39	7,39	7,29	7,33	7,34
SaO <sub>2</sub>	0,88	0,90	0,94	0,95	0,94	0,87	0,89	0,91
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,9	18,6	19,2	19,4	19,5	17,7	18,1	18,8
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,5	-	5,5	5,6	4,8	8,3	9,6	8,1
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,1	-	4,6	4,6	5	3,6	3,5	4
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,4	-	7,6	7,6	7,4	10	9,6	8,4
pHv	7,38	-	7,38	7,37	7,38	7,25	7,28	7,32
SvO <sub>2</sub>	0,61	-	0,68	0,68	0,71	0,46	0,42	0,52
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	12,4	-	13,8	13,8	14,7	9,3	8,5	10,7
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	598	563	592	617	559	1011	1012	847
COD	3,24	-	3,46	3,47	4,05	2,11	1,89	2,32
FEVG			77	90				
ECAT sérique (μKatal)			0,62	0,77	0,53	0,69		
ARP (ng/ml/H)			≤0,3	1,8	3,8	1,3		
AT II			13	13	10	15		
Kaliémie (mmol/l)			4,4		4,4			

Remarques : - oxymétrie type 3.  
- durée du traitement : 7 semaines.  
- incident du premier cathétérisme : escarre scrotum droit -  
évolution favorable en 8 jours.

TABLEAU IX : M. Antonio PA... (patient n° 8)

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
POP(mmHg)	0	0	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	6	5	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	38	34	35	34	34	75	66	60
PAP dias(mmHg)	7	12	7	5	12	15	13	15
$\overline{PAP}$ (mmHg)	20	18	18	17	18	40	35	34
PC(mmHg)	7	4	4	1	5	9	7	12
PMot(mmHg)	13	14	14	16	13	31	28	22
DC(l/mn)	7,7	7,76	6,81	6,34	7,95	11,22	11,42	11,16
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	4,42	4,51	3,91	3,64	4,62	6,44	6,56	6,48
RAP(mmHg/l/mn)	1,68	1,8	2,05	2,52	1,63	2,76	2,45	1,97
RPT(mmHg/l/mn)	2,59	2,31	2,64	2,68	2,26	3,56	3,06	3,04
Fréquence cardiaque	112	104	108	110	99	130	127	114
TAS(mmHg)	190	150	170	150	170	200	180	190
TAD(mmHg)	110	100	110	100	100	130	100	120
Poids(kg)	73	71						
Hématocrite	-	0,44						
Hémoglobine(g/l)	165	153						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7,6	6,7	10,4	10,7	9,1	9,2	8,8	8,3
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5	5,9	5,3	5,7	6,4	6,6	6,4	7
pHa	7,46	7,38	7,45	7,42	7,40	7,37	7,37	7,36
SaO <sub>2</sub>	0,91	0,84	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,91
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	20,2	17,5	21,2	21,4	19,6	20,9	20,9	18,9
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,3	3,7	4,6	5,2	4,6	8,1	9	6,9
PvO <sub>2</sub> (kPa)	5	4,4	5,2	5	5,2	4,5	4	4
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	6,3	6,5	6	6,3	6,8	8,1	8	7,4
pHv	7,41	7,4	7,43	7,41	7,38	7,32	7,33	7,33
SvO <sub>2</sub>	0,71	0,66	0,74	0,72	0,72	0,57	0,53	0,58
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	15,9	13,7	16,6	16,1	14,9	12,7	11,8	12,0
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	896	789	830	778	906	1347	1371	1229
COD	4,64	4,64	4,58	4,07	4,22	2,57	2,31	2,74
FEVG			-	48				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,86	0,63	1,02	0,97		
ARP(ng/ml/H)			2,2	2,8	1,6	2,4		
AT II			19	16	7	16		
Kaliémie(mmol/l)			4,3		4,4			

Remarques : - oxymétrie type 3.

- durée du traitement : 6 semaines.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{\text{POP}}$ (mmHg)	3	3	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	6	6	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	46	50	46	48	52	101	73	105
PAP dias(mmHg)	11	13	12	13	8	47	29	25
$\overline{\text{PAP}}$ (mmHg)	27	31	25	26	27	75	51	61
PC(mmHg)	4	7	4	4	7	13	-	15
PMot(mmHg)	23	24	21	22	20	62	-	46
DC(l/mn)	6,70	7,38	6	5,6	7,06	7,95	8,53	10,76
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,68	4,07	3,29	3,07	3,90	4,36	4,68	5,94
RAP(mmHg/l/mn)	3,43	3,25	3,5	4,64	2,83	7,79	-	4,27
RPT(mmHg/l/mn)	4,02	4,2	4,16	5,6	3,82	9,43	5,97	5,66
Fréquence cardiaque	80	75	75	76	71	96	90	90
TAS(mmHg)	140	150	140	130	130	180	170	190
TAD(mmHg)	80	70	80	70	70	100	80	100
Poids(kg)	71	71,5						
Hématocrite	-	0,45						
Hémoglobine(g/l)	160	153						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8,1	8,5	11,1	10,7	11,7	6,8	7,8	8,5
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5	5,7	5	5,7	6,3	5,5	5,5	6,3
pHa	7,49	7,44	7,47	7,45	7,40	7,43	7,43	7,38
SaO <sub>2</sub>	0,92	0,93	0,95	0,95	0,96	0,87	0,91	0,92
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	20	19,4	20,7	20,7	20	18,9	19,8	19,1
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,7	5,2	5,1	5,1	4,9	9,5	8,7	8,5
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4	4,4	1,5	4,5	4,9	2,9	3,3	3,6
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	5,8	6,6	6	6,4	6,7	7,2	7,1	7,7
pHv	7,46	7,41	7,45	7,43	7,38	7,37	7,39	7,34
SvO <sub>2</sub>	0,66	0,68	0,72	0,72	0,73	0,43	0,51	0,51
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	14,3	14,1	15,6	15,6	15,1	9,3	11	10,6
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	737	789	683	637	783	825	928	1139
COD	3,51	3,68	4,06	4,06	4,09	1,98	2,26	2,23
FEVG			40	-				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,6	0,46	0,6	0,64		
ARP(ng/ml/H)			1,8	4,2	0,8	1,9		
AT II			18	24	8	18		
Kaliémie(mmol/l)			3,6		4,4			

Remarques : - oxymétrie type 3.

- durée du traitement : 6 semaines.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	5		-	-				
PVD téléd(mmHg)	4		-	-				
PAP sys(mmHg)	53		49	50				
PAP dias(mmHg)	18		19	20				
$\overline{PAP}$ (mmHg)	33		31	31				
PC(mmHg)	6		8	9				
PMot(mmHg)	27		23	22				
DC(l/mn)	10,36		8,18	5,54				
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	6,64		5,24	3,55				
RAP(mmHg/l/mn)	2,60		2,81	3,97				
RPT(mmHg/l/mn)	3,18		3,78	5,59				
Fréquence cardiaque	92		85	85				
TAS(mmHg)	130		130	105				
TAD(mmHg)	60		70	60				
Poids(kg)	56							
Hématocrite	0,46							
Hémoglobine(g/l)	153							
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7,5		9,7	9,6				
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,4		6,75	6,9				
pHa	7,38		7,38	7,38				
SaO <sub>2</sub>	0,91		0,94	0,94				
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	18,9		19,6	19,6				
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,4		4,4	4,2				
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,3		4,7	4,8				
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,3		7,7	7,5				
pHv	7,36		7,36	7,36				
SvO <sub>2</sub>	0,70		0,73	0,74				
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	14,5		15,1	15,3				
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	1258		1028	696				
COD	4,52		4,41	4,62				
FEVG			-	-				
ECAT sérique(μKatal)			0,31	0,16				
ARP(ng/ml/H)			9,9	≥20,8				
AT II			25	35				
Kaliémie(mmol/l)			4,5					

Remarques : - oxymétrie non faite.  
 - patient non contrôlé car effort irréalisable.  
 - FEVG non réalisé.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{POP}$ (mmHg)	2		-	-				
PVD téléd(mmHg)	5		-	-				
PAP sys(mmHg)	31		26	27				
PAP dias(mmHg)	5		6	8				
$\overline{PAP}$ (mmHg)	16		16	17				
PC(mmHg)	4		3	1				
PMot(mmHg)	12		13	16				
DC(l/mn)	7,58		6,57	7,15				
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	4,56		3,95	4,3				
RAP(mmHg/l/mn)	1,58		1,97	2,21				
RPT(mmHg/l/mn)	2,11		2,43	2,37				
Fréquence cardiaque	86		76	85				
TAS(mmHg)	150		140	140				
TAD(mmHg)	70		70	70				
Poids(kg)	59							
Hématocrite	0,47							
Hémoglobine(g/l)	159							
PaO <sub>2</sub> (kPa)	5,7		8,1	8,2				
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	7,3		7,7	7,2				
pHa	7,37		7,37	7,36				
SaO <sub>2</sub>	0,81		0,92	0,91				
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,5		19,9	19,7				
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,5		4,8	4,7				
PvO <sub>2</sub> (kPa)	3,9		4,7	5				
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	8,3		8,6	7,9				
pHv	7,36		7,34	7,34				
SvO <sub>2</sub>	0,60		0,70	0,69				
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	12,9		15,1	14,9				
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	798		787	847				
COD	3,84		4,15	4,11				
FEVG			69					
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,47	0,33				
ARP(ng/ml/H)			0,4	0,6				
AT II			10	8				
Kaliémie(mmol/l)			4,2					

Remarques : - oxymétrie type 3.  
 - non recontrôlée car la  $\overline{PAP}$  < 20 mmHg.  
 - effort irréalisable pour le patient.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{\text{POP}}$ (mmHg)	6	0	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	4	2	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	52	45	50	45	35	104	101	-
PAP dias(mmHg)	11	-	13	11	-	25	29	-
$\overline{\text{PAP}}$ (mmHg)	29	15	27	26	11	59	60	-
PC(mmHg)	12	0	12	12	0	19	16	10
PMot(mmHg)	17	15	15	14	11	40	44	
DC(l/mn)	5,23	5,20	4,86	4,63	4,56	10	9,08	7,91
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,48	3,42	3,24	3,08	3	6,66	6,05	5,2
RAP(mmHg/l/mn)	3,25	2,88	3,08	3,02	2,41	4	4,84	-
RPT(mmHg/l/mn)	5,54	2,88	5,55	5,61	2,41	5,9	6,6	-
Fréquence cardiaque	62	61	52	61	54	100	96	108
TAS(mmHg)	120	110	130	120	110	180	150	150
TAD(mmHg)	70	70	80	80	70	100	100	100
Poids(kg)	55	56						
Hématocrite	0,41	0,41						
Hémoglobine(g/l)	136	136						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8,2	8,1	11,8	9,4	12,6	8,9	8,2	9,1
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,3	6,3	7	6,7	6,5	7,2	6,9	6,9
pHa	7,39	7,45	7,36	7,39	7,37	7,35	7,38	7,34
SaO <sub>2</sub>	0,90	0,92	0,95	0,93	0,96	0,91	0,91	0,96
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	16,7	17	17,7	17,2	17,9	16,9	16,8	17,8
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,8	5,5	5,2	5,6	6	8,0	9,1	11,3
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,4	4,5	4,9	4,7	4,5	3,7	3,3	3,1
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,7	7,5	8,1	7,6	7,5	9,1	8,8	9
pHv	7,37	7,35	7,35	7,35	7,34	7,29	7,32	7,27
SvO <sub>2</sub>	0,64	0,62	0,67	0,63	0,64	0,48	0,42	0,35
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	11,8	11,4	12,4	11,6	11,8	8,8	7,7	6,4
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	581	583	573	532	537	1125	1021	925
COD	3,43	3,05	3,34	3,08	2,95	2,1	1,85	1,57
FEVG			79	70				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,46	0,29	0,95	0,57		
ARP(ng/ml/H)			1,7	1,8	2,3	1,8		
AT II			<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
Kaliémie(mmol/l)			4,9		4,9			

Remarques : - oxymétrie type 3.

- durée traitement : 4 semaines.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
$\overline{\text{POP}}$ (mmHg)	2		-	-		-	-	
PVD téléd(mmHg)	5		-	-		-	-	
PAP sys(mmHg)	31		31	26		66	56	
PAP dias(mmHg)	5		4	4		22	11	
$\overline{\text{PAP}}$ (mmHg)	19		19	14		42	36	
PC(mmHg)	5		5	1		15	11	
PMot(mmHg)	14		14	13		27	25	
DC(l/mn)	6,07		5,91	5,8		8,88	8,94	
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,37		3,28	3,22		4,93	4,96	
RAP(mmHg/l/mn)	2,3		2,36	2,24		3,04	2,79	
RPT(mmHg/l/mn)	3,13		3,21	2,41		4,72	4,02	
Fréquence cardiaque	80		75	75		132	105	
TAS(mmHg)	130		125	110		150	150	
TAD(mmHg)	80		80	80		100	100	
Poids(kg)	76							
Hématocrite	0,45							
Hémoglobine(g/l)	145							
PaO <sub>2</sub> (kPa)	6,8		8,8	9,2		10,7	10,1	
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,5		6,9	6,3		5,8	7	
pHa	7,36		7,34	7,37		7,30	7,32	
SaO <sub>2</sub>	0,87		0,92	0,92		0,93	0,93	
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17		18	18		18	18,2	
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,5		4,3	3,1		7,4	8,2	
PvO <sub>2</sub> (kPa)	3,9		4,6	5,2		4,5	3,5	
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7		7,1	6,7		8	8,6	
pHv	7,34		7,32	7,35		7,26	7,27	
SvO <sub>2</sub>	0,64		0,70	0,76		0,55	0,51	
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	12,5		13,7	14,8		10,7	9,9	
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	574		591	580		898	903	
COD	3,77		4,19	5,73		2,44	2,21	
FEVG			-	-				
ECAT sérique( $\mu$ Katal)			0,3	0,18		0,3		
ARP(ng/ml/H)			1,6	2		1,9		
AT II			< 2,5	< 2,5		< 2,5		
Kaliémie(mmol/l)			5,2					

Remarques : - oxymétrie non réalisée.  
 - pas de fraction d'éjection.  
 - patient non contrôlé.

	R	RC8	RO	ROC	ROC8	EO	EOC	EOC8
POP(mmHg)	1	0	-	-	-	-	-	-
PVD téléd(mmHg)	2	2	-	-	-	-	-	-
PAP sys(mmHg)	47	50	47	42	52	87	94	96
PAP dias(mmHg)	8	6	8	12	8	26	22	18
PAP(mmHg)	22	24	22	20	23	52	54	52
PC(mmHg)	5	4	2	5	5	7	7	8
PMot(mmHg)	17	20	20	15	18	45	47	44
DC(l/mn)	5,03	5,57	4,96	5,1	5,26	9,03	10,25	8,82
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,1	3,5	3,06	3,14	3,3	5,57	6,32	5,54
RAP(mmHg/l/mn)	3,37	3,59	4,03	2,94	3,42	4,98	4,48	4,98
RPT(mmHg/l/mn)	4,37	4,30	4,43	3,92	4,37	5,75	5,26	5,89
Fréquence cardiaque	66	66	61	65	61	95	104	99
TAS(mmHg)	100	100	100	100	90	170	140	160
TAD(mmHg)	70	70	70	60	60	100	100	100
Poids(kg)	57	54,5						
Hématocrite	0,39	0,38						
Hémoglobine(g/l)	135	131						
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8	9,1	10,1	10,4	11,1	6,6	6,7	6,8
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6	5,9	6,3	6,3	6,7	7,1	6,7	7,1
pHa	7,40	7,41	7,39	7,38	7,39	7,34	7,33	7,34
SaO <sub>2</sub>	0,92	0,93	0,95	0,95	0,95	0,85	0,85	0,85
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	16,9	17,1	17,5	17,5	17,5	15,6	15,6	15,6
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	5,9	5,5	5,6	5,7	5,4	8,2	9,7	8,4
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4	4,3	4,2	4,1	4,4	2,9	2,6	3,1
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,3	7,3	7,4	7,1	7,3	9,1	10,0	9,2
pHv	7,37	7,37	7,35	7,35	7,35	7,27	7,23	7,26
SvO <sub>2</sub>	0,6	0,63	0,65	0,64	0,66	0,40	0,32	0,39
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	11	11,5	11,9	11,7	12,1	7,3	5,8	7,1
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	525	600	536	550	579	870	988	867
COD	2,86	3,07	3,13	3,02	3,22	1,88	1,6	1,84
FEVG			45	-				
ECAT sérique(μKatal)			0,67	0,67	0,78	0,56		
ARP(ng/ml/H)			0,7	0,85	2,9	1,1		
AT II			<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
Kaliémie(mmol/l)			4,4		4,6			

Remarques : - oxymétrie non faite.

- durée traitement : 4 semaines.

Tous les résultats des 14 patients étudiés à  $J_0$  et des 9 patients contrôlés à  $J + 8$  semaines pour les temps de repos sont exprimés sur le tableau XVI avec les moyennes  $\pm$  un écart type.

Le tableau XVII reprend les moyennes écart-type des 14 patients au repos à  $J_0$  avec les résultats des tests de Student par paires, entre R et RO, R et ROC, RO et ROC.

Les 9 patients contrôlés ont eu un examen spiromographique à  $J + 8$  semaines. Les résultats comparés à ceux de  $J_0$  ne sont pas différents statistiquement.

Les résultats à l'effort à  $J_0$  et  $J + 8$  semaines sont rapportés sur le tableau XVIII avec moyennes, écart-type et les résultats des tests de Student par paires entre EO et EOC, EO et EOC8, EOC et EOC8.

La figure 7 indique le comportement "moyen" des patients à l'effort sur le plan de l'équilibre acido-basique.

La figure 8 reprend les résultats hémodynamiques à  $J_0$  sous la forme des relations  $\overline{PAP} - \dot{Q}$ .

TABLEAU XVI : Moyenne et écart-type des 14 patients étudiés en aigu et des 9 patients contrôlés après traitement, au repos, sans oxygène et avec oxygène. 42

	R	RC8	RO	ROC	ROC8
POD(mmHg)	2,7 ± 2,1	1,3 ± 1,5	-	-	2,5 ± 3,5
PVD téléd(mmHg)	3,2 ± 2,8	3,6 ± 1,6	-	-	4,5 ± 1,6
PAP sys(mmHg)	42 ± 8,4	42 ± 6,5	40 ± 7,4	39 ± 7,6	41,1 ± 8,6
PAP dias(mmHg)	10,8 ± 4,5	10,4 ± 4,1	12,3 ± 4,5	10,8 ± 4,7	9,1 ± 5,7
PAP(mmHg)	24,7 ± 5,9	21,6 ± 5,5	24,2 ± 4,7	22,6 ± 5,6	21,6 ± 6,6
PC(mmHg)	5,6 ± 3,1	3,6 ± 2,2	6,0 ± 3,2	4,1 ± 4,4	4,2 ± 2,2
PMot(mmHg)	19,1 ± 5,4	18,0 ± 3,7	17,6 ± 3,8	17,4 ± 3,8	17,1 ± 7,0
DC(l/mn)	6,22 ± 1,54	5,98 ± 1,26	5,79 ± 1,19	5,95 ± 0,94	5,95 ± 1,02
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	3,70 ± 0,98	3,62 ± 0,56	3,44 ± 0,67	3,50 ± 0,41	3,41 ± 0,54
RAP(mmHg/l/mn)	3,19 ± 0,99	3,09 ± 0,74	3,26 ± 1,11	3,07 ± 0,75	2,96 ± 1,26
RPT(mmHg/l/mn)	4,14 ± 1,21	3,69 ± 0,90	4,34 ± 1,23	3,88 ± 1,08	3,70 ± 1,15
Fréquence cardiaque	87 ± 16	85 ± 20	83 ± 20	87 ± 17	81 ± 18
TAS(mmHg)	131 ± 22	121 ± 25	128 ± 18	122 ± 15	127 ± 28
TAD(mmHg)	78 ± 15	76 ± 15	78 ± 12	76 ± 11	78 ± 15
Poids(kg)	67,5 ± 10,2	66,7 ± 11,3			
Hématocrite)	0,44 ± 0,05	0,42 ± 0,04			
Hémoglobine(g/l)	149 ± 14	143 ± 9			
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7,1 ± 0,8	7,7 ± 1,1	10,1 ± 1,3	10,0 ± 1,0	10,2 ± 1,3
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,3 ± 0,9	6,2 ± 0,6	6,65 ± 1,0	6,56 ± 0,6	6,4 ± 0,3
pHa	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,01
SaO <sub>2</sub>	0,88 ± 0,03	0,88 ± 0,05	0,93 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,94 ± 0,01
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	18,0 ± 2,0	17,3 ± 1,2	19,2 ± 2,0	18,7 ± 2,2	18,5 ± 1,1
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,8 ± 0,9	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,7	4,9 ± 1,1	5 ± 0,6
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,1 ± 0,5	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,5	4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,3
PvOC <sub>2</sub> (kPa)	7,1 ± 0,8	6,8 ± 0,5	7,3 ± 1,0	7,2 ± 0,9	7,0 ± 0,4
pHv	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,03	7,36 ± 0,04	7,36 ± 0,03	7,37 ± 0,02
SvO <sub>2</sub>	0,63 ± 0,06	0,66 ± 0,04	0,69 ± 0,05	0,69 ± 0,07	0,68 ± 0,03
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	13,1 ± 2,4	?	14,2 ± 2,4	14,2 ± 2,7	13,4 ± 1,3
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	670 ± 202	652 ± 106	655 ± 143	667 ± 99	636 ± 127
COD	3,55 ± 0,59	3,72 ± 0,69	3,74 ± 0,55	3,75 ± 0,79	3,67 ± 0,52
FEVG			61 ± 14	66 ± 16	
ECAT sérique(μKatal)			0,5 ± 0,18	0,44 ± 0,21	0,6 ± 0,3
ARP(ng/ml/H)			2,76 ± 3,48	5,72 ± 7,01	4,25 ± 6,26
AT II			13,3 ± 8,4	17,3 ± 14,2	9,3 ± 7,6
Kaliémie(mmol/l)			4,5 ± 0,4		4,6 ± 0,4

TABLEAU XVII : Moyenne et écart-type des 14 patients étudiés en aigu et au repos, avec test de Student

par paire.

	R	RO	P	ROC	P	P
PAP sys (mmHg)	42 ± 8,4	40 ± 7,4	NS	39 ± 7,6	NS	NS
PAP dias (mmHg)	10,8 ± 4,5	12,3 ± 4,5	NS	10,8 ± 4,7	NS	NS
PAP (mmHg)	24,7 ± 5,9	24,2 ± 4,7	NS	22,6 ± 5,6	p<0,05	NS
PC (mmHg)	5,6 ± 3,1	6,0 ± 3,2	NS	4,1 ± 4,4	NS	NS
PMot (mmHg)	19,1 ± 5,4	17,6 ± 3,8	NS	17,4 ± 3,8	NS	NS
DC (l/mn)	6,22 ± 1,54	5,79 ± 1,19	<0,05	5,95 ± 0,94	NS	NS
IC (l/mn/m <sup>2</sup> )	3,7 ± 0,98	3,44 ± 0,67	<0,05	3,5 ± 0,41	NS	NS
RAP (mmHg/l/mn)	3,19 ± 0,99	3,26 ± 1,11	NS	3,07 ± 0,75	NS	NS
RPT (mmHg/l/mn)	4,14 ± 1,21	4,34 ± 1,23	NS	3,88 ± 1,08	NS	NS
Fréquence cardiaque	87 ± 16	83 ± 20	<0,02	87 ± 17	NS	NS
TAS (mmHg)	131 ± 22	128 ± 18	NS	122 ± 15	<0,05	<0,05
TAD (mmHg)	78 ± 15	78 ± 12	NS	76 ± 11	NS	NS
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7,1 ± 0,8	10,1 ± 1,3	<10 <sup>-4</sup>	10 ± 1	<10 <sup>-4</sup>	NS
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,3 ± 0,9	6,65 ± 1,0	<10 <sup>-3</sup>	6,56 ± 0,6	<0,05	NS
pHa	7,40 ± 0,03	7,38 ± 0,04	NS	7,38 ± 0,03	NS	NS
SaO <sub>2</sub>	0,88 ± 0,03	0,93 ± 0,01	<10 <sup>-3</sup>	0,93 ± 0,01	<10 <sup>-3</sup>	NS
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	18,0 ± 2,0	19,2 ± 2,0	<10 <sup>-4</sup>	18,7 ± 2,2	<10 <sup>-4</sup>	NS
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,7	NS	4,9 ± 1,1	NS	NS
PvO <sub>2</sub> (kPa)	4,1 ± 0,5	4,6 ± 0,5	<10 <sup>-4</sup>	4,8 ± 0,7	<10 <sup>-4</sup>	NS
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	7,1 ± 0,8	7,3 ± 1,0	<10 <sup>-3</sup>	7,2 ± 0,9	NS	NS
pHv	7,38 ± 0,03	7,36 ± 0,04	10 <sup>-2</sup>	7,36 ± 0,03	10 <sup>-2</sup>	NS
SvO <sub>2</sub>	0,63 ± 0,06	0,69 ± 0,05	<10 <sup>-4</sup>	0,69 ± 0,07	<10 <sup>-4</sup>	NS
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	13,1 ± 2,4	14,2 ± 2,4	<10 <sup>-4</sup>	14,2 ± 2,7	<10 <sup>-4</sup>	NS
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	670 ± 202	655 ± 143	NS	667 ± 99	NS	NS
COD	3,55 ± 0,59	3,74 ± 0,65	10 <sup>-2</sup>	3,75 ± 0,79	NS	? NS
FEVG		61 ± 14		66 ± 16		NS
ECAT sérique (μKatal)		0,5 ± 0,18		0,44 ± 0,21		NS
ARP (ng/ml/H)		2,76 ± 3,48		5,72 ± 7,01		<0,02
AT II		13,3 ± 8,4		17,3 ± 14,21		NS

TABLEAU XVIII : Moyenne et écart-type des 11 patients étudiés en aigu à l'effort et des 9 patients contrôlés après traitement, avec test de Student par paire.

	EO	EOC	P	EOC8	P	P
PAP sys(mmHg)	87 ±20,2	81,8 ± 19,1	0,07	77,5 ±26,2	NS	NS
PAP dias(mmHg)	27,6±10,8	22,6 ± 8,7	0,01	22,2 ±10,8	0,02	NS
PAP(mmHg)	55,9±15,6	49,8 ± 13,2	<0,02	50 ±16	NS	NS
PC(mmHg)	13,4± 5,6	10,3 ± 3,4	<0,02	10,6 ± 2,8	<0,02	NS
PMot(mmHg)	43,5±16,4	36,2 ± 9,9	NS	41,7 ±16,7	NS	NS
DC(l/mn)	9,52± 2,14	10,06± 2,34	NS	9,88± 1,98	NS	NS
IC(l/mn/m <sup>2</sup> )	5,59± 0,88	5,94± 0,83	NS	5,65± 0,67	NS	NS
RAP(mmHg/l/mn)	4,59± 1,59	3,78± 0,87	NS?	4,45± 2,03	NS	NS
RPT(mmHg/l/mn)	6,01± 1,78	5 ± 1,07	0,02	5,34± 2,08	NS	NS
Fréquence cardiaque	117 ± 23	111 ± 20	NS	109 ±18	NS	NS
TAS(mmHg)	176 ± 19	161 ± 17	10 <sup>-3</sup>	177 ±26	NS	NS
TAD(mmHg)	103 ± 12	96 ± 11	<0,05	100 ±13	NS	NS
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8 ± 1,4	8 ± 1	NS	8,1 ± 0,9	NS	NS
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	7,2± 1,2	7,1 ± 0,9	NS	6,9 ± 0,3	NS	NS
pHa	7,33± 0,04	7,33 ± 0,04	NS	7,35± 0,01	NS	NS
SaO <sub>2</sub>	0,88± 0,04	0,88 ± 0,03	NS	0,89± 0,04	NS	NS
CaO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	17,6± 15	17,7 ± 1,9	NS	17,4 ± 1,6	NS	NS
CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	8,2± 0,7	8,8 ± 1	0,05	8,3 ± 1,3	NS	NS
PvO <sub>2</sub> (kPa)	3,5± 0,5	3,4 ± 0,3	NS	3,4 ± 0,4	NS	NS
PvCO <sub>2</sub> (kPa)	9,0± 1,3	8,8 ± 0,8	NS	8,3 ± 0,7	NS	NS
pHv	7,27± 0,04	7,27 ± 0,04	NS	7,30± 0,02	NS	NS
SvO <sub>2</sub>	0,46± 0,06	0,44 ± 0,06	NS	0,45± 0,09	NS	NS
CvO <sub>2</sub> (ml/100 ml)	9,2± 1,5	9,0 ± 1,6	NS	8,8 ± 2,1	NS	NS
TO <sub>2</sub> (ml/mn/m <sup>2</sup> )	984 ±167	1047 ± 161	NS	979 ±136	NS	NS
COD	2,12± 0,23	2,04± 0,24	NS	2,11± 0,38	NS	NS
ECAT sérique (μKatal)	0,57± 0,22					
ARP(ng/ml/H)	1,72± 0,57					
AT II	12,5± 8,5					

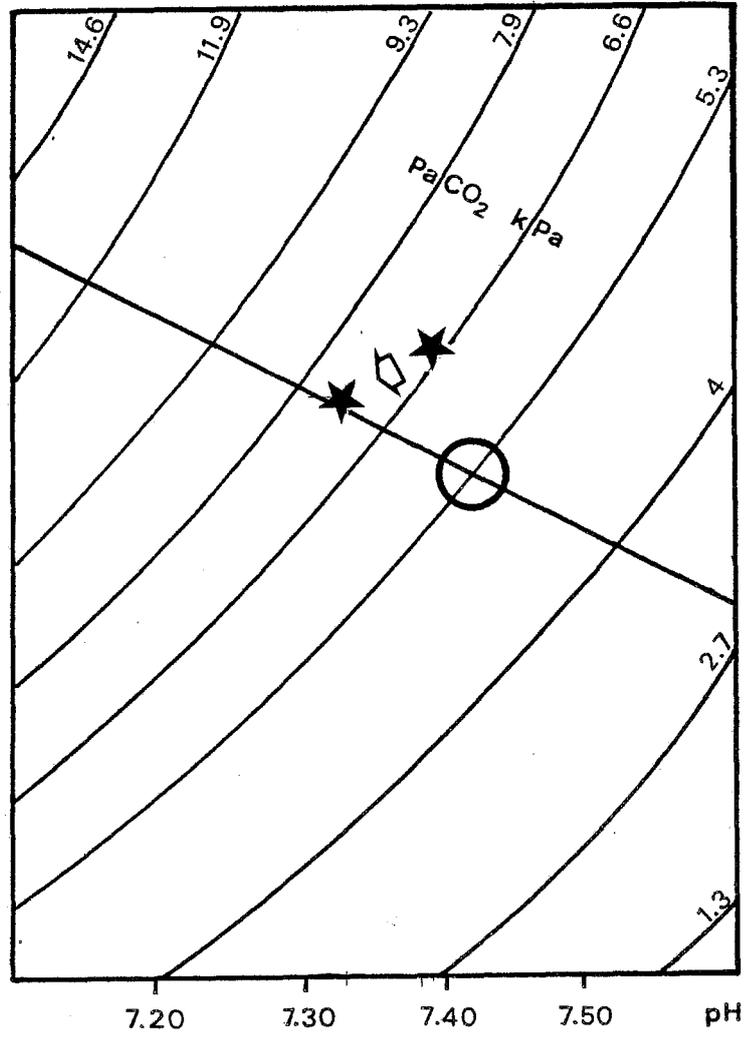


figure 7 : Changement de l'équilibre acido-base entre le repos et l'effort (RO et EO).

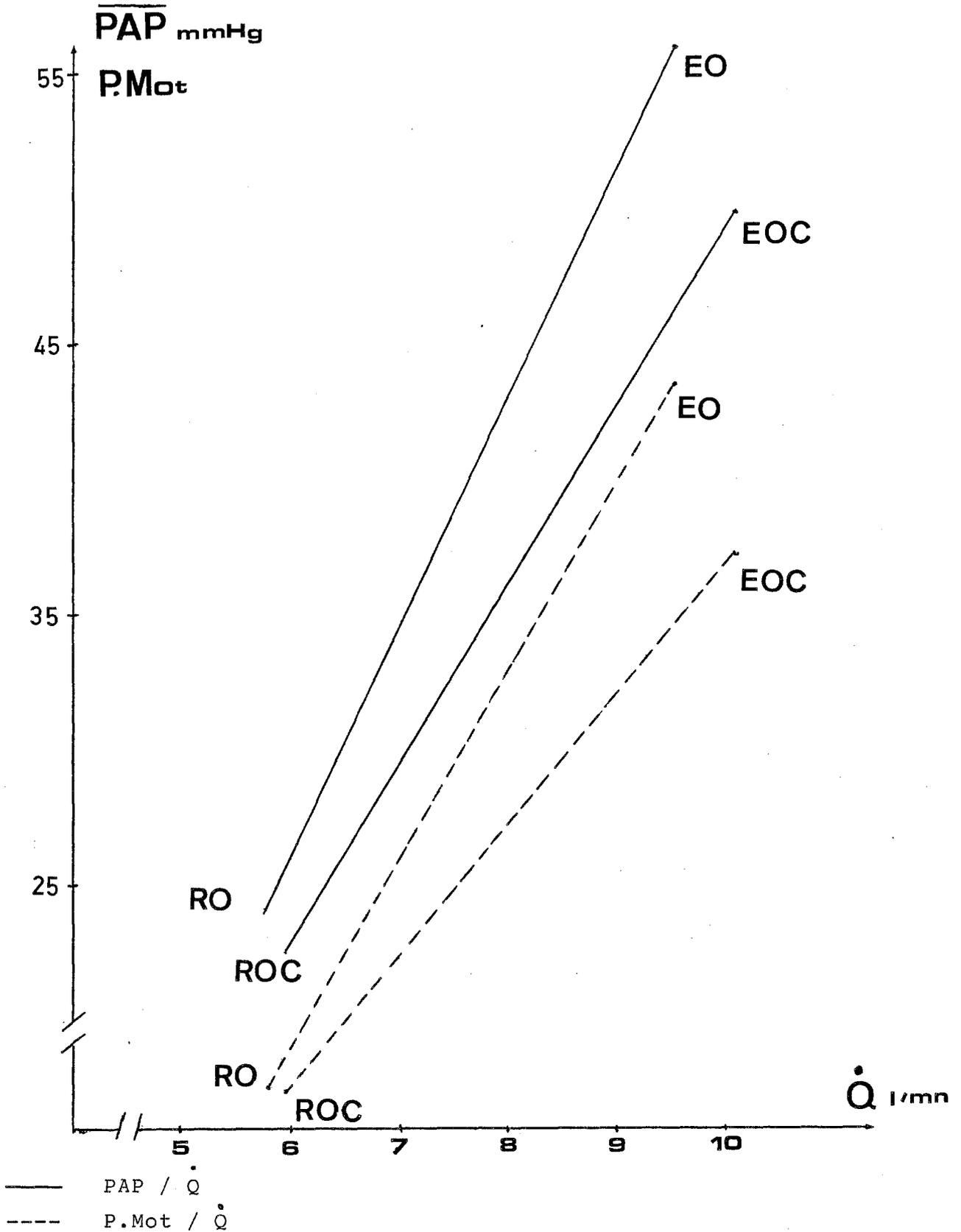


Figure 8 : Relation  $\overline{PAP}$ , P.Mot et  $\dot{Q}$  au repos et à l'effort à  $J_0$  avec oxygénothérapie avec ou sans captopril.

Moyenne des 11 patients qui ont pu réaliser l'effort (EO).

La technique d'analyse en composantes principales a été utilisée pour étudier les corrélations éventuelles entre, d'une part DI : différence des RAPT à l'effort avec ou sans captopril (EO- EOC), et d'autre part la PAS, PAD,  $PaO_2$ ,  $P\bar{V}O_2$ ,  $S\bar{V}O_2$ , ECAT, ARP mesurées au repos à l'air ambiant.

La position des variables est reportée sur le premier plan vectoriel (figure 9).

La proximité de deux variables indique un comportement comparable sans nécessairement corrélation entre ces deux variables.

Ainsi, on note la "proximité" de DI avec ARP et au contraire l'"éloignement" avec ECAT.  $P\bar{V}O_2$  et  $PaCO_2$  ont un comportement "opposé".

Il s'agit plus en fait d'"une boîte à idées".

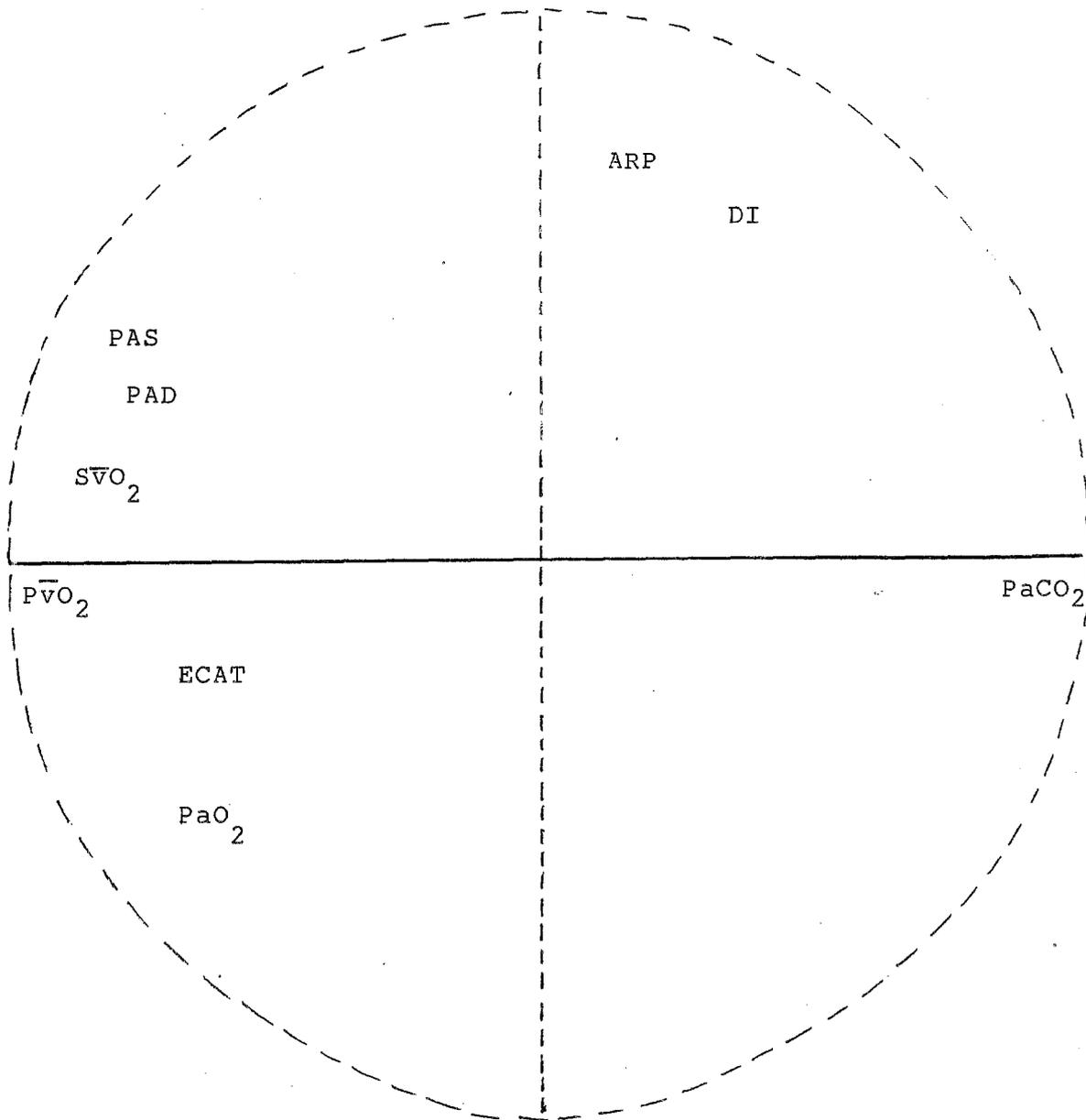


figure 9 : Analyse en composantes principales.

DI est la différence  $RAPT_{(EO)} - RAPT_{(EOC)}$

ARP, ECAT sont les valeurs au repos avec oxygénothérapie RO.

Toutes les autres variables concernent le temps R.

D I S C U S S I O N

---

Dans ce chapitre, deux parties seront abordées successivement :

- la discussion de nos résultats ;
- les traitements vasodilatateurs et leur place dans le traitement de l'HTAP hypoxique des bronchiteux chroniques tant en état stable qu'en poussée aiguë.

A - DISCUSSION DE NOS RESULTATS

Nous envisagerons les résultats au repos, puis ceux à l'effort.

I - AU REPOS

I.1 - AU REPOS A L'AIR AMBIANT (R) (Tableau XVI)

Notre étude a bien concerné des patients en état stable : en effet, la moyenne de la  $PaO_2$  au repos (R)  $7,1 \pm 0,8$  kPa (Tableau XVI) n'est pas différente statistiquement de la moyenne de la  $PaO_2$  :  $7,2 \pm 0,8$  (Tableau I) obtenue à partir des meilleures valeurs de  $PaO_2$  des patients dans les six mois qui ont précédé l'inclusion.

La moyenne des poids des patients à  $J_0$  :  $67,5 \pm 10,2$  kilos, se situe à  $9,4 \% \pm 12,1 \%$  au-dessus du poids idéal fourni par la formule :  

$$\text{poids idéal} = T(\text{cm}) - \left( \frac{T - 150}{20} \right) - 100.$$
 Cela peut correspondre à une surcharge pondérale  $2\sigma$  ou  $4\sigma$  ou à un certain degré d'oedème.

Les patients inclus sont tous porteurs d'un trouble obstructif expiratoire sévère : VEMS à  $0,861 \pm 0,293$  l, VEMS/CV  $43 \% \pm 12 \%$  sans syndrome restrictif associé.

On est frappé par la sévérité de l'insuffisance respiratoire (les patients sont en hypoventilation alvéolaire) et l'élévation modérée de la  $\overline{PAP}$  :  $24,7 \pm 5,9$  mmHg. La valeur normale de la  $\overline{PAP}$  pour des

patients du même âge est  $16 \pm 3$  mmHg (97). S'agit-il de l'effet bénéfique de l'oxygénothérapie que ces patients reçoivent qui a prévenu l'aggravation de l'HTAP ? (61, 95, 123). Au moment de l'inclusion, les patients étaient traités par oxygénothérapie depuis  $20 \pm 15$  mois à un débit moyen de 1,4 l/mn (Tableau I). De plus, tous nos patients reçoivent des théophylliniques retard dont on verra les propriétés vasodilatatrices artérielles pulmonaires (90). 4 patients sur 14 reçoivent de plus des bêta-2 mimétiques doués des mêmes propriétés vasodilatatrices (68).

Ces valeurs relativement modestes de  $\overline{\text{PAP}}$  au repos, compte tenu de la sévérité de l'insuffisance respiratoire, ne préjugent pas de l'aggravation de l'HTAP au cours des désaturations nocturnes. La plupart de nos patients ont des oxymétries nocturnes de type 3 ( $\text{SaO}_2 < 10\% \text{ SaO}_2$  de base) témoignant de désaturations sévères.

L'index cardiaque  $3,7 \pm 0,9$  l/mn/m<sup>2</sup> est à la limite supérieure de la valeur normale ( $3,1 \pm 0,7$  l/mn/m<sup>2</sup>) pour cette tranche d'âges (97).

L'augmentation de l'IC chez le bronchiteux chronique "blue bloater", insuffisant respiratoire a été montrée par BURROWS (19) à la différence du "pink puffer" où l'IC est bas. Cette augmentation de l'IC chez le bronchiteux hypoxique est un des mécanismes d'adaptation à l'hypoxie et son absence serait un élément de mauvais pronostic (11,52).

## I.2 - AU REPOS AVEC OXYGENOTHERAPIE (RO) (Tableau XVII)

---

I.2.a - SUR LE PLAN HEMODYNAMIQUE : L'inhalation pendant au moins 10 minutes d'oxygène par lunette nasale à un débit moyen de 1,4 l/mn ne modifie pas la  $\overline{\text{PAP}}$  mais entraîne une chute significative du débit cardiaque. Ce fait a été établi tant en état stable (52, 127) qu'au cours des décompensations respiratoires aiguës des BPCO (24).

La fraction d'éjection ventriculaire gauche sous oxygénothérapie est normale, de même que la PC.

Des auteurs (4) ont accordé un intérêt pronostique particulier à l'augmentation de la FEVG après 48 heures d'inhalation d'O<sub>2</sub> à 28 %. Ce test permettrait de distinguer les patients bronchiteux chroniques hypoxiques qui tireraient bénéfice d'une oxygénothérapie au long cours.

I.2.b - SUR LE PLAN GAZOMETRIQUE : Pour un débit moyen de 1,4 l/mn, on obtient une amélioration très importante de la PaO<sub>2</sub> (7,1 ± 0,8 à 10,1 ± 1,3 kPa), de la SaO<sub>2</sub> (0,88 ± 0,03 à 0,93 ± 0,01), du CaO<sub>2</sub> (18 ± 2 à 19,2 ± 2 ml/100 ml) au prix d'une élévation modeste mais significative de la PaCO<sub>2</sub> (6,3 ± 0,9 à 6,65 ± 1 kPa).

En terme de transport de l'oxygène (TO<sub>2</sub>), on ne retient aucune différence entre RO et R ; par contre, l'augmentation du CaO<sub>2</sub> et du  $\bar{C}\bar{V}O_2$  avec l'oxygénothérapie permet une élévation significative du coefficient d'oxygène délivré (COD) malgré la baisse du débit cardiaque.

I.2.c - L'ETUDE DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE CHEZ CES PATIENTS PORTEURS D'UNE HTAP HYPOXIQUE REVELE AU REPOS :

- L'ECAT sérique prélevé dans l'artère pulmonaire est abaissé 0,5 ± 0,18  $\mu$ Katal/l pour une normale à 0,75 ± 0,2  $\mu$ Katal/l. On sait que cet enzyme est situé à la surface de la membrane des cellules endothéliales vasculaires (105) et que l'essentiel de cette activité enzymatique se situe au niveau de l'endothélium artériel pulmonaire (81). Deux types de corrélations peuvent être envisagés :

. une corrélation inverse entre ECAT sérique et  $\overline{PAP}$  (r = - 0,45 ; p = 0,1). Cette corrélation n'est pas significative dans ce travail. KAY (53) a établi une corrélation inverse (r = - 0,73 ; p < 0,01) entre l' ECAT tissulaire pulmonaire et la PAP systolique chez le rat quelle que soit la technique utilisée pour créer l'HTAP (hypoxie

ou injection sous-cutanée de monocrotaline). KAY n'a pas retrouvé de corrélation entre les taux sériques d'ECAT et les taux tissulaires à l'inverse de ce qu'avait suggéré OPARIL (85). Il s'avère donc que l'ECAT sérique est un témoin infidèle de l'activité de l'enzyme de conversion artériel pulmonaire.

Cette diminution de l'ECAT tissulaire pulmonaire serait en fait un mécanisme protecteur de la circulation pulmonaire contre les effets presseurs de l'angiotensine II et augmenterait le taux de bradykinine par réduction de sa dégradation. Il semble bien, comme l'a souligné WEIR (98), qu'il existe des relations étroites entre le fonctionnement du muscle lisse artériel pulmonaire et celui de l'endothélium.

La recherche d'une corrélation avec l'hypoxie est difficile à réaliser dans notre travail puisque les prélèvements ont été faits au repos avec oxygène (RO). Néanmoins, nous avons testé cette hypothèse ( $r = 0,46$  ;  $p = 0,1$ ). On ne retrouve donc pas de corrélation significative.

Le rôle de l'hypoxie sur l'ECAT est extrêmement controversé. Des auteurs (58) ont montré une augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion dans des cultures de cellules endothéliales artérielles pulmonaires de boeuf en atmosphère hypoxique (3 % d'O<sub>2</sub>) sans augmentation de l'ECAT dans le surnageant de la culture. D'autres (139) affirment que l'ECAT étudié in vivo chez le mouton n'est pas modifié par l'hypoxie. Enfin, STALCUP (118) a montré que l'ECAT des cultures de cellules endothéliales était diminué par l'hypoxie.

Depuis cette publication, STALCUP s'est rétracté (J. Appl. Physiol., 1985, 59, 1333).

- L'ARP est élevée  $2,76 \pm 3,48$  ng/ml/h pour une normale à  $1 \pm 0,5$  ng/ml/h. L'interprétation est délicate car 6 patients sur 14 étaient sous diurétiques et le clinostatisme était inférieur à 60 minutes au moment du prélèvement.

En résumé, au repos sous oxygénothérapie les faits à retenir sont :

- La baisse significative du DC par rapport au DC au repos en air atmosphérique ;
- La bonne correction des effets shunts pour un débit d'oxygène faible ( $1,39 \text{ l} \pm 0,44 \text{ l/mn}$ ) sans élévation importante de la  $\text{PaCO}_2$  ;
- Les taux bas d'ECAT sérique, en sachant que l'ECAT sérique est un mauvais témoin de l'ECAT tissulaire artériel pulmonaire.

### I.3 - EFFETS DU CAPTOPRIL AU REPOS ASSOCIE A L'OXYGENOTHERAPIE EN AIGU (ROC) ET APRES 8 SEMAINES DE TRAITEMENT ROC8 (Tableaux XVI ET XVII)

---

Si l'on compare RO et ROC on ne retient pas de différences significatives pour les valeurs hémodynamiques cardiaques droites, ni pour les valeurs gazométriques, le  $\text{TO}_2$  et le COD. La TAS est abaissée seule de façon significative avec le captopril.

Après 8 semaines de traitement, il n'existe pas de baisse de la  $\overline{\text{PAP}}$ , ni des RAP et RAPT. On ne note pas d'effets délétère au niveau des gaz du sang. La FEVG augmente mais de façon non significative.

Avant de conclure à l'inefficacité du captopril pour réduire l'HTAP, les RAP et les RAPT des bronchiteux chroniques, il faut répondre à deux objections :

- La dose de 12,5 mg de captopril en aigu et de 12,5 mg x 3 en traitement quotidien est-elle suffisante pour bloquer le système rénine-angiotensine ?

. L'ARP (ROC) est augmentée de façon significative par rapport à RO, ce qui témoigne d'un blocage du système rénine-angiotensine.

Cette augmentation est maintenue à ROC8 .

. Les taux d'ECAT sérique sans captopril sont abaissés mais de façon non significative. La baisse des taux d'ECAT est habituelle chez les patients traités par captopril mais n'est pas obligatoire (82).

Par ailleurs, la conservation des échantillons plasmatiques des patients traités par captopril doit se faire à  $- 80^{\circ}$  C sans quoi l'inhibition de l'ECAT sérique décroît avec le temps (102). C'est peut-être pour cette raison que nos taux d'ECAT sériques avec captopril ne sont pas abaissés de façon significative car nos prélèvements n'ont pas été tous conservés à  $- 80^{\circ}$  C.

Enfin, on a vu que le taux d'ECAT sérique est un mauvais témoin de l'ECAT tissulaire.

. Les taux d'angiotensine II avec captopril ne subissent pas de modifications significatives en aigu mais baissent significativement après 8 semaines de traitement, lorsqu'on compare les valeurs ROC et ROC8 ( $p = 0,05$ ).

. Enfin, les travaux de GAVRAS (33) montrent que 10 mg de captopril chez des adultes sains suffisent à bloquer le système rénine-angiotensine dès la 20ème minute, et ce pendant 120 minutes.

Nous avons utilisé de parti pris de faibles doses de captopril pour prévenir les incidents et accidents hypotensifs et éviter le risque de désarmoçage du ventricule gauche par une chute trop importante de la PC.

- Le délai de 60 minutes après l'ingestion orale du captopril est-il suffisant pour juger ses effets ?

Le blocage du système rénine-angiotensine est obtenu avec le captopril par voie orale dès la 20ème minute, le maximum d'effets survient dès la 50ème minute et se maintient en plateau pendant 30 minutes environ ( 31).

On peut donc conclure que les faibles doses utilisées de captopril sont suffisantes théoriquement pour bloquer le système rénine-angiotensine. Cependant, l'absence de baisse significative de l'AT II en aigu peut être le témoin d'une dose insuffisante.

Dans la littérature, deux études ont été publiées sur l'action du captopril seul chez des patients porteurs de BPCO avec HTAP hypoxique. Deux résumés (69, 116) rapportent les résultats de l'association captopril plus oxygène.

RICHARD (99) a étudié l'effet de 50 mg de captopril en une prise unique chez 6 patients porteurs d'une HTAP hypoxique. L'étiologie exacte de l'insuffisance respiratoire chronique n'est pas connue. Les mesures sont faites en air ambiant avant et 60 minutes après la prise du captopril. La  $\overline{\text{PAP}}$ , les RAP, les gaz du sang ne sont pas modifiés ; seul l'IC est augmenté, ce qui entraîne une augmentation significative du  $\text{TO}_2$ .

SAADJAN (106) a évalué l'effet de 25 mg de captopril en une prise unique chez 8 patients porteurs d'une HTAP par BPCO et d'une insuffisance ventriculaire gauche. L'HTAP de ces patients est à la fois pré et post-capillaire. Là encore aucun effet favorable sur la circulation pulmonaire n'est obtenu.

SORBINI (116) a étudié l'effet de 150 mg de captopril en une prise unique chez 6 patients porteurs d'une HTAP par BPCO associé ou non à une oxygénothérapie à faible débit. L'association oxygène - captopril diminue la  $\overline{\text{PAP}}$  de 14,06 %, les RAP de 11,4 %, alors que l'oxygénothérapie seule ne les diminue respectivement que de 5,95 % et 3,4 %. Le captopril seul ne modifie pas la  $\overline{\text{PAP}}$ .

MARTINEZ-BENAZET (69) a testé les effets de 50 mg de captopril en une prise unique chez 15 patients porteurs d'une HTAP par BPCO associé ou non à de l'oxygène pur. Chez 11 des 15 patients,  $\overline{\text{PAP}}$ , P.Mot et RAP chutent de façon significative après captopril seul et de façon plus nette encore avec l'association captopril plus oxygène. L'ab-

sence de modifications des gaz du sang avec le captopril seul est en faveur d'une vasodilatation sans inhibition de la vasoconstriction hypoxique.

Dans notre travail, nous ne retrouvons pas du tout l'effet favorable de l'association oxygène - captopril et nous concluons à l'absence d'effet du captopril associé à l'oxygénothérapie, au repos, en administration aiguë et chronique, sur l'HTAP du bronchiteux chronique.

La tolérance générale et métabolique du captopril a été très bonne. Aucune insuffisance rénale ne s'est produite. La kaliémie des patients a augmenté de  $4,5 \pm 0,4$  à  $4,6 \pm 0,4$  mmol/l mais de façon non significative. Il faut tout de même éviter l'association avec un diurétique épargneur potassique. Un patient a présenté une éruption purpurique des avant-bras. Aucun patient n'a présenté une aggravation de sa toux comme cela a été signalé récemment (111).

## II - A L'EFFORT

---

### II.1 - A L'EFFORT AVEC OXYGENOTHERAPIE (EO) (Tableau XVIII)

---

II.1.a - SUR LE PLAN HEMODYNAMIQUE : La  $\overline{PAP}$  passe de  $24,2 \pm 4,7$  mmHg à  $55,9 \pm 15,6$  mmHg après 3 minutes d'effort à 25 watts. Les RAP passent de  $3,26 \pm 1,11$  mmHg/l/mn à  $4,59 \pm 1,59$  mmHg/l/mn à l'effort, soit une augmentation de 29 %. Cette augmentation des RAP à l'effort est très caractéristique de l'HTAP des BPCO comme l'ont montré SEGEL (110) et HARRIS (46) (figure 10) alors que les patients porteurs d'une HTAP post-capillaire ou primitive ont des RAP voisines au repos et à l'effort (97). On explique ces modifications de résistances pulmonaires par la mise en jeu de la vasoconstriction hypoxique liée à la

désaturation artérielle induite par l'effort chez nos patients. En effet, la  $PaO_2$  passe de  $10,1 \pm 1,3$  kPa (RO) à  $8 \pm 1,4$  kPa (EO) et la  $SaO_2$  de  $0,93 \pm 0,01$ (RO) à  $0,88 \pm 0,04$  (EO).

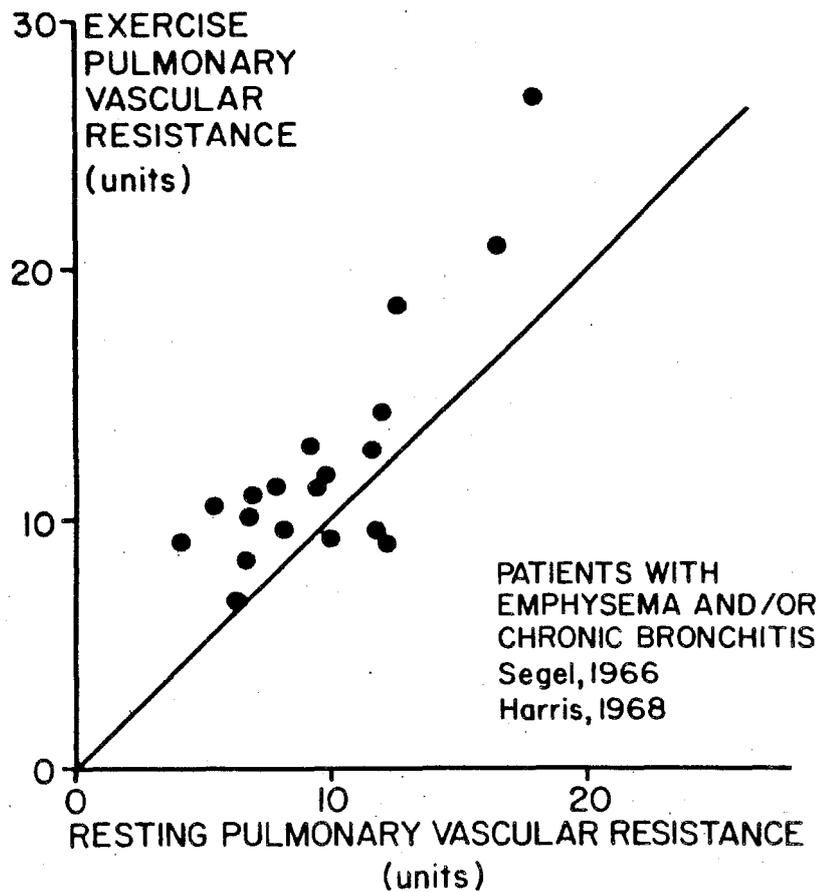


figure 10 : Modification des résistances artérielles pulmonaires à l'effort chez l'emphysémateux et le bronchiteux chronique.

De plus, on a déjà dit qu'il existe de bonnes corrélations entre l'amplitude des oscillations respiratoires et la  $\overline{PAP}$  à l'effort (133).

La PC passe de  $6,0 \pm 3,2$  mmHg (RO) à  $13,4 \pm 5,6$  mmHg (EO). Cette augmentation de la PC à l'effort pour la même augmentation du débit cardiaque est normale comparée aux valeurs d'un groupe de sujets sains du même âge (126). Nous ne retrouvons pas cette augmentation pathologique de la PC à l'effort chez le bronchiteux chronique qui a été décrite par certains (45). La participation d'une cardiopathie gauche à

l'HTAP des BPCO est une question débattue (104) pour laquelle on invoque le rôle de l'hypoxie sur le myocarde, des mouvements septaux paradoxaux, ou encore l'association d'une cardiopathie gauche ischémique ou hypertensive. Dans notre travail, nous avons éliminé tous les patients porteurs d'une cardiopathie gauche. Ceux-ci sont nombreux compte tenu de certains facteurs de risque communs entre la bronchite chronique et l'insuffisance coronaire par exemple.

II.1.b - SUR LE PLAN GAZOMETRIQUE : A l'effort nous avons signalé la baisse de la  $PaO_2$  et de la  $SaO_2$  chez nos patients. Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour l'expliquer (74) :

- La chute de la  $P\bar{V}O_2$  qui passe de  $4,6 \pm 0,5$  kPa (RO) à  $3,5 \pm 0,5$  kPa (EO) augmente l'effet du shunt des patients sans qu'il y ait nécessairement une baisse de la  $PAO_2$ . La baisse considérable de la  $P\bar{V}O_2$  à l'effort ( $3,5 \pm 0,5$  kPa) pour une charge de 25 watts est un témoin de la gravité de nos patients.

- Une diminution du temps de contact du sang au niveau de la membrane alvéolo-capillaire peut être invoquée chez nos patients dont plusieurs ont des lésions d'emphysème centro-lobulaire associées.

- Les rapports ventilation-perfusion améliorés à l'effort chez le sujet sain, ne le sont pas à l'effort chez le bronchiteux, sans toutefois se dégrader, d'après DANTZKER (20). MINH et Coll. (74) ont établi au repos et à l'effort une très bonne corrélation entre la  $PaO_2$  et le rapport  $\dot{V}A/Q$ , tandis que la  $P\bar{V}O_2$  au repos et à l'effort n'était pas corrélée à l'apparition d'une hypoxémie d'effort.

- De plus, l'hypoventilation alvéolaire de nos patients s'aggrave ; la  $PaCO_2$  augmente de  $6,65 \pm 1,0$  kPa (RO) à  $7,2 \pm 1,2$  kPa (EO).

En résumé : L'hypoxie de nos patients à l'effort peut s'expliquer par une chute de la  $P\bar{V}O_2$ , mais surtout par une inadéquation des

rapports ventilation-perfusion à l'effort, aggravée par une insuffisance des réserves respiratoires.

Le changement de pH induit par l'effort ( $7,38 \pm 0,04$  RO à  $7,33 \pm 0,04$  EO) est le fait d'une acidose mixte (figure 7).

### II.1.c' - LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE A L'EFFORT EN DECUBITUS DORSAL

La comparaison de l'ARP, de l'ECAT, de l'AT II des temps RO et EO ne montre pas de différence significative (Tableaux XVI et XVII).

On conclut que chez nos patients le système rénine-angiotensine n'est pas mis en jeu à l'effort en décubitus et ne semble donc pas participer à l'élévation de la  $\overline{PAP}$  d'effort. Des conclusions semblables avaient été établies pour l'adaptation de la tension artérielle systémique à l'effort en décubitus (25).

### II.2 - A L'EFFORT AVEC OXYGENOTHERAPIE ET CAPTOPRIL A $J_0$ (EOC) ET J + 8 SEMAINES (EOC8) (Tableau XVIII)

---

II.2.a - SUR LE PLAN HEMODYNAMIQUE : On note une baisse significative de la PAP d,  $\overline{PAP}$ , PC, des RAPT, de la TAS et TAD avec le captopril par rapport aux valeurs obtenues à EO.

La pression motrice baisse de  $43,5 \pm 16,4$  mmHg (EO) à  $36,2 \pm 9$  mmHg (EOC) mais de façon non significative. Les RAP baissent également, mais de façon non significative.

L'intensité de l'exercice EO et EOC sont identiques (25 watts chacun pendant 3 minutes) comme l'atteste l'absence de différence significative des fréquences cardiaques.

Ces résultats permettent-ils d'affirmer que le captopril est responsable d'une vasodilatation artérielle pulmonaire authentique à l'effort ? (figure 8 ). La réponse est difficile et mérite quelques remarques.

On retient un effet vasodilatateur artériel pulmonaire lorsque la baisse de la pression motrice (PMot) est obtenue à débit cardiaque constant ou augmenté. Ce cas ne pose pas de problème.

A l'inverse, qu'en est-il lorsqu'à débit cardiaque comparable on assiste à une baisse de la  $\overline{PAP}$ ? C'est le problème posé par nos résultats à l'effort au captopril.

Dans notre cas, les RAPT ont baissé de façon significative, tandis que les RAP ( $\overline{PAP} - PC/Q$ ) ont chuté, mais de façon non significative. La  $\overline{PAP}$  a diminué essentiellement par une baisse significative de la PC, écartant ainsi un phénomène de vasodilatation artérielle pulmonaire authentique. La baisse de la PC (EOC) est liée à l'effet vasodilatateur artériel systémique du captopril dont témoigne la baisse de la TAS et TAD (130). La baisse des RAPT par le captopril à l'effort semble corrélée sur l'ACP (figure 9) à l'ARP mesurée au repos. Cette hypothèse a été testée :  $r = 0,51$  avec  $p = 0,1$ , et n'est donc pas significative.

II.2.b - SUR LE PLAN GAZOMETRIQUE : Il n'existe pas de dégradation de la  $PaO_2$  à l'effort avec le captopril. C'est un argument supplémentaire pour écarter une inhibition de la VCH par le captopril.

Au total, à l'effort, le captopril, par une baisse de la PC, permet d'atténuer l'élévation de la  $\overline{PAP}$  sans effets délétères sur les échanges gazeux chez les bronchiteux chroniques avec HTAP. Un phénomène de vasodilatation artérielle pulmonaire est peu probable.

II.2.c - APRES 8 SEMAINES DE TRAITEMENT : La  $\overline{PAP}$  (EOC8) est comparable à celle de  $J_0$  avec captopril (EOC). La  $PaO_2$  reste parfaitement stable.

Cependant, le faible effectif des patients contrôlés (9) ne permet pas d'obtenir des différences significatives pour la  $\overline{PAP}$ , les RAPT entre les mesures à EO et EOC8 (Tableau XVIII).

B - LES TRAITEMENTS VASODILATATEURS DANS L'HTAP HYPOXIQUE DES BPCO

Nous rapportons les résultats de la littérature concernant les vasodilatateurs utilisés dans cette indication. Nous précisons les précautions à prendre dans l'interprétation des résultats et le maniement des vasodilatateurs. Nous tenterons de préciser leur place dans le traitement de l'HTAP hypoxique des BPCO.

I - LES VASODILATATEURS UTILISES

Nous rapportons les effets hémodynamiques et sur les échanges gazeux des vasodilatateurs utilisés dans l'HTAP des BPCO.

Nous verrons successivement les dérivés nitrés, le nitroprussiate, la phentolamine, l'hydralazine, la théophylline, les sympathomimétiques, les calcium antagonistes, les écosanoïdes.

I.1 - LES DERIVES NITRES

Les effets de 30 mg de dinitrate d'isosorbide contre un placebo ont été testés dans un essai randomisé en double aveugle chez 18 patients atteints de BPCO avec une HTAP (21). La baisse de la  $\overline{\text{PAP}}$  dans le groupe traité par le dinitrate est très modeste. La baisse du DC sans modification des RAP exclut ici un effet vasodilatateur. Les gaz du sang ne sont pas modifiés.

ZARET (16) démontre à l'inverse chez 9 patients traités par 0,8 mg de nitroglycerin sublinguale, une baisse significative de la  $\text{PaO}_2$  et de la  $\overline{\text{PVO}}_2$  avec une augmentation du gradient alvéolo-artériel en  $\text{O}_2$ . La baisse de la  $\overline{\text{PAP}}$  constatée est liée là aussi à une chute du débit cardiaque, liée probablement à un effet vasodilatateur systémique prédominant. La baisse du débit cardiaque associée à l'aggravation de l'hypoxie aboutit à une baisse très importante de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus.

Des auteurs (44) ont étudié le mécanisme de l'hypoxie induite par 0,6 mg de nitroglycérine sublinguale chez des sujets sains, des patients porteurs d'un trouble obstructif de gravité variable et sur un modèle animal (chiens).

La chute de la  $PaO_2$  a été de 9 mmHg chez les sujets sains, de 14 mmHg chez les patients porteurs d'un trouble obstructif modéré (VEMS à 80 % th) et de 4 mmHg chez les patients atteints d'une BPCO sévère. La moindre diminution de la  $PaO_2$  dans les BPCO sévères est expliquée par une distension des vaisseaux pulmonaires plus importante qui les rendrait moins sensibles à l'inhibition de la vasoconstriction hypoxique (8) induite par la nitroglycérine.

L'étude du modèle animal montre une aggravation des rapports ventilation - perfusion expliquant la chute de la  $PaO_2$ .

En résumé, les dérivés nitrés par leur action préférentielle sur la précharge du ventricule droit, entraînent une baisse de la  $\overline{PAP}$  au prix d'une baisse du débit cardiaque.

De plus, leur action sur les vaisseaux pulmonaires aboutit à une dégradation des rapports ventilation-perfusion et à une majoration de l'hypoxémie.

## I.2 - NITROPRUSSIATE

---

ZARET et Coll. (16) ont testé les effets d'une perfusion de 10 minutes de 1 mg/kg/mn de nitroprussiate chez 6 patients en état stable, porteurs d'une HTAP par BPCO. La  $\overline{POD}$ , la  $\overline{PAP}$ , le PC, les RAP baissent de façon modeste mais significative de même que la  $PaO_2$  avec une augmentation du gradient alvéolo-capillaire en  $O_2$ . Des effets comparables ont été retrouvés par FLENLEY et Coll. (68) de même que sur des modèles animaux (6).

L'ensemble de ces résultats sont en faveur d'une diminution prédominante de la précharge du ventricule droit et d'une probable inhibition de la vasoconstriction hypoxique. Enfin, le nitroprussiate n'est disponible uniquement par voie intra-veineuse.

### I.3 - LA PHENTOLAMINE

---

- Cet alpha bloquant a été perfusé (40) à la dose de 0,3 mg/mn chez 9 patients porteurs d'une HTAP par BPCO en état stable. Les mesures ont été réalisées à la 15ème minute : la  $\overline{\text{PAP}}$  est passée de 22,8 à 14,9 mmHg avec une chute significative des RAP, sans modification du DC et des gaz du sang.

- La phentolamine a été également utilisée (10-15 mg/heure) au cours des poussées d'insuffisance respiratoire aiguë des BPCO chez 7 patients par DOMENIGHETTI (27). Les mesures sont réalisées à l'air ambiant. Là encore on note une chute significative de la  $\overline{\text{PAP}}$ , des RAP, sans modification du DC, des gaz du sang, de la pression artérielle moyenne.

### I.4 - L'HYDRALAZINE

---

SHEPARD et Coll. (54) ont étudié les effets de 200 mg répartis en quatre prises orales d'hydralazine chez 14 patients avec HTAP modérée ( $\overline{\text{PAP}}$  à  $23 \pm 1$  mmHg au repos) par BPCO au repos et à l'effort.

Sur le plan hémodynamique, au repos il n'y a pas de modification significative de la  $\overline{\text{PAP}}$ , des RAPT, alors qu'à l'effort il existe une diminution significative de la  $\overline{\text{PAP}}$ , des RAPT et augmentation de l'IC sans augmentation de la demande d'oxygène du myocarde (mesurée par le produit fréquence cardiaque x pression artérielle).

Trois patients développent une tachycardie sinusale qui impose l'arrêt de l'essai.

Le fait marquant et original pour une thérapeutique vasodilatatrice est l'amélioration de la  $\text{PaO}_2$  et la baisse de la  $\text{PaCO}_2$ , tant au repos qu'à l'effort après hydralazine. La ventilation externe mesurée est augmentée après hydralazine.

L'explication invoquée par SHEPARD et Coll. est une augmentation du débit sanguin et de la quantité d'oxygène délivrée au niveau des muscles respiratoires grâce à l'augmentation de l'IC et du  $\text{TO}_2$  induite par l'hydralazine. Par ce mécanisme, le seuil de fatigue des muscles respiratoires serait relevé (41).

Ces modifications gazométriques et de la ventilation après hydralazine ont été notées par MILLER et Coll. (73), alors que ZARET et Coll. (16) constatent uniquement une augmentation de la  $\overline{\text{PVO}}_2$  sans modification de la  $\text{PaO}_2$  et  $\text{PaCO}_2$ .

RUBIN et Coll. ont rapporté une baisse modeste de la  $\overline{\text{PAP}}$ , des RAPT avec une augmentation du DC, tant au repos qu'à l'effort (103).

TUXEN et Coll. (147) rapportent l'absence d'effet hémodynamique de l'hydralazine chez 9 patients porteurs d'HTAP par BPCO.

Le mécanisme exact de l'action de l'hydralazine sur la circulation pulmonaire est sujet à débat puisque BISHOP et Coll. ont montré que l'hydralazine n'inhibe pas la vasoconstriction hypoxique chez le chien (13). Puisque l'hydralazine améliore la  $\text{PaO}_2$  et la  $\overline{\text{PVO}}_2$ , une diminution du stimulus hypoxique peut expliquer l'effet favorable de ce produit sur la circulation pulmonaire écartant ainsi un effet direct de l'hydralazine sur les artères pulmonaires.

Les effets secondaires méritent d'être connus : tachycardie, hypotension parfois brutale, léthale une fois dans la série de 13 patients de PACKER et Coll. (88). Il s'agissait d'un patient porteur d'une HTAP sévère post-embolique. L'aggravation de la dyspnée est fréquente pour TUXEN. Son mécanisme n'est pas clair : augmentation de la ventilation, augmentation du débit cardiaque (hyperpnée cardiodynamique de WASSERMAN), augmentation de la perfusion responsable de zones d'oedèmes pulmonaires ?

En résumé, l'hydralazine dans l'HTAP hypoxique permet une augmentation importante du DC. La PAP est en fait peu modifiée. Les RAPT sont diminués. Ces effets hémodynamiques non constants sont acquis sans aggravation des gaz du sang, voire même avec une amélioration de la ventilation alvéolaire. L'aggravation de la dyspnée est possible.

### I.5 - LA THEOPHYLLINE

---

WEST (90) a étudié les effets de l'aminophylline chez 9 patients porteurs de BPCO avec HTAP et syndrome oedémateux. Un gramme d'aminophylline est perfusé en 30 minutes.

La  $\overline{PAP}$  passe de 39,4 à 25,4 mmHg, la  $\overline{PC}$  de 8,6 à 2,1 mmHg, les RAP de 431 à 313 dynes sec  $cm^{-5}$ , sans modification du  $\dot{Q}$ . On reconnaît là un effet vasodilatateur de la théophylline sur la circulation artérielle pulmonaire et WEST pense qu'il s'agit d'un effet direct. BARER évoque lui aussi un effet direct probable de la théophylline sur le tonus artériel pulmonaire (142). Néanmoins, il faut noter que le  $PaCO_2$  passe de 56,2 à 50,6 mmHg sans modification cependant de la  $SaO_2$ .

La régression de l'acidose induite par l'amélioration de l'hypoventilation alvéolaire peut participer à l'action vasodilatatrice (5).

De plus, la théophylline a pu améliorer le trouble obstructif expiratoire, diminuer la pression intrathoracique et de là diminuer la pression transmurale des vaisseaux.

### I.6 - LES SYMPATHOMIMETIQUES

---

I.6.A - L'ISOPROTERENOL : Il s'agit d'un bêta-agoniste presque pur. WILLIAMS et Coll. (138), LOCKHART et Coll. (63) ont démontré une

augmentation du  $\dot{Q}$  et une réduction des RAP après injection intraveineuse d'isoprotérénol chez des patients avec HTAP par BPCO. Dans ces travaux, on ne sait quelle est la part d'un effet direct de l'isoprotérénol et celle d'un effet bronchodilatateur améliorant les effets shunts et diminuant ainsi le stimulus hypoxique sur la circulation pulmonaire.

#### I.6.b - LES BETA-2-SYMPATHOMIMETIQUES

FENLEY et Coll. (68) ont étudié les effets de 22,5 mg et 15 mg de pirbutérol par voie orale (béta-2-sympathomimétique prochedu salbutamol) en administration aiguë et après 6 semaines de traitement chez 12 patients atteints d'HTAP par BPCO. On retient une augmentation du DC, de la fraction d'éjection ventriculaire droite, et une diminution modeste de la  $\overline{PAP}$  sans chute de la  $PaO_2$ . Le VEMS n'est pas modifié après 6 semaines de traitement. Une action inotrope positive du pirbutérol est proposée en plus d'une action vasodilatatrice artérielle pulmonaire.

Des résultats comparables ont été rapportés avec la terbutaline, que ce soit par voie intraveineuse (128) ou sous-cutanée (17).

Le salbutamol par voie intraveineuse est capable d'abaisser les RAP au repos chez le bronchiteux chronique pour LOCKHART (146).

#### I.7 - LES CALCIUM ANTAGONISTES

---

L'utilisation des calcium antagonistes dans l'HTAP hypoxique a fait l'objet d'une revue de la littérature en 1985 (56). Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'augmentation du flux de calcium est nécessaire au cours de la VCH, que l'on invoque une action directe de l'hypoxie sur les artérioles pulmonaires ou le relarguage par des cellules périvasculaires d'agents vasoactifs. En faveur de ce dernier mécanisme, des auteurs (2) ont pu inhiber la VCH chez des moutons, par l'administration intraveineuse de cromolyn, calcium antagonistes inhibant spécifiquement la dégranulation des mastocytes.

Chez l'animal, le verapamil (66, 67, 129) et la nifedipine (57) sont capables d'inhiber ou d'atténuer la BCH. De plus, la nifedipine réduit partiellement l'HTAP produit par un mois d'exposition à l'hypoxie chez le rat (119).

Chez l'Homme, NAEIJE et Coll. (76) notent chez 8 sujets sains volontaires l'absence d'inhibition de la VCH par 20 mg de nifedipine.

SIMMONEAU et Coll. (115) ont testé l'effet de 20 mg sublingual de nifedipine chez 13 patients en poussée d'insuffisance respiratoire aiguë d'une BPCO. La  $\overline{PAP}$  passe de  $38 \pm 4$  mmHg à  $31 \pm 4$  mmHg, tandis que le  $\dot{Q}$  passe de  $7,0 \pm 0,5$  à  $7,8 \pm 0,5$  l/mn. La PC reste stable à  $7 \pm 1$  mmHg. Les RAP chutent de 37 % et cette chute est corrélée de façon inverse avec la  $PaO_2$  initiale. La  $PaO_2$  baisse de  $45 \pm 2$  à  $42 - 2$   $42 \pm 2$  mmHg. Cependant, la  $\overline{PvO_2}$  reste stable grâce à l'augmentation du  $\dot{Q}$ . Chez 6 des 13 patients a été étudié l'effet de l'association nifedipine plus oxygène à fort débit ( $PaO_2$  à  $227 \pm 55$  mmHg). La correction de l'hypoxie s'accompagne de la disparition de l'effet de la nifedipine sur les RAP. Ainsi il n'y a pas d'effet additif dans cette association.

KENNEDY et Coll. (55) ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle et croisée, utilisant la nifedipine contre un placebo associé ou non à une oxygénothérapie à faible débit, au repos et à l'effort, chez 6 patients atteints d'une HTAP par BPCO. Cette étude est particulièrement intéressante puisqu'elle reproduit les conditions dans lesquelles on serait amené à prescrire un vasodilatateur c'est-à-dire souvent associé à une oxygénothérapie à faible débit. Sa méthode est rigoureuse. La  $PaO_2$  de base est à  $49 \pm 7$  mmHg.

Par rapport au placebo, la nifedipine abaisse les RAP de 26 % au repos et de 44 % à l'effort, à l'air ambiant. Associée à l'oxygénothérapie à faible débit, la nifedipine produit une baisse additionnelle des RAP de 18 % au repos et 27 % à l'effort, à la différence de l'étude de SIMMONEAU (115). Cette discordance peut être expliquée par la différence de  $PaO_2$  avec oxygénothérapie ( $74 \pm 7$  mmHg dans l'étude de KENNEDY et  $227 \pm 55$  mmHg dans l'étude française). Dans cette dernière, la vasoconstriction hypoxique a pu être plus complètement levée par le fort débit de l'oxygénothérapie.

Là encore on retient une baisse de la  $PaO_2$  après nifedipine au repos à l'air ambiant de  $51 \pm 3$  mmHg à  $47 \pm 2$  mmHg, tandis qu'à l'effort il n'existe pas de différence. Avec oxygénothérapie et nifedipine, la  $PaO_2$  passe de  $74 \pm 7$  à  $61 \pm 4$  mmHg au repos et de  $64 \pm 3$  à  $56 \pm 3$  mmHg à l'effort.

Pour expliquer l'aggravation de l'hypoxie, NAEIJE (72) a mis en évidence, par la technique d'élimination, de multiples gaz inertes de WAGNER, une détérioration des rapports VA/Q avec une redistribution de 20 % du Q des zones à VA/Q normaux vers des unités à bas VA/Q. Ces faits sont expliqués par une inhibition partielle de la VCH.

En résumé, la nifedipine est capable, en inhibant partiellement la VCH, d'abaisser les RAP et la  $\overline{PAP}$ , dans l'HTAP par BPCO, au prix d'une aggravation des rapports ventilation-perfusion. Cependant, l'augmentation de l'IC permet d'éviter une baisse de la  $\overline{PvO_2}$ . Enfin, l'association avec l'oxygénothérapie à faible débit permet un effet additionnel sur les RAP.

## I.8 - LES ECOSANOIDES

---

NAEIJE et Coll. (80) ont administré par voie intraveineuse la  $PGE_1$  à des doses variables à 26 patients atteints de BPCO, présentant une décompensation respiratoire aiguë. La  $\overline{PAP}$  baisse alors que l'IC augmente sans modification des gaz du sang, permettant ainsi une augmentation du  $TO_2$ . La  $PGE_1$  n'agit pas par inhibition de la VCH, comme le démontre son absence d'effets sur l'HTAP hypoxique de 9 sujets sains volontaires, respirant de l'air avec une  $F_1O_2$  à 12,5 %. L'absence d'action sur la VCH explique la stabilité de la  $PaO_2$ .

D'une façon plus générale, il est utile de rappeler de façon schématique le métabolisme de l'acide arachidonique et l'intérêt d'action sélective sur certains métabolites (figure 11).

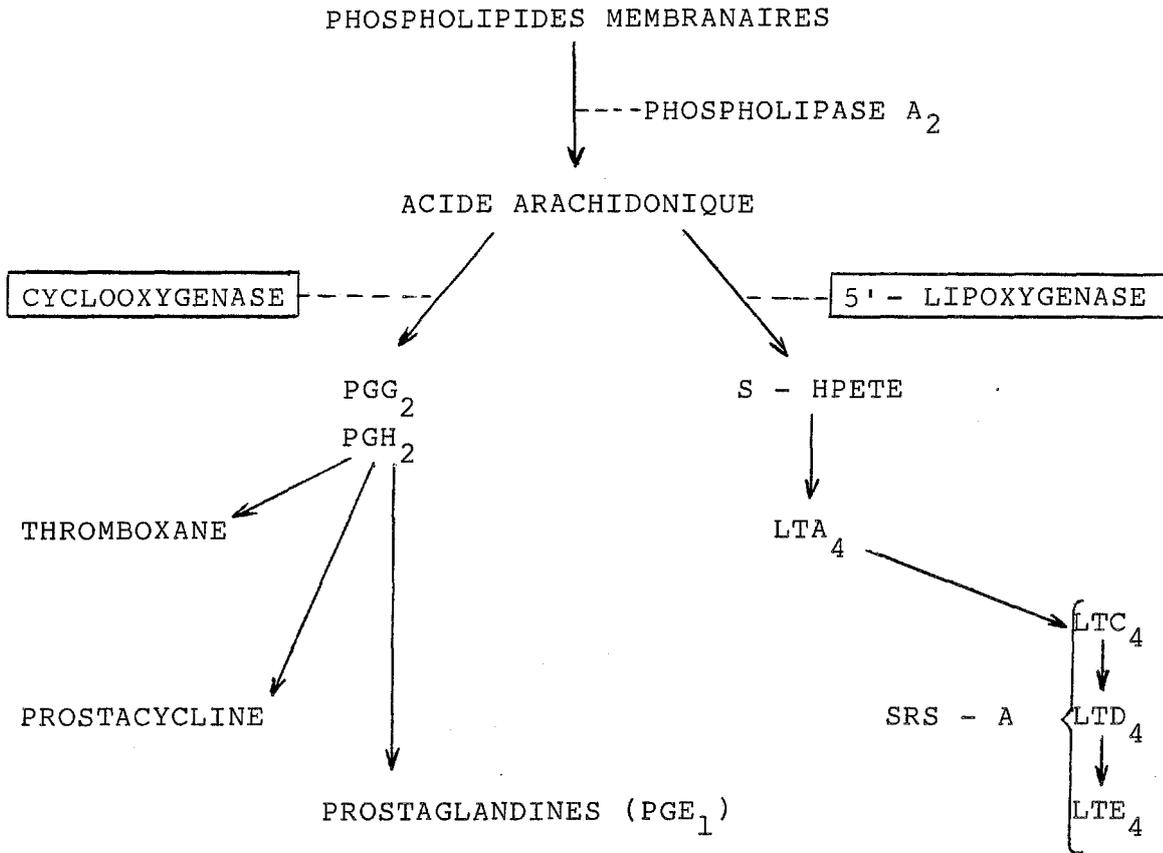


figure 11 : Cascade métabolique de l'acide arachidonique.

En ce qui concerne les métabolites de la cyclooxygénase, la prostacycline est douée d'une puissante action vasodilatatrice artérielle pulmonaire (113) et les variations de sa production rendraient compte des susceptibilités différentes des espèces animales à l'hypoxie (132). Ainsi, toute inhibition de la cyclooxygénase par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'acide acétyl-salicylique risque d'aggraver une HTAP hypoxique.

A l'inverse, pour les métabolites de la 5' - lipoxygénase, c'est-à-dire les leukotriènes, il existe des arguments chez le mouton pour en faire les médiateurs de la VCH (14).

Ainsi NAEIJE (144) propose d'abaisser le rapport leukotriènes/prostacycline pour obtenir un effet vasodilatateur artériel pulmonaire spécifique.

## II - INTERPRETATION DES EFFETS DES VASODILATATEURS DANS L'HTAP HYPOXIQUE ET PRECAUTIONS D'UTILISATION

---

### II.1 - INTERPRETATION DES EFFETS DES VASODILATATEURS

---

L'étude des modifications hémodynamiques et gazométriques après administration d'un vasodilatateur au cours d'une HTAP hypoxique par BPCO mérite une analyse critique des résultats avant de conclure à tel effet par tel mécanisme d'action.

#### II.1.a - SUR LE PLAN HEMODYNAMIQUE

On retient un effet vasodilatateur artériel pulmonaire authentique lorsque la chute de la  $\overline{PAP}$  s'accompagne d'une baisse de la pression motrice et d'un  $\dot{Q}$  identique ou augmenté. En d'autres termes, le rapport  $\frac{\overline{PAP} - PC}{\dot{Q}} = \frac{P.Mot}{\dot{Q}} = RAP$  doit baisser par diminution du numérateur.

Si le  $\dot{Q}$  augmente, la baisse des RAP sera liée à un phénomène de recrutement lorsque la pression motrice augmente (97). Par contre, s'il existe une augmentation du  $\dot{Q}$  sans modification de la P.Mot., REEVES retient une vasodilatation artérielle pulmonaire puisqu'un phénomène de recrutement exige une augmentation de la P.Mot.

Enfin, une baisse de la PC peut entraîner une baisse de la  $\overline{PAP}$  sans modification des RAP. C'est le cas de nos résultats à l'effort avec le captopril.

L'étude du seul rapport  $\frac{\overline{PAP}}{\dot{Q}} = RAP_T$  donne moins d'information et ne correspond pas à  $\dot{Q}$  un concept physiologique (64).

Il faut connaître aussi la fiabilité de nos mesures : de l'ordre de  $\pm 5\%$  pour les pressions et de  $\pm 10\%$  pour les débits de telle sorte que des modifications de résistance seront considérées comme significatives à partir de  $\pm 20\%$ .

En pratique, MAC GREGOR (Am. J. Cardiol., 1985, 55, 217-221) a bien précisé les limites du concept de RAP pour apprécier un effet vasodilatateur artériel pulmonaire.

L'expression des résultats sous la forme de courbe débit-pression permet une meilleure analyse des effets d'un vasodilatateur.

L'évaluation des effets hémodynamiques des vasodilatateurs nécessite la connaissance du Q faisant du cathétérisme cardiaque droit l'examen de référence. Cependant, d'autres techniques non invasives méritent d'être discutées pour évaluer ces thérapeutiques.

La mesure de la fraction d'éjection ventriculaire droite isotopique utilisant le 99 m technetium (15) ou plutôt le 81 m krypton (32) semble corrélée aux RAP.

La résonance magnétique nucléaire, évaluée chez 9 patients atteints d'HTAP primitive, a permis d'établir une corrélation ( $r = 0,89$ ) entre RAP et l'intensité du signal de résonance magnétique nucléaire dans l'artère pulmonaire droite en début de systole (109).

Le doppler pulsé semble permettre de prédire les RAP chez les bronchiteux chroniques à condition que le patient soit "échogène" (HATLE L., ANGELSEN B. - Doppler ultrasound in cardiology - Lea et Febiger, Philadelphie, 1985, 252-263).

#### II.1.b - INTERPRETATION DES MODIFICATIONS EVENTUELLES DES ECHANGES GAZEUX

Une analyse des gaz du sang artériel est au minimum indispensable. Il est souhaitable de mesurer la  $\bar{P}\text{V}\text{O}_2$ , élément d'appréciation de l'oxygénation tissulaire.

L'étude du gradient alvéolaire capillaire en  $\text{O}_2$  est une approche des rapports ventilation-perfusion. Ils sont étudiés de façon plus fine par les techniques isotopiques et d'élimination des gaz inertes.

Une baisse de la  $PaO_2$  constatée avec le nitroprussiate, les dérivés nitrés, les calcium antagonistes, est reliée à une inhibition plus ou moins importante de la VCH responsable d'une dégradation des rapports ventilation-perfusion. Le contre exemple est apporté par la perfusion de saralasin qui, en augmentant la VCH par un effet agoniste de la molécule sur les récepteurs de l'AT II, permet une augmentation de la  $PaO_2$  chez des bronchiteux chroniques (76).

L'augmentation de la  $PaO_2$  sous thérapeutique vasodilatatrice peut être le fait d'une augmentation de la ventilation alvéolaire (54). Un effet shunt peut être réduit par une action bronchodilatatrice du vasodilatateur.

Les modifications de la  $P\bar{V}O_2$  sont plus complexes à interpréter puisqu'une chute de la  $P\bar{V}O_2$  peut être masquée par une augmentation du  $Q$  induite par le vasodilatateur.

#### II.1.c - MODIFICATIONS EVENTUELLES DE LA MECANIQUE PULMONAIRE (76) PAR LES VASODILATATEURS

Ces modifications éventuelles doivent être étudiées pour interpréter des résultats hémodynamiques.

La circulation pulmonaire est soumise à la pression intrathoracique et à la pression alvéolaire comme le montre la figure 12.

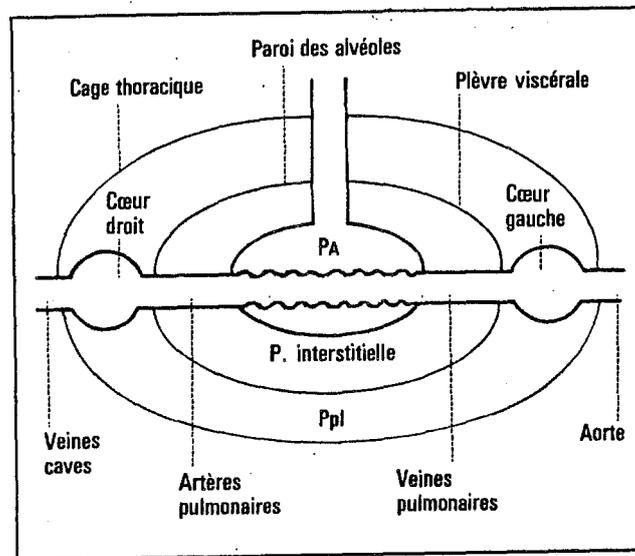


figure 12 : Les vaisseaux pulmonaires sont soumis à la pression pleurale ( $P_{pl}$ ), la pression interstitielle ( $P_i$ ) et à la pression alvéolaire ( $P_A$ ), d'après LOCKHART (64).

Un vasodilatateur qui aurait des propriétés bronchodilatatrices serait capable de modifier la pression alvéolaire.

Ainsi, affirmer un effet vasodilatateur exige des critères précis. L'effet vasodilatateur obtenu est en fait la source de modifications hémodynamiques, gazométriques et des effets sur la mécanique pulmonaire. La part de ces différentes modifications peut être approchée par l'association de techniques sophistiquées : cathétérisme cardiaque droit, mesure des gaz du sang, mesure de la compliance dynamique et des résistances aériennes, appréciation des rapports  $VA/Q$  par technique d'élimination des gaz inertes comme cela a été réalisé dans le travail de NAEIJE et Coll. (76) sur la nifédipine.

En pratique, une étude hémodynamique complète et gazométrique permet une bonne évaluation des effets sinon des mécanismes.

## II.2 - PRECAUTIONS DANS L'UTILISATION DES VASODILATATEURS

---

Quelque soit le produit utilisé, il faut connaître les risques d'aggravation de l'hypoxie.

Les accidents hypotensifs peuvent être brutaux.

Une vasodilatation systématique excessive peut conduire à une chute du gradient coronaire, d'autant plus que ces patients ont des pressions ventriculaires droites élevées. Cela peut conduire à une dysfonction ventriculaire droite et une ischémie sino-atriale. Ce mécanisme a été en cause dans les accidents, pour certains léthaux, rencontrés par HERMILLER et Coll. (48) dans le traitement d'HTAP primitive par différents vasodilatateurs. Il faut souligner que les niveaux de pression droite sont beaucoup plus élevés dans ce type d'HTAP.

NAEIJJE et Coll. (72) ont montré une baisse de 18 % du gradient de pression coronarien avec la nifédipine, sans incident notamment de troubles du rythme.

Le risque d'aggravation de la dyspnée a été souligné par TUXEN comme nous l'avons vu à propos de l'hydralazine.

## III - LES VASODILATATEURS ONT-ILS UNE PLACE DANS LE TRAITEMENT DE L'HTAP HYPOXIQUE PAR BPCO ?

---

---

Dans l'HTAP primitive, nombreux ont été les vasodilatateurs essayés et les espoirs qu'ils ont fait naître. Actuellement, dans cette pathologie, ces produits n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sinon de leur innocuité (48, 89).

Dans l'HTAP hypoxique par BPCO, deux situations sont à envisager successivement :

### III.1 - AU COURS DES DECOMPENSATIONS RESPIRATOIRES AIGUES

---

Il est établi qu'il existe une augmentation parfois considérable de la  $\overline{\text{PAP}}$  et des RAP. Malgré une augmentation considérable de la post-charge, le ventricule droit est capable d'assurer un débit élevé (26). A ce jour, nous disposons de deux études utilisant des vasodilatateurs dans cette situation :

- celle de SIMMONEAU dont nous avons rapporté les résultats utilisant la nifédipine (115) ;
- celle de NAIEJE et Coll. avec la  $\text{PGE}_1$  (80).

Ces études ne nous permettent pas de savoir si ces thérapeutiques diminuent la morbidité et la mortalité des poussées d'insuffisance respiratoire aiguë des patients atteints d'HTAP par BPCO.

Il faut noter que la baisse de la  $\text{PaO}_2$  observée après nifédipine, même faible peut être responsable de fortes désaturations artérielles chez ces patients hypoxémiques qui se situent dans la zone verticale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Différent est le problème de la poussée d'insuffisance respiratoire aiguë avec chute du débit cardiaque. Il s'agit de défaillances ventriculaires droites aiguës pour lesquelles des molécules inotropes positives telle le dobutamine (51) ou l'isoprotérénol se sont avérées utiles.

### III.2 - L'UTILISATION DES VASODILATATEURS DANS L'HTAP PAR BPCO EN ETAT STABLE

---

Pour utiliser ces molécules au long cours il faut qu'elles soient disponibles par voie buccale : c'est le cas de la théophylline, l'hydralazine, les  $\beta_2$ -mimétiques, les calcium-bloqueurs, voire bientôt de la  $\text{PGE}_1$ . Les dérivés nitrés ne sont pas retenus car ils ne diminuent pas les RAP (16, 21).

En pratique, ces thérapeutiques doivent être envisagés le plus souvent en association avec une oxygénothérapie puisqu'en général l'HTAP est le témoin d'une hypoxie chronique sévère. Le plus souvent, ces patients reçoivent en plus de leur oxygénothérapie des théophylline-retard, voire des béta-2 mimétiques dont on a vu le rôle vasodilatateur artériel pulmonaire.

L'adjonction d'un inhibiteur calcique pourrait être envisagée en cas de baisse insuffisante de l'HTAP après un traitement associant oxygénothérapie, théophylline, voire  $\beta_2$ -mimétique poursuivi pendant au moins 6 mois.

L'étude de KENNEDY (55) montre un effet additif favorable sur les RAP de l'association oxygénothérapie-nifédipine.

Les meilleurs candidats seraient les patients dont l'HTAP conserve un caractère fonctionnel de vasoconstriction active apprécié, par exemple, de façon indirecte par une oxymétrie nocturne.

De nombreuses questions restent néanmoins en suspens.

Un effet vasodilatateur aigu obtenu avec telle molécule se maintiendra-t-il après plusieurs semaines de traitement. On sait qu'en matière d'hypertension artérielle systémique, les effets vasodilatateurs de certaines molécules donnent lieu à des phénomènes d'échappement.

A ce jour, aucune étude contrôlée ne concerne l'effet de ces traitements sur la survie des bronchiteux chroniques recevant ce type de traitement. Certes, nous avons vu la valeur pronostique péjorative de l'HTAP chez le bronchiteux chronique. Cependant, ces études concernaient des patients ne recevant pas d'oxygénothérapie au long cours. Chez les patients traités par oxygénothérapie, il semble que l'HTAP n'ait pas la même valeur pronostique (14, 84, 123), bien que les résultats complémentaires de 1985 du Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (Ann. Intern. Med., 1985, 102, 29-36) montre une survie corrélée à l'amélioration hémodynamique cardiaque droite chez les patients traités par oxygénothérapie continue et diurne.

Ainsi, en dépit des nombreuses investigations entreprises, ces traitements vasodilatateurs demeurent empiriques et l'avenir nous dira si les espoirs placés dans cette nouvelle approche thérapeutique étaient réellement justifiés.

Le vasodilatateur artériel pulmonaire dans l'HTAP hypoxique idéal, c'est-à-dire spécifique et dénué d'effet secondaire, reste à découvrir avant d'envisager des études sur la survie de patients ainsi traités.

C O N C L U S I O N S

---

L'intérêt potentiel des thérapeutiques vasodilatatrices est d'entraîner une baisse de la pression artérielle pulmonaire, facteur pronostique péjoratif chez le bronchiteux chronique hypoxique, en diminuant les résistances artérielles pulmonaires. L'augmentation du débit cardiaque parfois obtenu est également utile puisqu'elle peut élever la  $\overline{PvO_2}$ , autre facteur pronostique proposé.

Le captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, est théoriquement intéressant puisque l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur artériel pulmonaire. De plus, ce peptide est discuté comme l'un des médiateurs de la vasoconstriction hypoxique.

Notre travail rapporte les effets du captopril sur l'HTAP du bronchiteux chronique en état stable par ailleurs traité par oxygénothérapie.

C'est une étude hémodynamique et gazométrique au repos et à l'effort. A propos des résultats observés, nous tentons de préciser la place de ce médicament et plus généralement à partir de l'analyse de la littérature, la place et les règles d'utilisation des vasodilatateurs dans l'HTAP des bronchiteux chroniques.

L'état fonctionnel des 14 patients inclus est sévère : VEMS =  $0,861 \pm 0,293$  l, VEMS/CV =  $43 \pm 12$  %, CT = 87 % de la Th.,  $PaO_2 = 7,1 \pm 0,8$  kPa,  $PaCO_2 = 6,3 \pm 0,9$  kPa, pH =  $7,40 \pm 0,03$ ,  $\overline{PAP} = 24,7 \pm 5,9$  mmHg.

Au repos, avec oxygénothérapie, la  $PaO_2$  est bien corrigée au prix d'une faible aggravation de l'hypercapnie mais d'une baisse du débit cardiaque.

Avant traitement, le taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est bas chez nos patients avec HTAP.

Au repos, avec oxygénothérapie et captopril, que le traitement soit par prise unique (12,5 mg) ou prolongé (12,5 mg x 3 par jour pendant deux mois), il n'existe pas de modifications hémodynamiques et gazométriques. L'activité rénine plasmatique s'élève de façon significative dès la première prise, tandis que l'angiotensine II ne s'abaisse qu'après huit semaines de traitement.

L'absence d'effet au repos peut être lié à des doses un peu faibles de captopril ou à une réduction déjà maximum des résistances artérielles pulmonaires par l'association oxygénothérapie-théophylline, voire béta-2-mimétiques que nos patients recevaient.

A l'effort, avec oxygénothérapie, tous les patients aggravent leur hypoxémie et augmentent leur résistance artérielle pulmonaire de 30 %.

L'adjonction du captopril atténue l'augmentation de la  $\overline{\text{PAP}}$  à l'effort, essentiellement par diminution de la pression capillaire, sans aggravation de l'hypoxie ni hypotension systémique.

Ces résultats modestes, limitant l'intérêt du captopril dans le traitement de l'HTAP hypoxique, sont confrontés à ceux des autres vasodilatateurs utilisés dans cette indication.

A ce jour, le nitroprussiate, la phentolamine, l'hydralazine, la théophylline, les béta-2-mimétiques, les calcium antagonistes et la  $\text{PGE}_1$  ont montré des propriétés vasodilatatrices artérielles pulmonaires dans l'HTAP des BPCO.

L'analyse des effets thérapeutiques de ces produits doit être critique : vasodilatation artérielle pulmonaire ou recrutement, risque d'hypoxie par dégradation des rapports ventilation-perfusion, risque hypotensif systémique, parfois aggravation de la dyspnée.

En pratique, ces traitements seraient à proposer en association de l'oxygénothérapie chez des patients dont l'HTAP garde un caractère fonctionnel de vasoconstriction hypoxique active. Seuls les calcium-antagonistes (nifédipine) ont fait la preuve de leur effet additif sur l'HTAP par BPCO associé à l'oxygénothérapie au repos et à l'effort dans une étude en double aveugle croisée.

La famille des écosanoïdes, dans l'avenir, fournira peut-être des molécules plus spécifiques.

De nombreuses questions demeurent.

Comment évaluer ces traitements par des examens non invasifs ?  
Les techniques isotopiques (fraction d'éjection ventriculaire droite au 81 m krypton), de résonance magnétique nucléaire, de doppler pulsé pourraient permettre une bonne évaluation des résistances artérielles pulmonaires.

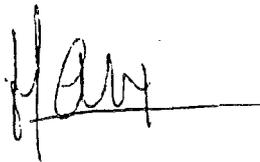
Ces traitements modifient-ils la morbidité et la survie de ces patients ?

Aucune étude n'est disponible actuellement pour répondre à cette question.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 22 01. 1986

Le Doyen,



R. SARRAZIN

Le Président de thèse,



Pr B. PARAMELLE

B I B L I O G R A P H I E

---

- 1 - ABRAHAM S., COLE R.D., BISHOP J.M.  
Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis.  
Circ. Res., 1968, 23, 147-157.
- 2 - AHMED T., OLIVER W., FRANK B.L., ROBINSON M.J., WANNER A.  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious sheep - Role of mast cell degranulation.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1982, 126, 291-297.
- 3 - ALEXANDER J.M., NYBY M.D., JASBERG K.A.  
Effect of angiotensin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated dog lung.  
J. Appl. Physiol., 1976, 41, 84-88.
- 4 - ASHUTOSH K., MEAD G., DUNSKY M.  
Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, 399-404.
- 5 - BARER G.R., Mc CURRIE J.R., SHAW J.W.  
Effect of changes in blood pH on the vascular resistance of normal and hypoxic cat lung.  
Cardiovas. Res., 1971, 5, 490-497.
- 6 - BENUMOF J.L.  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction and infusion of sodium nitroprusside.  
Anesthesiology, 1979, 50, 481-483.
- 7 - BENUMOF J.L., PIRLO A.F., JOHANSON I., TROUSDALE F.R.  
Interaction of  $\bar{P}\text{V}\text{O}_2$  with  $\text{PAO}_2$  on hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
J. Appl. Physiol., 1981, 51, 871-874.
- 8 - BENUMOF J.L., WAHRENBROCK E.A.  
Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures.  
J. Appl. Physiol., 1975, 38, 846.

- 9 - BERGOFISKY E.H., HAAS F.  
An investigation of the site of the pulmonary vascular response to hypoxia.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1968, 4, 91-102.
- 10 - BERGOFISKY E.H.  
Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states.  
Am. J. Med., 1974, 57, 378-394.
- 11 - BERGOFISKY E.H.  
Tissue oxygen delivery and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease.  
N. Engl. J. Med., 1983, 308, 1092-1094.
- 12 - BERKOV S.  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. The necessary role of angiotensin II.  
Circ. Res., 1974, 35, 256-261.
- 13 - BISHOP M.J., KENNARD S., ARTMAN L., CHENEY F.W.  
Hydralazine does not inhibit canine hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 998-1001.
- 14 - BRAMBILLA C., RIGAUD D., KUENTZ M., LIGEONNET D., GERAADS A., BLANC-JOUVAN F., PARAMELLE B.  
Oxygénothérapie de longue durée chez les malades hypoxémiques.  
Bull. Europ. Physiopathol. Respir., 1982, 18 (suppl. 4), 253-258.
- 15 - BRENT B.N., BERGER H.J., MATTHAY R.A., MAHLER D., PYTLIK L., ZARET B.L.  
Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease : a combined radionuclide and hemodynamic study.  
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 255-261.

- 16 - BRENT B.N., BERGER H.J., MATTHAY R.A., MAHLER D., PYTLIK L., ZARET B.L.  
Contrasting acute effects of vasodilators (nitroglycerin, nitroprusside and hydralazine on right ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. A combined radionuclide - hemodynamic study.  
Am. J. Cardiol., 1983, 51, 1682-1689.
- 17 - BRENT B.N., MAHLER D., BERGER H.J.  
Augmentation of right ventricular performance in chronic obstructive pulmonary disease by terbutaline. A combined radionuclide and haemodynamic study.  
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 313-319.
- 18 - BURANG R.D.  
Circulatory effects of angiotensin.  
In : ERDOS E.G. (ed.), Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin, 1970, 37, 441.
- 19 - BURROWS B., KETTEL L.J., NIDEN A.H., RABINOWITZ D., DIENER C.F.  
Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease.  
N. Engl. J. Med., 1972, 286, 912-917.
- 20 - D'ALONZO G., DANTZKER D.  
Pulmonary gas exchange during exercise in patients with COPD and pulmonary hypertension (PH) (Abstract).  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129, 4 (part 2), A 86.
- 21 - DANAHY D.T., TOBIS J.B., ARONOW W., CHETTY K., GLAUSER F.  
Effects of isosorbide dinitrate in pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease.  
Clin. Pharmacol. Ther., 1979, 25, 541-548.
- 22 - DE BONO E., LEE G. de L., MOTTRAN F.R.  
The action of angiotensin in man.  
Clin. Sci., 1963, 25, 123-131.
- 23 - DEFREITAS F.M., FARACO E.Z., DE AZEVEDO D.F.  
General circulatory alterations induced by intravenous infusion of synthetic bradykinin in man.  
Circulation, 1964, 29, 66.

- 24 - DEGAUTE J.P., DOMENIGHETTI G., NAEIJE.R., VINCENT J.L.,  
TREYVAUD D. , PERRET Cl.  
Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive  
pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1981, 124, 26-30.
- 25 - DEIBER M.  
Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'adaptation  
de la tension artérielle à l'effort chez le sujet normal. In-  
fluence de la position.  
Thèse Méd., Grenoble, 1984.
- 26 - DERENNE J.Ph., FLEURY B., MURCIANO D., AUBIER M., PARIENTE R.  
Physiopathologie des décompensations respiratoires aiguës des  
insuffisances respiratoires chroniques obstructives.  
Rev. fr. Mal. Resp., 1983, 11, 813-832.
- 27 - DOMENIGHETTI G., LEVENBERGER Ph. PERRET Cl.  
Hemodynamic effects of phentolamine in pulmonary hypertension  
following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary  
disease (abstract).  
Intens.Care Med., 1983, 9, 121.
- 28 - DOMENIGHETTI G., PERRET Cl.  
Espoirs dans le traitement vasodilatateur de l'hypertension  
pulmonaire secondaire.  
Le Journal International de Médecine, 1985.
- 29 - DUSTING G.J., DOYLE A.E.  
Angiotensin-induced prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) release may be enhanced  
by converting enzyme inhibition.  
Fourth International prostaglandin conference (abstract),  
Washington, 1979, 28.
- 30 - ELLIS J.H., KIRCH D., STEELE P.P.  
Right ventricular ejection fraction in severe chronic airway  
obstruction.  
Chest, 1979, 71 (suppl.), 281-282.

- 31 - FAGARD R., AMERY A., RETBROUCK T., LIJNEN P., BILLIET L.  
Acute and chronic systemic and pulmonary haemodynamic effects of angiotensin converting enzyme inhibitor with captopril in hypertensive patients.  
Am. J. Cardiol., 1980, 46, 295.
- 32 - FAGRET D., WOLF J.E., GODART J., DARVE-BLANC R., PARAMELLE B., COMET M.  
Right ventricular ejection fraction measurements with krypton 81 m in chronic obstructive pulmonary disease.  
Nucl. Med. Commun., 1985, 6, 563.
- 33 - FERGUSON R.K., TURINI G.A., BRUNNER H.R., GAVRAS H., Mc KINSTRY D.N.  
A specific orally active inhibitor of angiotensin - converting enzyme in man.  
Lancet, 1977, 1, 775-778.
- 34 - FISHMAN A.P.  
Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts.  
Circ. Res., 1976, 38, 221-231.
- 35 - FISHMAN A.P.  
Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation.  
Physiol. Rev., 1961, 41, 214-280.
- 36 - GALY P., LOIRE R.  
Considérations anatomopathologiques sur l'hypertension pulmonaire et les lésions vasculaires au cours de la bronchopneumopathie chronique dyspnéïsante obstructive.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1968, 4, 307.
- 37 - GERAADS A., LEVY P., BRAMBILLA C., PARAMELLE B.  
Désaturations et hypertension artérielle pulmonaire nocturnes dans les BPCO : effet de l'oxygénothérapie.  
Rev. fr. Mal. Respir., 1984, 1, 319-325.
- 38 - GERAADS A., PIROTTE C., LIGEONNET D., LEVY P., BRAMBILLA C.  
La pression artérielle pulmonaire des bronchiteux chroniques insuffisants respiratoires sous oxygénothérapie au long cours. Evolution chez 16 malades avec revue de la littérature.  
Rev. fr. Mal. Respir., 1984, 1, 119-124.

- 39 - GLUSKOWSKI J.J., JEDRZEJEWSKA-MAKOWSKA M., HAWRYLKIEWIECZ I., VERTUN B., ZIELINSKI J.  
Effects of prolonged oxygen therapy on pulmonary hypertension and blood viscosity in patients with advanced cor pulmonale.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1980, 16, 259.
- 40 - GOULD L., DE MARTINO A., GOMPRECHT R.F., UMALI F., MICHAEL A.  
Hemodynamic effects of phentolamine in cor pulmonale.  
J. clin. Pharmacol., 1972, 12, 153-157.
- 41 - GRASSINO A., GROSS D., MACKLEM P., ROUSSOS C.H., ZAGELBAUM G.  
Inspiratory muscle fatigue as a factor limiting exercise.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1979, 15, 105-111.
- 42 - GREGORATUS G.  
Hemodynamic monitoring in the coronary care unit.  
In : KARLINER J., GREGORATUS G. (eds.), Coronary care. Churchill Livingstone, New York, 1981, 619-669.
- 43 - HALES C.A., ROUSE E.T., KAZEMI H.  
Failure of saralasin acetate, a competitive inhibitor of angiotensin II, to diminish alveolar hypoxic vasoconstriction in the dog.  
Cardiovasc. Res., 1977, 11, 541-546.
- 44 - HALES C.A., WESPHAL D.  
Hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin.  
Am. J. Med., 1978, 65, 911-918.
- 45 - HARRIS P., HEATH D.  
Pulmonary haemodynamics in chronic bronchitis and emphysema.  
In : HARRIS P., HEATH D. (eds.), The human pulmonary circulation, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977, 522-546.
- 46 - HARRIS P., SEGAL N., BISHOP J.M.  
The relation between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis.  
Cardiovasc. Res., 1968, 2, 73-83.

- 47 - HARRIS P., SEGAL N., GREEN I., HOUSLEY E.  
The influence of the airways resistance and alveolar pressure on the pulmonary vascular resistance in chronic bronchitis. *Cardiovasc. Res.*, 1968, 2, 84-92.
- 48 - HERMILLER J.B., BAMBACH D., THOMPSON M.J., HUSS P., FONTANA M.E., MAGORIENT R.D., UNVERFERTH D.V., LEIER C.V.  
Vasodilators and prostaglandin inhibitor in primary hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 480-489.
- 49 - HYMAN A., HEYMAN M.A., LEVIN D.L., RUDOLPH A.M.  
Angiotensin is not the mediator of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in fetal lambs. *Circulation*, 1975, 52, 132.
- 50 - HYMAN A., HIGASHIDA R.T., SPANNHAKE E.W., KADOWITZ P.J.  
Pulmonary vasoconstriction responses to graded decreases in precapillary blood PO<sub>2</sub> in intact-chest cat.
- 51 - JARDIN F., OZIER Y., FARCOT J.C., BAZIN M., BOURDARIAS J.P., MARGAIRAZ A.  
Défaillances ventriculaires droites aiguës. Traitement par le dobutamine. *Presse Méd.*, 1984, 13, 2563-2566.
- 52 - KAWAKAMI Y., UISHI F., YAMAMOTO H., MIYAMOTO K.  
Relation of oxygen delivery, mixed venous oxygenation and pulmonary hemodynamics to prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1045-1049.
- 53 - KEANE P.M., KAY J.M., SUYAMA K.L., GAUTHIER D., ANDREW K.  
Lung angiotensin converting enzyme activity in rats with pulmonary hypertension. *Thorax*, 1982, 37, 198-204.

- 54 - KELLER C.A., SHEPARD J.W., DUCK S.C., DOLAN G.F., VASQUEZ P., MINH V.D.  
Effects of hydralazine on hemodynamics, ventilation and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 606-611.
- 55 - KENNEDY T.P., MICHAEL J.R., HUANG C.K., KALLMAN C.H., ZAHKA K., SCHLOTT W., SUMMER W.  
Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A controlled double blind study.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129, 544-551.
- 56 - KENNEDY T.P., MICHAEL J.R., SUMMER W.  
Calcium channel blockers in hypoxic pulmonary hypertension.  
Am. J. Med., 1985, 78 (suppl. 2B), 18-26.
- 57 - KENNEDY T.P., SUMMER W.  
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine.  
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 804-808.
- 58 - KRULEWITZ A.H., FANBURG B.L.  
The effect of oxygen tension on the in vitro production and release of angiotensin-converting enzyme by bovine pulmonary artery endothelial cells.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 866-869.
- 59 - LEGGETT R.J., LOOKE N.J., CLANCY L., LEITH A.G., KIRBY B.J., FLENLEY D.C.  
Long-term domiciliary oxygen therapy in cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.  
Thorax, 1976, 31, 414-418.
- 60 - LEVINE B.E., BIGELOW D.B., HAMSTRA R.D., BECKWITT H.J., MITCHELL R.S., NETT L.M., STEPHEN T.A., PETTY T.L.  
The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxaemia.  
Ann. Intern. Med., 1967, 66, 639-650.

- 61 - LEVI-VALENSI P., MUIR J.F., LAROCHE D., FOURQUET B., PEDINIELLI J.P.  
Oxygen therapy at home - Long-term results - Physiological, psychosocial and social aspects.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1978, 14, 143-144.
- 62 - LOCKHART A.  
Hémodynamique pulmonaire dans la bronchite chronique.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1973, 9, 1069-1099.
- 63 - LOCKHART A., LISSAC J., SALMON D., ZAPPACOSTA C., PENISMAIL M.  
Effects of isoproterenol on the pulmonary circulation in obstructive airways disease.  
Clin. Sci., 1967, 32, 177-187.
- 64 - LOCKHART A.  
Méthodes d'investigations de la circulation pulmonaire.  
In : DENOLIN H. (ed.), Physiopathologie cardio-pulmonaire - SIMEP, Villeurbanne, 1982, 517-528.
- 65 - Mc GIFF J.C., TERRAGNO N.A., MALIK K.V., LONIGRO A.J.  
Release of a prostaglandin E - like substance from canine kidney by bradykinin : comparison with eledoisin.  
Circ.Res., 1972, 31, 36-43.
- 66 - Mc MURTRY I.F., DAVIDSON A.B., REEVES J.T., GROVER R.F.  
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs.  
Circ. Res., 1976, 38, 99-104.
- 67 - Mc MURTRY I.F., REEVES J.T., WILL D.H.  
Reduction of bovine pulmonary hypertension by normoxia, verapamil and hexaprenaline.  
Experientia, 1977, 33, 1192-1194.
- 68 - Mc NEE W., WATHEN C.G., HANNAN W.J., FLENLEY D.C., MUIR A.L.  
Effects of pirbuterol and sodium nitroprusside on pulmonary haemodynamics in hypoxic cor pulmonale.  
Brit. Med. J., 1983, 287, 1169-1172.

- 69 - MARTINEZ-BENAZET J., RODRIGUEZ-ROISIN R., TORRES A., ROCA J., AGUSTI-VIDAL A.  
Captopril produces a short term pulmonary vasodilatation in patients with pulmonary hypertension secondary to COPD (abstract).  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129, 4 (part 2), A 88.
- 70 - MASERI A., CALDINI P., HOWARD P., JOSHIR C., PERMUTT S., ZIERLER K.L.  
Determinants of pulmonary vascular volume : recruitment versus distensibility.  
Circ. Res , 1972, 31, 218-228.
- 71 - MASSIN N., WESTPHAL J.C., SCHRIJEN F., POLU J.M., SADOUL P.  
Valeur pronostique du bilan hémodynamique des bronchiteux chroniques.  
Bull. Europ. Physiopathol. Respir., 1979, 15, 821-837.
- 72 - MELOT C., HALLEMANS R., NAEIJE R., MOLS P., LEJEUNE P.  
Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 612-616.
- 73 - MILLER M.J., CHAPPELL T.R., COOK W., DE OLAZABAL J.R., RUBIN L.J.  
Effects of oral hydralazine on gas exchange in patients with cor pulmonale.  
Am. J. Med., 1983, 75, 937-942.
- 74 - MINH V.D., LEE H.M., DOLAN G.F., LIGHT R.W., BELL J., VASQUEZ P.  
Hypoxemia during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1979, 120, 787-794.
- 75 - MITHOEFER J.C., HOLFORD F.D., KEIGHLEY J.F.  
The effect of oxygen administration on mixed venous oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease.  
Chest, 1974, 66, 122-132.
- 76 - MOOKHERJEE S., ASHUTOSH K., SMULYAN H., VARDAN S., WARNER R.  
Arterial oxygenation and pulmonary function with saralasin in chronic lung disease.  
Chest, 1983, 83, 842-847.

- 77 - MOORE T.J., CRANTZ F.R., HOLLENBERG N.K., KOLESTKY R.J.,  
LEBOFF M.S., SWARTZ S.L., LEVINE L., PODOLSKY S., DLUHY R.G.,  
WILLIAMS G.H.  
Contribution of prostaglandins to the antihypertensive action  
of captopril in essential hypertension.  
Hypertension, 1981, 3, 168-173.
- 78 - MOSER K.M., SPRAGG R.G.  
Use of the balloon-tipped pulmonary artery catheter in pulmo-  
nary disease.  
Ann. Intern. Med., 1983, 98, 53-58.
- 79 - NAEIJE R., MELOT C., MOLS P., HALLEMANS R.  
Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction  
in normal man.  
Chest, 1982, 82, 404-410.
- 80 - NAEIJE R., MELOT C., MOLS P., HALLEMANS R.  
Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E<sub>1</sub> in  
decompensated chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1982, 125, 1-5.
- 81 - NG K.K.F., VANE J.R.  
Conversion of angiotensin I to angiotensin II.  
Nature, 1967, 216, 762-766.
- 82 - NIARCHOS A.P.  
Angiotensin I converting enzyme activity in hypertension. Rela-  
tionship to blood pressure, renin-sodium profiles and antihy-  
pertensive therapy.  
Am. J. Med., 1985, 79, 435-444.
- 83 - NIARCHOS A.P., ROBERTS E.J., LARAGH J.H.  
Effects of the converting enzyme inhibitor (SQ 20881) on the  
pulmonary circulation in man.  
Am. J. Med., 1979, 67, 785-791.
- 84 - NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP.  
Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic  
obstructive lung disease : a clinical trial.  
Ann. Intern. Med., 1980, 93, 391-398.

- 85 - OPARIL S., LOW J., KOERNER T.J.  
Altered angiotensin I conversion in pulmonary disease.  
Clin. Sci. Mol. Med., 1976, 51, 537-543.
- 86 - OUREDNIK A., JESEK V., BAKOVA O.  
Pronostic de l'hypertension pulmonaire chez les sujets atteints  
de bronchite chronique.  
Bull. Europ. Physiopathol. Respir., 1968, 4, 213-224.
- 87 - OUREDNIK A., SUSAN Z.  
How long does the pulmonary hypertension last in chronic obstructive broncho-pulmonary disease ?  
Prog. Respir. Res., 1975, 9, 24-28.
- 88 - PACKER M., GREENBERG B., MASSIE B., DASH H.  
Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension.  
N. Engl. J. Med., 1982, 306, 1326-1331.
- 89 - PACKER M.  
Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards.  
Ann. Intern. Med., 1985, 103, 258-270.
- 90 - PARKER J.O., KELKAR K., WEST R.O.  
Hemodynamic effects of aminophylline in cor pulmonale.  
Circulation, 1966, 33, 17-25.
- 91 - PERRIN-FAYOLLE M., KOFFMAN J., GASSAN G., GARDERE G., BRUN J.  
Hypertension artérielle pulmonaire et bronchite chronique. Intérêt de l'épreuve d'effort dans le dépistage de ses stades initiaux.  
Le Poumon et le Coeur, 1969, 25, 933-981.
- 92 - PERROTIN D., CHONTET P., GINIES G., LAMISSE F.  
Intérêt de l'hémodynamique des bronchopneumopathies chroniques obstructives au décours des décompensations respiratoires aiguës. Déductions thérapeutiques.  
Lyon Médical, 1981, 245, 473-477.

- 93 - PETTY T.L., NEFF T.A., CRAGH C.E., SUTTON F.D., NETT L.M.,  
BAILEY D., FERNANDEZ E.  
Out patient oxygen therapy in chronic obstructive disease.  
A review of 13 years' experience and evaluation of modes of  
therapy.  
Arch. Intern. Med., 1979, 139, 28-32.
- 94 - PREWITT R.L., LEFFLER C.W.  
Feline hypoxic pulmonary vasoconstriction is not blocked by the  
angiotensin I - converting enzyme inhibitor captopril.  
Cardiovasc. Pharmacol., 1981, 3, 293-298.
- 95 - RACINEUX J.L.  
Course of pulmonary hemodynamics in COPD patients receiving  
long-term O<sub>2</sub> therapy : a multicenter study.  
Europ. J. Respir. Dis., 1982, 63, 117 (abstract).
- 96 - RAFFESTIN B., ESCOURROU P., LEGRAND A., DUROUX P., LOCKHART A.  
Circulatory transport of oxygen in patients with chronic air-  
flow obstruction exercising maximally.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1982, 125, 426-431.
- 97 - REEVES J.T., GROVES B.M.  
Approach to the patient with pulmonary hypertension.  
In : WEIR E.K., REEVES J.T. (eds.), Pulmonary hypertension -  
Futura Publishing Compagny Inc., Mount Kisco, New York, 1984,  
1-44.
- 98 - REEVES J.T., GROVER R.F., Mc MURTRY I., WEIR E.K.  
Pulmonary vascular reactivity.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1985, 21, 583-590.
- 99 - RICHARD C., RICOME J.L., RIMAILHO A., CONRAD M., AUZEPY P.  
Effects of captopril on pulmonary haemodynamics.  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1984, 27, 35-39.
- 100 - RICHER C., SCHWEBIG A., GUIDICELLI J.F., MENARD J.  
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.  
Sem. Hôp. Paris, 1984, 60, 1495-1512.

- 101 - ROBIN E.D.  
Some basic and clinical challenges in the pulmonary circulation.  
Chest, 1982, 81, 357-363.
- 102 - ROULSTON J.E., Mc GREGOR G.A., BIRD R.  
The measurement of angiotensin-converting enzyme in subjects receiving captopril.  
N. Engl. J. Med., 1980, 303, 397.
- 103 - RUBIN L.J., PETER R.H.  
Hemodynamics at rest and during exercise after oral hydralazine in patients with cor pulmonale.  
Am. J. Cardiol., 1981, 47, 116-122.
- 104 - RUBIN L.J.  
Pulmonary hypertension secondary to lung disease.  
In : WEIR E.K., REEVES J.T. (eds.), Pulmonary hypertension.  
Futura Publishing Compagny Inc., Mount Kisco, New York, 1984, 291-320.
- 105 - RYAN J.W., RYAN V.S., SCHULTZ D.R., WHITAKER C., CHUNG A.  
Subcellular localization of pulmonary angiotensin-converting enzyme (kininase II). Biochem. J., 1975, 146, 497-499.
- 106 - SAADJAN A., PHILIP-JOET F., ALLARD-LATOUR G., ARNAUD A., TORRESANI J.  
Effet du captopril dans l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de l'insuffisance cardiaque congestive associée à une bronchopneumopathie obstructive chronique.  
Rev. Pneumol. Clin., 1984, 40, 321-325.
- 107 - SADOUL P., SCHRIJEN F., UFFHOLTZ H., PHAM Q.T.  
Evolution clinique de 195 pulmonaires soumis à un cathétérisme du coeur droit entre 1957 et 1965.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1968, 4, 225-240.
- 108 - SCHRIJEN F., URTIAGA B.  
Le volume sanguin pulmonaire dans les bronchopathies chroniques.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1980, 16, 637-644.

- 109 - SCHULTHESS G.K., FISHER M.R., HIGGINS C.B.  
Pathologic blood flow in pulmonary vascular disease as shown by gated magnetic resonance imaging.  
Ann. Intern. Med., 1985, 103, 317-323.
- 110 - SEGEL N., BISHOP J.M.  
The circulation in patients with chronic bronchitis and emphysema at rest and during exercise with special reference to the influence of changes in blood viscosity and blood volume on the pulmonary circulation.  
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1555-1568.
- 111 - SEMPLE P.F., HERD G.W.  
Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme.  
N. Engl. J. Med., 1986, 314, 61.
- 112 - SHAW D.B., GROVER R.F., REEVES J.T., BLOUNT S.G.  
Pulmonary circulation in chronic bronchitis and emphysema.  
Br. Heart J., 1965, 27, 674-683.
- 113 - SHAW J.O., MOSER K.M.  
The current status of prostaglandins and the lungs.  
Chest, 1975, 68, 75-80.
- 114 - SILBERBAUER K., STANEK B., TEMPL H.  
Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition.  
Br. J. clin. Pharmac., 1982, 14, 875-935.
- 115 - SIMMONEAU G., ESCOURROU P., DUROUX P., LOCKHART A.  
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine.  
N. Engl. J. Med., 1981, 304, 1582-1585.
- 116 - SORBINI C., BOSCHETTI E., TANTUCCI C., FORNARI G., GRASSI V.  
Captopril in hypoxic pulmonary hypertension (abstract).  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1982, 18, 32.

- 117 - SORS H., EVEN P.  
Prostaglandines et poumon. Actions pharmacologiques des prostaglandines et des composés apparentes sur le système respiratoire.  
La Rev. Med., 1979, 19, 527-541.
- 118 - STALCUP S.A., LIPSET J.S., WOAN J.M., LEVENBERGER P., MELLINS R.B.  
Inhibition of angiotenin converting enzyme activity in cultured endothelial cells by hypoxia.  
J. Clin. Invest., 1979, 63, 966-976.
- 119 - STANBROOK H.S., MORRIS K.G., Mc MURTRY I.F.  
Prevention and reversal of hypoxic pulmonary hypertension by calcium antagonists.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 81-85.
- 120 - STARK R.D., FINNEGAN P., BISHOP J.M.  
Daily requirements of oxygen to reverse pulmonary hypertension in patients with chronic bronchitis.  
Br. Med. J., 1972, 3, 724-728.
- 121 - STARK R.D., FINNEGAN P., BISHOP J.M.  
Long-term domiciliary oxygen in chronic bronchitis with pulmonary hypertension.  
Br. Med. J., 1973, 3, 467-470.
- 122 - STOCKLEY R.A., FINNEGAN P., BISHOP J.M.  
Effect of intravenous terbutaline on arterial blood gas tensions, ventilation and pulmonary circulation in patients with chronic bronchitis and cor pulmonale.  
Thorax, 1977, 32, 601-605.
- 123 - STUART-HARRIS Ch., BISHOP J.M., FLENLEY D.C., HOWARD P., OLDHAM P.D.  
Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema (report of the medical research council working party).  
Lancet, 1981, 28, 681-685.



- 124 - SWAN H.J.C., GANZ W., FORRESTER J., MARCUS H., DIAMOND G.,  
CHONETTE D.  
Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed  
balloon-tipped catheter.  
N. Engl. J. Med., 1970, 283, 477-51.
- 125 - SWARTZ S.L., WILLIAMS G.H., HOLLENBERG N.K., LEVINE L., DLUHY  
R.C., MOORE T.V.  
Captopril-induced changes in prostaglandin production - Rela-  
tionship to vascular response in normal man.  
J. Clin. Invest., 1980, 65, 1257-1264.
- 126 - TARTULIER M., BOUTARIN J., RITZ B., BARRET G.  
Mécanismes de l'hypertension artérielle pulmonaire.  
In : DENOLIN H. (ed.), Physiopathologie cardio-pulmonaire.  
SIMEP, Villeurbanne, 1982, 529-546.
- 127 - TENNEY S.M., MITHOEFER J.C.  
The relationship of mixed venous oxygenation to oxygen trans-  
port:with special reference to adaptations to high altitude  
and pulmonary disease.  
Am. Rev. Resp. Dis., 1982, 125, 474-479.
- 128 - TEULE G.J.J., MAJID P.A.  
Haemodynamic effects of terbutalin in chronic obstructive lung  
disease.  
Thorax, 1980, 35, 536-542.
- 129 - TUCKER A., Mc MURTRY I.F., GROUER R.F.  
Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by verapamil  
in intact dogs.  
Proc. Soc. Roy. Biol. Med., 1976, 151, 611-614.
- 130 - VIDT D.G., BRAVO E.L., FOUAD F.M.  
Captopril.  
N. Engl. J. Med., 1982, 306, 214-218.
- 131 - VON EULER U.S., LILJESTRAND G.  
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.  
Acta Physiol. Scand., 1946, 12, 301-320.

- 132 - WEIR E.K.  
Acute hypoxic pulmonary hypertension.  
In : WEIR E.K., REEVES J.T. (eds.), Pulmonary hypertension - Futura Publishing Compagny, Inc., Mount Kisco, New York, 1984, 251-289.
- 133 - WEITZENBLUM E., EL GHARBI T., VANDEVENNE A., BLEGER A., HIRTH C., OUDET P.  
Le comportement hémodynamique pulmonaire au cours de l'exercice musculaire dans la bronchite chronique non "décompensée".  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1978, 8, 49.
- 134 - WEITZENBLUM E., HIRTH C., DUCOLONE A., MIRHOM R., RASAHOLINJANAHARY J., EHRHART M.  
Pronostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease.  
Thorax, 1981, 35, 752-758.
- 135 - WEITZENBLUM E., JESEK V.  
Evolution de l'hypertension pulmonaire dans les affections respiratoires chroniques.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1984, 20, 73-81.
- 136 - WEITZENBLUM E., SAUTEGEAU A., EHRHART M., MAMMOSSER M., HIRTH C., ROEGEL E.  
Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 993-998.
- 137 - WEITZENBLUM E., VANDEVENNE A., OUDET P.  
Les mécanismes de l'hypertension artérielle pulmonaire des bronchopneumopathies chroniques obstructives.  
Le Journal des Agrégés, 1973, 6, 47-57.
- 138 - WILLIAMS J.F., WHITE D.H., BEHNKA R.H.  
Changes in pulmonary hemodynamics produced by isoproterenol infusion in emphysematous patients.  
Circulation, 1963, 28, 396-403.

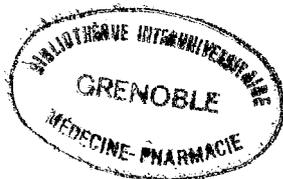
- 139 - WILL J.A., NIELSEN A.M., ERICHSEN D.F.  
Angiotensin converting enzyme activity is not oxygen-dependant  
in chronic hypoxia (abstract).  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1982, 18, 28.
- 140 - ZAKHEIM R.M., MATTIOLLI L., MOLTENI A., MULLIS K.B., BARTLEY J.  
Prevention of pulmonary vascular changes of chronic alveolar  
hypoxia by inhibition of angiotensin I - converting enzyme in  
the rat.  
Lab. Invest., 1975, 33, 57-61.

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE :

---

- 141 - AHMED T., OLIVER W.Jr.  
Does slow-reacting substance of anaphylaxis mediate hypoxic  
pulmonary vasoconstriction ?  
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, 566-571.
- 142 - BARER G.R., GUNNING A.J.  
Action of a sympathomimetic drug and of theophylline ethylene  
diamine on the pulmonary circulation.  
Circ. Res., 1979, 7, 383-389.
- 143 - MAC GREGOR M., SNIDERMAN A.  
On pulmonary vascular resistance : the need for more precise  
definition.  
Am. J. Cardiol., 1985, 55, 217-221.
- 144 - NAEIJE R.  
Pharmacologie de l'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique.  
XXIIèmes Journées de Physiopathologie de Marseille.
- 145 - NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP.  
Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive  
pulmonary disease.  
Ann. Intern. Med., 1985, 102, 29-36.

- 146 - SENTISSI M., SCHRIJEN F., LOCKHART A., SADOUL P.  
Action du salbutamol sur l'hémodynamique pulmonaire des  
bronchiteux chroniques.  
Symposium Salbutamol - Glaxo (ed.), Londres, 1971, 161-172.
- 147 - TUXEN D.V., POWLES A.C.P., MATHUR P.N., PUGSLEY S.O.,  
CAMPBELL E.J.M.  
Detrimental effects of hydralazine in patients with chronic  
air-flow obstruction and pulmonary hypertension.  
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129, 388-395.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME :

---

L'intérêt potentiel des vasodilatateurs dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) hypoxique par BPCO est d'abaisser la pression artérielle pulmonaire (PAP) facteur pronostique péjoratif, en diminuant les résistances artérielles pulmonaires. L'augmentation du débit cardiaque parfois obtenu permet d'élever la  $\overline{PvO_2}$ , autre facteur pronostique.

Nous rapportons nos résultats au repos et à l'effort en aigu et après deux mois de traitement avec le captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 14 bronchiteux chroniques avec HTAP, traités par ailleurs par oxygénothérapie. Au repos, la  $\overline{PAP}$  n'est pas modifiée par le captopril. A l'effort avec captopril la  $\overline{PAP}$  est abaissée par diminution de la pression capillaire.

Ces résultats modestes sont confrontés à ceux de la littérature concernant le nitroprussiate, la phentolamine, l'hydralazine, la théophylline, les bêta-2-mimétiques, les calcium antagonistes et les écosanoïdes. Seule la nifédipine a fait la preuve de son efficacité, associée à l'oxygénothérapie, tant au repos qu'à l'effort. L'analyse des effets thérapeutiques de ces produits doit être critique néanmoins : vasodilatation artérielle pulmonaire ou recrutement ? risque d'hypoxie et d'hypotension systémique, voire aggravation de la dyspnée.

En pratique, ces traitements seraient à proposer en association avec l'oxygénothérapie.

On ne connaît pas l'influence des vasodilatateurs sur la survie des patients.

MOTS CLES :

---

- HYPERTENSION ARTERIELLE <sup>pulmonaire</sup> HYPOXIQUE, ~~TRAITEMENT~~ VASODILATATEUR, ~~CAPTOPRIL~~ *Hypertension artérielle pulmonaire hypoxique.*
- VASODILATATEUR, (~~TRAITEMENT~~), ~~HTAP HYPOXIQUE, CAPTOPRIL~~
- CAPTOPRIL, ~~HTAP HYPOXIQUE~~ *Hypertension artérielle pulmonaire hypoxique.*