



HAL
open science

Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 : une étude observationnelle rétrospective multicentrique au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27, de janvier 2014 à mai 2017

Astrid Bertier

► To cite this version:

Astrid Bertier. Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 : une étude observationnelle rétrospective multicentrique au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27, de janvier 2014 à mai 2017. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01702379

HAL Id: dumas-01702379

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01702379>

Submitted on 6 Feb 2018

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017

N°



THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BERTIER Astrid

Née le 1^{er} Septembre 1989 à Clamart

Présentée et soutenue publiquement le 8 Novembre 2017

**Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3.
Une étude observationnelle rétrospective multicentrique
au sein du Centre de Compétence des Hypertensions
Pulmonaires 76-27, de Janvier 2014 à Mai 2017.**

PRESIDENT DU JURY : Pr Antoine CUVELIER

DIRECTEUR DE THESE : Dr Catherine VIACROZE

MEMBRES DU JURY : Pr Luc THIBERVILLE – Pr Bouchra LAMIA – Dr Stéphane DOMINIQUE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombré</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie

Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)
Mme Elisabeth **SEGUIN**
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**
Mr Philippe **VERITE**

Microbiologie
Pharmacognosie
Pharmacie clinique
Pharmacologie
Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)
Mr Frédéric **BOUNOURE**
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**
Mme Elizabeth **CHOSSON**
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**
Mme Cécile **CORBIERE**
Mr Eric **DITTMAR**
Mme Nathalie **DOURMAP**
Mme Isabelle **DUBUC**
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**
Mr Abdelhakim **ELOMRI**
Mr François **ESTOUR**
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**
Mme Marie-Laure **GROULT**
Mr Hervé **HUE**
Mme Laetitia **LE GOFF**
Mme Hong **LU**
Mme Marine **MALLETER**
Mme Sabine **MENAGER**
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**
Mr Mohamed **SKIBA**
Mme Malika **SKIBA**
Mme Christine **THARASSE**
Mr Frédéric **ZIEGLER**

Chimie Générale et Minérale
Pharmacologie
Pharmacie Galénique
Physiologie
Statistiques
Botanique
Législation pharmaceutique et économie de la santé
Biochimie
Biophysique
Pharmacologie
Pharmacologie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Chimie Organique
Parasitologie
Chimie analytique
Botanique
Biophysique et mathématiques
Parasitologie – Immunologie
Biologie
Toxicologie
Chimie organique
Chimie analytique
Pharmacie galénique
Pharmacie galénique
Chimie thérapeutique
Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**
Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale
Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHOT**

Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Au Professeur Antoine CUVELIER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre accueil et votre enseignement précieux au cours de ces quatre années d'internat. Merci pour votre encadrement actuel et futur dans le cadre de mon Master 2. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au Docteur Catherine VIACROZE,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton aide, ta disponibilité, ta patience, ton écoute. Merci également de m'avoir accueillie lors de mon deuxième semestre de Pneumologie : tes enseignements, autant cliniques que théoriques, tes conseils permettant toujours d'aller de l'avant, ta gentillesse, ont été et resteront pour moi des modèles à suivre.

Aux membres de ce Jury qui me font l'honneur de juger ce travail,

Au Professeur Luc THIBERVILLE,

Je vous remercie pour votre accueil au sein de l'école de Pneumologie rouennaise, de m'avoir guidée tout au long de mon internat, ainsi que pour votre enseignement en Oncologie Thoracique. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Bouchra LAMIA,

Merci pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Merci tout particulièrement pour votre enseignement sur le thème des interactions Cœur-Poumon qui est au centre de cette thèse, et plus particulièrement sur l'écho-cardiographie trans-thoracique. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Au Docteur Stéphane DOMINIQUE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour votre enseignement clinique et radiologique parmi tant d'autres choses, toujours précis et passionné ! Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur Jean-François MUIR,

Merci pour votre accueil et votre écoute durant mon internat. Je vous remercie également pour la richesse de votre enseignement hebdomadaire au lit du malade ainsi que pour la rigueur et la précision nécessaires à tout raisonnement médical que vous m'avez enseignées et transmises. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

A toute l'équipe médicale et para-médicale des services de Pneumologie de Charles Nicolle et de Bois-Guillaume,

Merci pour votre accueil bienveillant, votre présence et votre soutien, votre gentillesse et votre bonne humeur en toutes circonstances.

Merci tout particulièrement au **Dr Suzanna Bota** pour ta disponibilité à toute heure, ton engagement sans limite auprès des malades et des internes, pour la confiance que tu mets en nous, ainsi que pour ton enseignement en Oncologie Thoracique. Merci également au **Dr Hélène Morisse-Pradier** pour ce dernier semestre durant lequel, grâce à toi, j'ai beaucoup appris et grandi tant sur le plan médical qu'humain.

Merci au **Dr Daniel Benhamou** pour son enseignement théorique, notamment en Infectiologie, mais également pratique, que je n'oublierai pas !

Enfin, une attention plus particulière à *l'équipe des Soins Intensifs Respiratoires* : merci pour ces 6 mois passés à vos côtés : je ne suis pas prête de les oublier ! Merci au **Dr Carlos Molano** pour sa présence, son compagnonnage et sa gentillesse, ainsi qu'à toute l'équipe para-médicale sans qui ce semestre d'hiver aurait été beaucoup plus rude.

A toute l'équipe médicale et para-médicale du service de Réanimation d'Evreux,

Et plus particulièrement au **Dr Tayeb Eltom** qui m'a appris à poser mes premiers cathéters. Merci Tonton pour ta bienveillance et ton attention !

A l'équipe médicale et para-médicale du service de Réanimation Médicale du CHU,

Un semestre inoubliable passé avec vous ! Durant lequel j'ai tellement appris, avancé à pas de géant, tant sur le plan médical que de l'autonomie.

Merci au **Pr Tamion** ainsi qu'aux **Dr Carpentier, Girault, Beduneau et Granger**.

Merci à mes jeunes chefs pour leur présence, leur enseignement et leur aide de tous les jours : *Laurie, Gurvan, Caroline et Maximilien*.

A mes rencontres rouennaises, internes ou pas, pneumologues mais pas que,

Marco, Thomas, Sébastien, pour ce semestre passé ensemble en Réanimation au CHU.

Mathilde, Jamila, mes co-internes de promo, ainsi que vous tous mes co-internes de Pneumologie : ces quatre années passées avec vous sont pleines de bons souvenirs ! Petite dédicace à *Antoine*, qui m'a « supportée » et surtout soutenue pendant ce dernier semestre d'internat, à Grancher d'abord puis dans le Royaume de l'HDJ : merci Docteur !

Olivier, Loïc, Jean, Quentin, Anaïs, Michaël, Mikaël, François, Julien et Maité, Elodie, Louise, Benjamin : de très belles rencontres, qui resteront gravées.

A mes amis,

Elise, merci d'être toujours là depuis tant d'années maintenant, quoiqu'il arrive, de toujours me soutenir, m'écouter, me conseiller, m'aider au quotidien. Je n'y serai pas arrivée sans toi ! Merci pour les soirées de Teigneuses entre milles autres choses et plus encore pour tout ce qu'il reste à venir !

Marie, Marine, Clémence et Zoé, mes LH Zouzus ! Merci d'être toujours disponibles, à n'importe quelle heure du jour et de la nuit, au bout d'un WhatsApp ou pour une session Zumba / Sushis. Merci pour votre soutien, votre présence ces derniers mois, pour la Corse, notre Noël à Londres et la Thaïlande, pour les images bouées, pour toutes nos soirées, pour vos rires et tant d'autres choses encore...

Stéphanie, pour tous les bons souvenirs que l'on a ensemble depuis ce tout premier jour du premier semestre à Grancher, notamment les nombreux épisodes « en mode petites chinoises » ou encore « défilé de mode à Grancher » ! Merci pour ton amitié et ton soutien depuis quatre ans.

Anne-Claire, ma grande sœur de la Pneumologie mais pas que ! Merci d'avoir été là à mon arrivée sur Rouen et à mes débuts en tant qu'interne. C'est maintenant que tout commence.

Alexandre, pour les déjeuners Sushis sur le pouce, et *Marie-Anne*, pour ces semestres passés ensemble et notre passion commune pour la Réanimation.

Romain, Cosme et Philippe, Selim, Thibaut, la meilleure équipe que LH n'ait jamais connu ! Pour notre semestre d'été inoubliable, pour toutes nos soirées encore plus inoubliables, pour le nombre de fois incalculable où on a (essayé) de chanter Stolat, pour le Brunch du dimanche matin, pour le Festival Beauregard, pour votre présence, votre amitié, votre humour, pour être toujours vous-mêmes, restez comme vous êtes !

Christian, Grégoire, Pierre et Thimothée, pour votre enthousiasme, votre joie de vivre, pour nos soirées Raclette même quand l'hiver n'est pas encore là, pour nos soirées Fibrose aussi. Merci d'avoir été et d'être toujours là à mes côtés.

Marie (Beautiful Flower), merci pour nos fous rires, nos décompensations post-journée aux Soins sur Maître Gims, pour la soirée Balls, les EP passées (Madeleines !!) et toutes celles à venir, et surtout pour la Brioche !

Alexandra et Thibault, qui m'accompagnez depuis le collège.

A ma famille,

A ma mère, sans qui rien n'aurait été possible. Merci Maman pour ta présence sans faille, ton soutien indéfectible, tes encouragements, ton aide si précieuse. C'est à toi que je dois d'y être arrivée.

A mon frère et Alexandra, qui m'ont soutenue, conseillée, motivée. Merci pour tout ! Sachez aussi que je suis très fière de vous.

A toi Papa.

Table des matières

I. Introduction	21
A. Généralités sur l'hypertension pulmonaire (HTP)	21
1. Historique de l'HTP	21
2. Rappels anatomiques.....	22
a) La circulation pulmonaire.....	22
b) Les capillaires pulmonaires	24
3. Définitions	25
a) L'hypertension pulmonaire	25
b) L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	27
4. Diagnostic positif et bilan étiologique de 1ère intention	27
a) Clinique	27
b) Para-clinique.....	28
5. Classification clinique des HTP.....	32
a) Groupe 1 : l'HTAP	33
b) Groupe 2 : HTP des cardiopathies gauches.....	33
c) Groupe 3 : HTP secondaire à une affection respiratoire et/ou une hypoxémie chronique.....	33
d) Groupe 4 : HTP secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique	34
e) Groupe 5 : HTP multi-factorielle et / ou d'origine indéterminée	34
6. Histoire naturelle de l'HTP.....	34
B. HTP du groupe 3	35
1. Définitions	35
2. Notion d'HTP du groupe 3 « sévère ».....	36
3. Etiologies.....	37
4. Epidémiologie.....	38
5. Physiopathologie et histoire naturelle de la maladie	39
6. Traitement de l'HTP du groupe 3	44
a) Traitements non spécifiques et mesures associées	44
b) Traitements spécifiques	46
c) Autres traitements.....	46
II. Matériel et Méthodes	47

<u>A.</u>	<u>Caractéristiques de l'étude</u>	47
<u>B.</u>	<u>Population étudiée</u>	47
1.	Critères d'inclusion.....	47
2.	Critères d'exclusion	48
<u>C.</u>	<u>Données recueillies</u>	48
<u>D.</u>	<u>Analyse statistique</u>	50
III.	Résultats	50
<u>A.</u>	<u>Caractéristiques de la population à l'inclusion</u>	50
1.	Patients inclus : caractéristiques démographiques et antécédents d'intérêt	50
2.	Caractéristiques de la pathologie respiratoire sous-jacente	52
3.	Caractéristiques cliniques.....	55
4.	Caractéristiques écho-cardiographiques et hémodynamiques.....	56
5.	Retentissement fonctionnel à l'exercice	57
a)	TM6	57
b)	EFX.....	58
6.	Autres examens complémentaires.....	59
7.	Traitement	59
<u>B.</u>	<u>Evolution à M4-6 / M12 / M18</u>	60
1.	Patients inclus	60
2.	Retentissement fonctionnel	62
a)	Evolution de la dyspnée.....	62
b)	Evolution du TM6.....	63
c)	Evolution du rapport PaO ₂ / FiO ₂	63
3.	Evolution des données écho-cardiographiques : PAPs estimée.....	65
4.	Evolution des données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit et du rapport PaO ₂ /FiO ₂ chez les patients traités par vasodilatateur(s).....	67
a)	PAPm.....	68
b)	RVP.....	69
c)	IC.....	69
d)	POD.....	70
e)	PaO ₂ /FiO ₂	71
5.	Evolution des données biologiques : BNP et NT-proBNP	72
		16

6.	<i>Modifications thérapeutiques</i>	74
a)	<i>OLD</i>	74
b)	<i>Traitement diurétique</i>	74
c)	<i>Traitement vasodilatateur spécifique de l'HTP</i>	75
7.	<i>M18</i>	76
C.	<u><i>Etude de la survie</i></u>	77
1.	<i>Survie globale</i>	77
2.	<i>Survie globale selon l'étiologie de la pathologie respiratoire sous-jacente</i>	78
3.	<i>Survie globale dans le sous-groupe des patients traités par vasodilatateur(s)</i>	79
IV.	Discussion	80
A.	<u><i>Synthèse des principaux résultats et données bibliographiques</i></u>	80
1.	<i>Survie globale, survie globale selon l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique et survie globale des patients traités par vasodilatateur(s)</i>	81
2.	<i>Caractéristiques des patients à la baseline</i>	82
3.	<i>Notion d'HTP sévère du groupe 3</i>	83
4.	<i>Evolution</i>	84
B.	<u><i>Perspectives</i></u>	85
1.	<i>Perspectives diagnostiques</i>	85
2.	<i>Perspectives thérapeutiques</i>	87
a)	<i>HTP secondaire à une BPCO</i>	87
b)	<i>HTP secondaire à un SEF</i>	89
c)	<i>HTP secondaire à une FPI</i>	89
C.	<u><i>Evaluation du pronostic</i></u>	90
D.	<u><i>Avantages et limites de l'étude</i></u>	91
V.	Conclusion	92

Table des abréviations

HTP : Hypertension Pulmonaire

WHO : World Health Organization

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

BMPR-2 : Bone Morphogenetic protein receptor 2

ESC : European Society of Cardiology

ERS : European Respiratory Society

O₂ : Oxygène

CO₂ : Dioxyde de Carbone

VCI : Veine Cave Inférieure

OD : Oreillette Droite

VD : Ventricule Droit

OG : Oreillette Gauche

VG : Ventricule Gauche

PAP_m : Pression Artérielle Pulmonaire moyenne

PAP : Pression Artérielle Pulmonaire

PAP_O : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion

PAP_d : Pression Artérielle pulmonaire Diastolique

RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

NYHA : New-York Heart Association

OMI : Œdèmes des Membres Inférieurs

WHO-FC : World Health Organization-Functional Class

ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique

V_{maxIT} : Vitesse Maximale de l'Insuffisance Tricuspidienne

POD : Pression dans l'Oreillette Droite

PAP_s : Pression Artérielle pulmonaire Systolique

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

POG : Pression de l'Oreillette Gauche

Q_c : Débit cardiaque

IC : Index Cardiaque
NO : Monoxyde d'Azote
IC : Inhibiteurs Calciques
SvO₂ : Saturation en O₂ du sang Veineux mêlé
ECG : Electrocardiogramme
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
GDS : Gaz du Sang
DLCO : Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
TGFβ : Transforming Growth Factor β
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
PAS : Pression Artérielle Systolique
IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique
PaO₂ : Pression artérielle en Oxygène
PaCO₂ : Pression artérielle en Dioxyde de carbone
VEMS : Volume Expiratoire Maximale en une Seconde
TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique
SEF : Syndrome Emphysème Fibrose
SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil
OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée
PDE-5 : Phosphodiesterase de type 5
GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique
USI : Unité de Soins Intensifs
IMC : Indice de Masse Corporelle
EP : Embolie Pulmonaire
TM6 : Test de marche de 6 Minutes
EFX : Exploration Fonctionnelle à l'exercice
FiO₂ : Fraction Inspirée d'Oxygène
PID : Pneumopathies Interstitielles Diffuses
PA : Paquets-années

VA : Volume Alvéolaire

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

FOP : Foramen Ovale Perméable

VO₂max : débit d'O₂ consommé au maximum de l'effort

VT : Volume Courant

VD : Espace mort

P(A-a)O₂ : Gradient Alvéolo-Artériel en O₂

BNP : Brain Natriuretic Peptide

NT-proBNP : N-Terminal pro- Brain Natriuretic Peptide

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

DLNO : Diffusing capacity of the Lung for Nitric Oxide

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

I. Introduction

A. Généralités sur l'hypertension pulmonaire (HTP)

1. Historique de l'HTP

L'histoire de l'HTP remonte à la fin du XIX^{ème} siècle, plus précisément en 1891, date à laquelle le médecin allemand Ernst Von Romberg observa, lors d'examens autopsiques, l'existence de lésions vasculaires pulmonaires qu'il désigna sous le terme de « sclérose vasculaire pulmonaire ». En 1901, le Dr Abel Ayerza, médecin argentin, se questionna sur l'éventualité d'un lien de cause à effet entre le tableau clinique observé chez ses patients regroupant cyanose, dyspnée, tolérance à l'effort très diminuée, et la sclérose artérielle pulmonaire décrite par Von Romberg.

S'ensuivit tout au long de la 1^{ère} moitié du XX^{ème} siècle, une période d'errance scientifique au cours de laquelle plusieurs hypothèses seront émises quant aux mécanismes physiopathologiques expliquant cette sclérose vasculaire pulmonaire. Arrillaga parlera notamment en 1913 d'endartérite pulmonaire syphilitique. Cette hypothèse sera réfutée quelques années plus tard par le Dr Oscar Brenner. C'est ce dernier qui établit pour la première fois un parallèle entre le tableau clinique décrit par les Dr Von Romberg et Ayerza (insuffisance cardiaque droite et intolérance à l'effort) et les lésions anatomopathologiques d'artériosclérose pulmonaire.

Ce n'est qu'au milieu du XX^{ème} siècle, en 1951, que sera mis au point le cathétérisme cardiaque droit, seul examen autorisant le diagnostic positif d'HTP.

Le terme d' « hypertension artérielle primitive » apparaîtra finalement en 1951, d'après les travaux de Dresdale (1).

La fin des années 60 sera marquée par l'épidémie d'HTP secondaire à l'AMINOREX*, anorexigène dérivé des catécholamines, commercialisé entre 1965 et 1968 (2).

Une des conséquences de cette épidémie en matière de sécurité sanitaire sera la tenue en 1973 à Genève du 1^{er} congrès d'experts dédié à l'HTP, à l'initiative de la World Health Organization (WHO, ou Organisation Mondiale de la Santé (OMS)).

Le 2^{ème} congrès de l'OMS dédié à l'HTP se tiendra en 1998 à Evian et conduira à la création de la 1^{ère} classification clinique des HTP, dite Classification d'Evian. Cette dernière regroupait les HTP en 5 classes distinctes : hypertension artérielle pulmonaire ; hypertension veineuse pulmonaire ; hypertension artérielle pulmonaire associée aux pathologies du système respiratoire ou à l'hypoxémie ; hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie thrombo-embolique ; hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une pathologie de la vascularisation pulmonaire.

A Venise en 2003, se tint le 3^{ème} congrès dédié. Les experts mirent l'accent sur les avancées concernant la physiopathologie, la biologie moléculaire et la génétique dans le domaine de l'HTP. Ils s'accordèrent également à réviser la Classification d'Evian en introduisant notamment la notion de forme familiale liée à la mutation du gène Bone Morphogenetic protein receptor 2 (BMPR-2).

Le 4^{ème} et le 5^{ème} congrès eurent lieu respectivement à Dana Point puis à Nice.

C'est à l'issue du congrès de Nice que l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Respiratory Society (ERS) établirent les dernières recommandations officielles concernant le diagnostic et le traitement l'HTP.

(3)

2. Rappels anatomiques

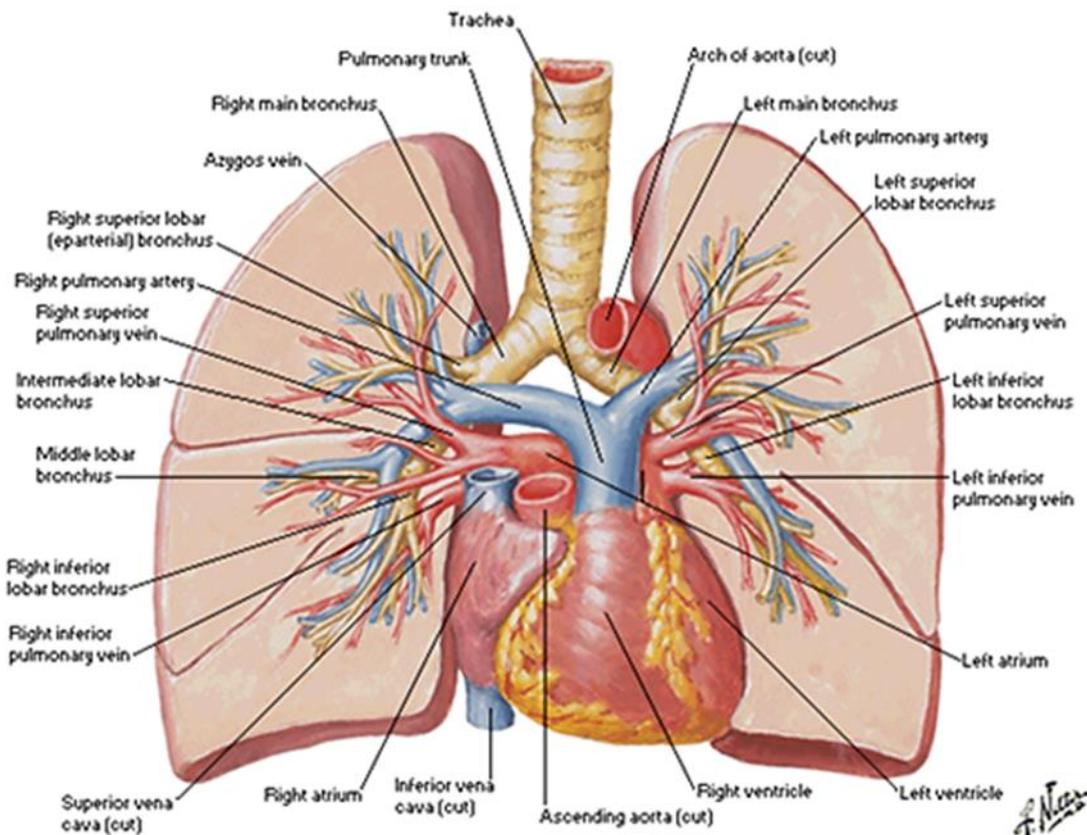
a) La circulation pulmonaire

Il existe une interaction cardio-vasculaire étroite entre le cœur et les poumons (*Figure 1*).

La circulation pulmonaire, ou petite circulation, assure les échanges gazeux. Le sang veineux, pauvre en oxygène (O₂) et riche en dioxyde de carbone (CO₂), est acheminé, depuis la veine cave inférieure (VCI) et supérieure, via le cœur droit (oreille droite (OD), valve tricuspide, ventricule droit (VD) puis au travers de la valve pulmonaire), l'artère pulmonaire commune puis les artères pulmonaires droite et gauche, jusqu'aux capillaires pulmonaires, où ont lieu les échanges gazeux.

Le sang artériel, riche en O₂ et pauvre en CO₂, est quant à lui acheminé depuis les capillaires pulmonaires, via les 4 veines pulmonaires (2 droites et 2 gauches), le cœur gauche (oreillette gauche (OG), valve mitrale, ventricule gauche (VG) puis au travers de la valve aortique), jusque dans l'aorte ascendante où il rejoint la circulation systémique, ou grande circulation.

Figure 1 : Anatomie de la circulation pulmonaire (4)



La circulation pulmonaire normale est une circulation à basse pression, basse résistance, haute densité et haut débit.

Elle se divise en :

- macro-circulation pulmonaire artérielle et veineuse, décrite ci-dessus
- micro-circulation capillaire où ont lieu les échanges gazeux.

La micro-circulation capillaire se constitue des artérioles pré-capillaires, branches de subdivision des artères pulmonaires dont le diamètre est inférieur à $500\mu\text{m}$, puis des capillaires pulmonaires, en contact avec les alvéoles (ramifications terminales des bronches et bronchioles), et enfin des veinules post-capillaires qui se regroupent pour former les veines pulmonaires (5).

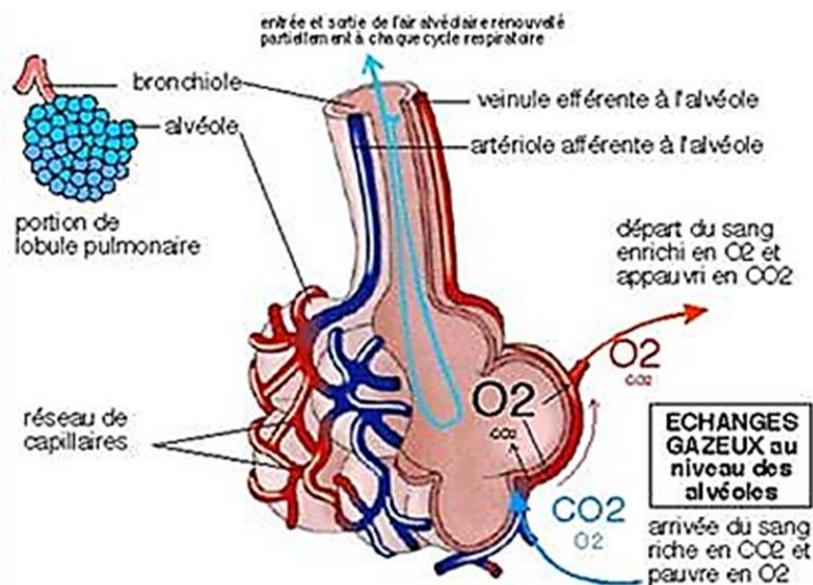
La circulation pulmonaire s'associe à la circulation systémique pour former la circulation générale.

b) Les capillaires pulmonaires

Les capillaires sont les plus fins et les plus petits vaisseaux de l'organisme. Leur diamètre n'excède pas 8 à 10 μ m. Ils sont situés entre les artérioles et les veinules.

La paroi des capillaires pulmonaires n'est constituée que d'une seule et unique couche de cellules endothéliales jointives : il s'agit de capillaires dits continus. Ils sont en contact direct avec la paroi des alvéoles. Les échanges gazeux se font au travers de cet endothélium et de la paroi alvéolaire, par simple phénomène de diffusion, permettant ainsi une élimination du CO₂ et un enrichissement du sang en O₂. (Figure 2)

Figure 2 : Echanges gazeux au niveau alvéolo-capillaire



Cette anatomie de la paroi des capillaires diffère de celle des autres vaisseaux (artères et veines pulmonaires, ainsi que leurs branches de sub-division). La paroi de ces derniers est en effet composée de 3 couches tissulaires : de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima (endothélium) / la média, constituée de cellules musculaires lisses, de fibres d'élastine et de collagène / l'adventice, constituée de collagène et de fibroblastes. (Figure 3)

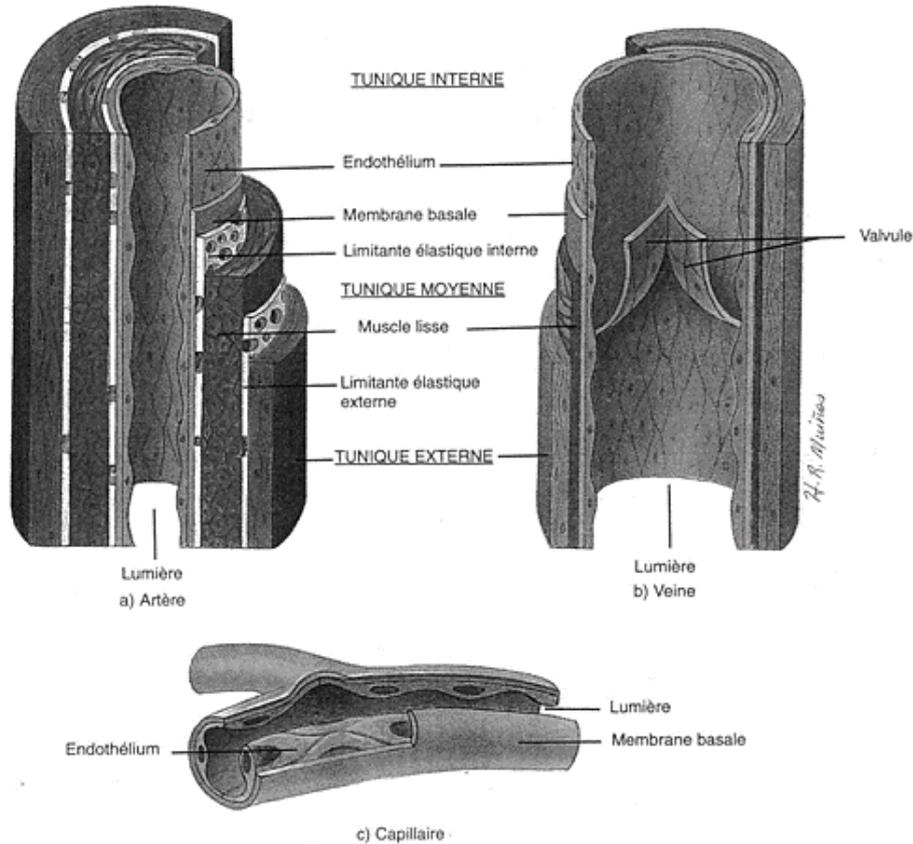
Il est à noter que la composition de la média varie en fonction de la nature du vaisseau et de ses fonctions :

- La paroi des artères pulmonaires proximales contient plusieurs lames élastiques, ce qui leur confère une grande compliance. Ce sont des artères dites élastiques.
- Les artères pulmonaires distales contiennent moins de fibres élastiques. Ce sont des artères dites musculaires.
- Au niveau des artérioles, il n'y a généralement pas de fibres élastiques. L'intima est composée d'une mono-couche de cellules endothéliales, tandis que la média est

composée uniquement d'une fine couche de cellules musculaires lisses, leur conférant également une haute compliance.

- Les veines pulmonaires sont riches en cellules musculaires lisses (5).

Figure 3 : Différences de constitution entre une artère, une veine et un capillaire (5)



3. Définitions

a) L'hypertension pulmonaire

L'HTP se définit comme une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos supérieure ou égale à 25mmHg (6).

La valeur normale de la PAPm est égale à 14 ± 3 mmHg. La limite supérieure de la normale admise est égale à 20mmHg. Une élévation de la PAPm entre 21 et 24mmHg ne se définit donc pas comme une HTP à proprement parler, mais correspond à une valeur anormalement élevée de PAPm, justifiant une surveillance rapprochée.

Au cours d'un exercice physique, la PAPm augmente de façon physiologique. Il n'existe à ce jour pas de données suffisantes pour définir une valeur seuil supérieure à cette élévation, qui

la définirait comme pathologique ou de mauvais pronostic. Ainsi, le concept d'hypertension pulmonaire d'effort a-t-il été abandonné.

On distingue 2 catégories d'HTP :

- L'HTP pré-capillaire, au cours de laquelle l'élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) est secondaire à l'existence d'un obstacle situé en amont des capillaires pulmonaires.
- L'HTP post-capillaire, au cours de laquelle l'élévation de la PAP est secondaire à un obstacle situé en aval des capillaires pulmonaires.

La distinction entre HTP pré- et post-capillaire se définit selon la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), mesurée elle aussi lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos (7) :

- Une PAPO inférieure ou égale à 15mmHg définit une HTP pré-capillaire.
- Une PAPO strictement supérieure à 15mmHg définit une HTP post-capillaire.

Dans le cas particulier d'une HTP post-capillaire, c'est-à-dire avec élévation de la PAPO > 15mmHg, une autre mesure, écho-cardiographique cette fois, peut être utile pour établir si il existe ou non une composante pré-capillaire à l'HTP : il s'agit du gradient de pression diastolo-pulmonaire (ou diastolo-capillaire). Par définition, il est égal à la différence entre la PAP diastolique (PAPd) et la PAPO :

- Un gradient diastolo-pulmonaire strictement inférieur à 7mmHg signifie que les résistances vasculaires pulmonaires (RVP, exprimées en mmHg/L/min ou unités Wood), représentées dans cette équation par la PAPd, sont dans les limites de la normale. L'HTP est donc purement d'origine post-capillaire.
- Un gradient diastolo-pulmonaire supérieur ou égal à 7mmHg signifie que les RVP sont élevées. Il existe donc une composante pré-capillaire à l'HTP.

L'ensemble de ces définitions est résumé dans la *Figure 4*.

Figure 4 : Définitions hémodynamiques de l'HTP (6)

Definition	Characteristics*	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP >15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG <7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR >3 WU ^c	

DPG = diastolic pressure gradient = gradient de pression diastolo-pulmonaire ; PAPm = mean pulmonary arterial pressure ; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure = PAPO ; PH = pulmonary hypertension = HTP ; PVR = pulmonary vascular resistance = RVP ; WU = Wood units = unités Wood.

b) L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Il s'agit d'une sous-classe d'HTP qui se définit comme : une HTP pré-capillaire avec augmentation des RVP supérieure à 3 unités Wood, et ce en l'absence de toute autre cause d'HTP pré-capillaire (7).

L'HTAP correspond à l'HTP du groupe 1.

4. Diagnostic positif et bilan étiologique de 1ère intention

(Annexe I)

a) Clinique

La présentation clinique de l'HTP est peu spécifique.

Le maître symptôme est la dyspnée, présente dans plus de 90% des cas (8). Cette dernière est décrite selon la classification de la New-York Heart Association (NYHA) :

- NYHA I : aucune limitation dans les actes de la vie quotidienne.
- NYHA II : aucune gêne au repos ; dyspnée apparaissant pour les activités physiques d'intensité modérée du quotidien, telles que monter les escaliers ou faire les courses.
- NYHA III : aucune gêne au repos ; dyspnée marquée apparaissant pour des activités physiques de faible intensité.
- NYHA IV : dyspnée de repos ainsi qu'au moindre effort.

Typiquement, il s'agit d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive jusqu'à une dyspnée NYHA IV au maximum. Il s'agit d'un symptôme tout à fait aspécifique, pouvant être d'origine multi-factorielle, expliquant donc, en partie, un éventuel retard au diagnostic.

Le tableau clinique peut également comporter : asthénie, malaises à type de lipothymie voire de syncope, toux sèche, plus rarement hémoptysie ou dysphonie (syndrome d'Ortner).

L'auscultation cardiaque peut retrouver un souffle holo-systolique d'insuffisance tricuspидienne. Puis, concordant avec l'histoire naturelle de l'HTP, apparaissent des signes d'insuffisance ventriculaire droite tels que des œdèmes des membres inférieurs (OMI), une ascite (au maximum, tableau d'anasarque), une turgescence des jugulaires, un reflux hépato-jugulaire ou une hépatomégalie.

Il est ainsi possible de définir, lors du diagnostic et au cours du suivi, à quelle « classe fonctionnelle » appartiennent les patients porteurs d'une HTP. Il s'agit de la classification

internationale World Health Organization-Functional Class (WHO-FC), qui permet de décrire, pour chaque patient, le retentissement de l'HTP sur sa vie quotidienne :

- WHO-FC I : aucune limitation dans les actes de la vie quotidienne.
- WHO-FC II : aucune gêne au repos ; symptomatologie apparaissant pour les activités physiques d'intensité modérée du quotidien, telles que monter les escaliers ou faire les courses.
- WHO-FC III : aucune gêne au repos ; symptomatologie marquée apparaissant pour des activités physiques de faible intensité.
- WHO-FC IV : symptomatologie marquée, apparaissant au moindre effort voire au repos ; signes d'insuffisance cardiaque droite.

La WHO-FC est, selon les données de la littérature, le facteur prédictif de survie le plus significatif au diagnostic et au cours du suivi de la maladie (9) (10).

Enfin, lorsque l'hypothèse d'une HTP est évoquée, on s'attachera lors de l'examen clinique à rechercher des signes évocateurs des différentes étiologies que nous décrirons par la suite.

b) Para-clinique

• L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) avec analyse Doppler

Il s'agit de l'examen non invasif de référence à réaliser en 1^{ère} intention devant toute suspicion d'HTP.

Elle permet, via la mesure au repos de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspидienne (VmaxIT) en m/s et de la pression régnant dans l'OD (POD), d'établir une estimation de la Pression Artérielle Pulmonaire Systolique (PAPs). Cette estimation est obtenue à l'aide de l'équation de Bernoulli :

$$\text{PAPs} = 4 \times (\text{VmaxIT})^2 + \text{pression OD}$$

Du fait des difficultés techniques de mesure de la POD en ETT (basée sur l'étude des variations du diamètre de la VCI au cours des mouvements respiratoires), il est recommandé de privilégier la VmaxIT pour estimer de la façon la plus fiable possible la PAPs (6).

Une valeur de VmaxIT strictement supérieure à 2.8m/s est considérée comme pathologique, traduisant l'existence d'un gradient de pression anormalement élevé entre l'OD et le VD. Une VmaxIT strictement supérieure à 3.4m/s est fortement évocatrice d'une HTP sous-jacente, et cela même en l'absence d'autre signe échographique d'HTP.

L'ETT renseigne d'autres éléments qui peuvent orienter vers le diagnostic d'HTP tels que : l'augmentation du diamètre de l'artère pulmonaire commune, la vitesse maximale de l'insuffisance pulmonaire, le retentissement hémodynamique sur le cœur droit (dilatation du VD, septum paradoxal, contractilité du VD par évaluation de l'amplitude de déplacement de l'anneau tricuspide entre la diastole et la systole (TAPSE)), la dilatation de l'OD, l'estimation des RVP.

L'ensemble de ces paramètres écho-cardiographiques permette de classer la probabilité d'HTP en 3 niveaux : faible probabilité / intermédiaire / élevée. En cas de faible probabilité d'HTP à l'ETT, ce diagnostic est à remettre en question : aucun examen supplémentaire n'est alors recommandé. En cas de probabilité intermédiaire ou élevée, l'indication à la poursuite des explorations notamment par cathétérisme cardiaque droit se discute. (Figure 5)

Figure 5 : Estimation écho-cardiographique de la probabilité d'HTP (6)

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

Peak tricuspid regurgitation velocity = V_{maxIT} ; PH = pulmonary hypertension

L'ETT permet également d'orienter le diagnostic étiologique en recherchant une cardiopathie gauche, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale avec shunt associé.

• Le cathétérisme cardiaque droit

Il s'agit de l'examen de référence (Gold standard) pour établir le diagnostic positif d'HTP. Il doit être systématiquement réalisé chez les patients suspects d'être porteurs d'une HTAP (groupe 1) ou d'une HTP post-embolique (groupe 4). Concernant les patients porteurs d'une HTP du groupe 2 ou 3, le cathétérisme cardiaque droit est à réserver au bilan pré-thérapeutique (lorsqu'une thérapie spécifique de l'HTAP est envisagée), et au bilan pré-transplantation.

Il permet également d'évaluer les effets (amélioration des paramètres hémodynamiques ou non) des thérapeutiques spécifiques de l'HTAP mises en place.

Les dernières recommandations de l'ESC et de l'ERS rappellent qu'il s'agit d'un examen qui doit être pratiqué au sein d'un centre de référence de l'HTP, chez un patient au repos, en décubitus dorsal strict.

Il consiste en la mesure de différents paramètres hémodynamiques, notamment de pression, à l'aide d'un cathéter artériel pulmonaire à ballonnet qui est progressivement monté, via la veine jugulaire interne, la veine céphalique ou la veine fémorale :

- dans les cavités cardiaques droites : permettant la mesure de la POD, de la pression systolique et diastolique du VD
- puis dans l'artère pulmonaire : PAPs, PAPm
- et enfin au niveau des capillaires pulmonaires, après blocage et gonflage du ballonnet en distalité : mesure de la PAPO qui est le reflet de la pression de l'OG (POG) et donc de la pression télé-diastolique du VG.
- Mesure du débit cardiaque (Q_c , en L/min) et de l'index cardiaque (IC, en L/min/m²), qui correspond au Q_c indexé à la surface corporelle.
- mesure des RVP.

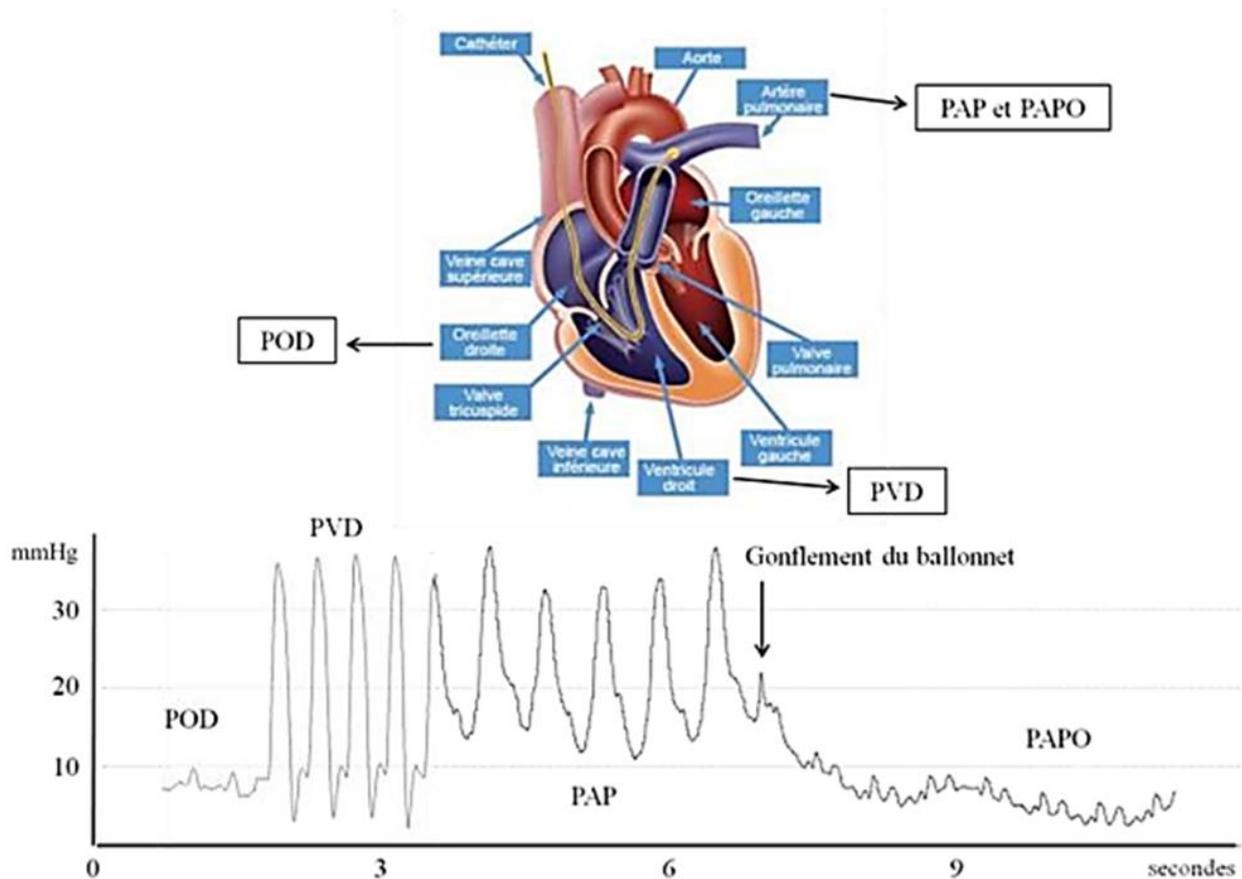
(Figure 6)

Les RVP sont calculées, en unités Wood, selon l'équation ci-dessous :

$$RVP = (PAPm - PAPO) / Q_c$$

La valeur normale des RVP est strictement inférieure à 2 unités Wood. Au-delà de 3 unités Wood, elles sont considérées comme pathologiques.

Figure 6 : Courbes de pression enregistrées lors d'un cathétérisme cardiaque droit (8)



Le test de vaso-réactivité, ou test de réactivité au monoxyde d'azote (NO), n'est pas réalisé de façon systématique. Il est réservé aux tableaux d'HTAP idiopathique, héréditaire ou induite par les médicaments. Il permet de prédire la réponse aux inhibiteurs calciques (IC) à fortes doses.

La positivité au test de réactivité au NO se définit par une baisse de la PAPm d'au moins 10mmHg, avec PAPm inférieure ou égale à 40mmHg, sans modification ou avec majoration du débit cardiaque.

L'étude invasive des paramètres hémodynamiques par cathétérisme cardiaque droit au diagnostic et au cours du suivi est essentielle. Les données les plus significatives en termes d'estimation de la fonction ventriculaire droite et du pronostic sont : la POD, le Qc ainsi que la saturation en O₂ du sang veineux mêlé (SvO₂) (10).

- Autres examens non spécifiques

D'autres examens para-cliniques sont utiles au diagnostic positif d'HTP, mais sont peu sensibles et peu spécifiques. La normalité de ces différents examens ne permet pas d'exclure le diagnostic d'HTP.

Ils orientent fortement le diagnostic étiologique.

Il s'agit de :

- l'électrocardiogramme (ECG) : peut montrer des signes d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire droite, un bloc de branche droit, une déviation axiale droite, un allongement du QT corrigé.
- la radiographie thoracique : on recherche une dilatation des artères pulmonaires au niveau des 2 hiles ainsi qu'une hypertrophie des cavités cardiaques droites pouvant résulter en une cardiomégalie (index cardio-thoracique > 0.5). Elle permet également d'orienter le diagnostic étiologique, en mettant en évidence des anomalies parenchymateuses pulmonaires.
- les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et le gaz du sang (GDS) : permettent essentiellement d'orienter le diagnostic étiologique en mettant en évidence une pathologie respiratoire sous-jacente qui serait responsable de l'HTP. Il est à noter que la majorité des patients porteurs d'une HTAP présentent aux EFR un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde d'azote (DLCO).
- Il en est de même pour le scanner thoracique haute résolution avec ou sans injection de produit de contraste : il apporte des arguments en faveur du diagnostic positif d'HTP, tels qu'un élargissement du tronc de l'artère pulmonaire supérieur ou égal à 29mm (11) ou une dilatation des cavités cardiaques droites (avec un rapport VD / VG > 1). Il oriente également le diagnostic étiologique en mettant en évidence des anomalies parenchymateuses pulmonaires (emphysème, fibrose...), une embolie pulmonaire jusqu'au niveau sous-segmentaire.
- la biologie : numération formule sanguine, bilan hépatique, sérologies des hépatites virales et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bilan thyroïdien et auto-immun.
- l'échographie abdominale : elle recherche une hépatopathie et une hypertension portale.

• La scintigraphie pulmonaire de ventilation / perfusion

Elle est indiquée lorsque la probabilité d'HTP définie par l'ETT est intermédiaire ou élevée, et qu'une cardiopathie gauche et une pathologie respiratoire chronique ont été éliminées.

Elle permet d'établir le diagnostic de maladie thrombo-embolique chronique, et ainsi d'orienter vers une HTP d'origine post-embolique, en mettant en évidence des défauts de perfusion systématisés, non corrélés en ventilation.

5. Classification clinique des HTP

(Annexe 2)

Selon les dernières recommandations de 2015 de l'ESC, en concertation avec l'ERS, on distingue 5 groupes d'HTP. Ces 5 groupes ont été définis selon leurs spécificités et leurs similitudes cliniques, physiopathologies, leurs caractéristiques hémodynamiques communes ainsi que leur pronostic et leur stratégie thérapeutique (6) (12).

a) *Groupe 1 : l'HTAP*

Le groupe 1 se divise en 4 sous-catégories :

- HTAP idiopathique : il s'agit de la forme sporadique de la maladie, sans antécédent familial ou cause spécifique retrouvé. Elle représente 40% des HTAP (13).
- HTAP héréditaire (4%), qui regroupe les HTAP sporadiques avec mutation génétique identifiée, et les formes familiales avec ou sans mutation identifiée. Les mutations associées à la survenue d'une HTAP touchent dans 75% des cas le gène BMPR-2, qui code pour des membres de la super famille des récepteurs Transforming Growth Factor β (TGF β).
- HTAP secondaire à des médicaments (6%) : anorexigènes notamment (AMINOREX*) / dérivés de la fenfluramine dont le benfluorex MEDIATOR* / huile de colza frelatée.
- HTAP associée aux connectivites (15%), dont la plus fréquente est la sclérodermie / au VIH (6%) / à une hypertension portale (10%), dite hypertension porto-pulmonaire / à une cardiopathie congénitale avec shunt droit – gauche (15%) / à la bilharziose.

- Groupe 1' : maladie veino-occlusive et hémangiomasose capillaire pulmonaire.

Il s'agit de 2 entités proches de l'HTAP, dont la spécificité anatomo-pathologique est l'atteinte des capillaires pulmonaires ainsi que des veinules par les mêmes phénomènes de remodelage vasculaire que les artérioles dans l'HTAP (14).

- Groupe 1'' : HTAP persistante du nouveau-né.

b) *Groupe 2 : HTP des cardiopathies gauches*

Elle complique une dysfonction systolique ou diastolique du VG / une valvulopathie du cœur gauche (valve mitrale ou valve aortique) / une cardiomyopathie congénitale / une sténose congénitale ou acquise des veines pulmonaires.

c) *Groupe 3 : HTP secondaire à une affection respiratoire et / ou une hypoxémie chronique*

Il s'agit le plus fréquemment d'une complication d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Elle complique également les pneumopathies interstitielles / les affections respiratoires mixtes (obstructives et restrictives) / les pathologies du sommeil / les hypoventilations alvéolaires / la haute altitude / les déformations thoraciques / les pathologies respiratoires congénitales.

L'HTP du groupe 3 sera détaillée par la suite.

d) Groupe 4 : HTP secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique

On y retrouve l'HTP thrombo-embolique chronique à proprement parler, ainsi que l'HTP résultant d'autres causes d'obstruction chronique des artères pulmonaires : les angio-sarcomes et autres tumeurs intra-vasculaires / l'artérite / les sténoses congénitales des artères pulmonaires / l'hydatidose.

e) Groupe 5 : HTP multi-factorielle et / ou d'origine indéterminée

Il s'agit notamment des HTP compliquant les hémopathies / la sarcoïdose / l'histiocytose / la lymphangioléomyomatose / les troubles métaboliques et autres.

6. *Histoire naturelle de l'HTP*

L'HTP résulte en une augmentation chronique de la post-charge du VD par augmentation progressive des RVP, qui est elle-même responsable de modifications structurelles et fonctionnelles des 2 ventricules (5).

Le VD se dilate et s'hypertrophie, entraînant une dilatation de l'anneau de la valve tricuspide et ainsi l'apparition d'une régurgitation tricuspide. L'OD quant à elle se dilate. La régurgitation tricuspide majeure la surcharge de volume du VD, aggravant ainsi la dilatation de l'anneau de la valve et l'hypertrophie du VD : il s'agit d'un cercle vicieux.

Le VD dilaté et hypertrophique comprime le VG.

L'élévation de la post-charge du VD limite sa fraction d'éjection et diminue ainsi la pré-charge du VG, diminuant de ce fait le débit cardiaque. La pression artérielle systolique (PAS) systémique chute.

L'ischémie du VD et du VG est la conséquence d'une insuffisance coronarienne, résultat de la baisse de la PAS associée à une augmentation des pressions télé-diastoliques du VD et de la pression transmurale myocardique. (*Figure 7*)

Elle se définit, comme nous l'avons vu précédemment, par une élévation de la PAPm mesurée lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos en décubitus dorsal strict, supérieure ou égale à 25mmHg, en dehors de toute exacerbation de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente. La PAPO mesurée lors de ce même examen est inférieure ou égale à 15mmHg, signant ainsi l'origine pré-capillaire de l'HTP.

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) se définit comme l'incapacité de l'appareil respiratoire à assurer les échanges gazeux. Elle résulte en une hypoxémie, dont la valeur seuil retenue est une pression artérielle en O₂ (PaO₂) mesurée aux GDS en air ambiant au repos inférieure à 70mmHg, associée ou non à une hypercapnie.

L'association d'une hypoxémie à une hypercapnie, définie comme une pression artérielle en CO₂ (PaCO₂) supérieure à 45mmHg, définit l'hypoventilation alvéolaire.

2. Notion d'HTP du groupe 3 « sévère »

L'HTP secondaire à une BPCO est généralement dite « modérée », c'est-à-dire qu'elle correspond à une PAPm modérément élevée, entre 25 et 35mmHg. Plus rarement (dans moins de 5% des cas / 0.8% des cas dans l'étude rétrospective menée par Stevens *et al* sur 600 patients BPCO (15)), l'HTP compliquant une BPCO, quel que soit le degré d'obstruction bronchique, est dite « sévère » (16).

Par définition, il s'agit d'une HTP du groupe 3 dont la PAPm est strictement supérieure à 35mmHg (voire 40mmHg selon certains auteurs), ou bien supérieure ou égale à 25mmHg associée à un débit cardiaque bas, inférieur à 2.5L/minute (sans autre étiologie retrouvée) (*Figure 8*).

Les données de la littérature s'accordent à établir une relation inversement proportionnelle entre la sévérité de l'HTP et la PaO₂, ainsi qu'entre la sévérité de l'HTP et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) dans les troubles ventilatoires obstructifs (TVO) (17) (18).

Cependant, une entité rare historiquement décrite dans la littérature est l'HTP dite « disproportionnée ». Elle concerne 1 à 3.7% des patients BPCO. Il s'agit de patients porteurs d'une BPCO modérée, compliquée d'une HTP sévère. Il est difficile à ce jour de définir un phénotype précis pour ces patients. Il s'agirait plus fréquemment, d'après les données de la littérature, d'hommes fumeurs présentant une dyspnée sévère, une hypoxémie profonde sans hypercapnie aux GDS (voire une hypocapnie), un trouble sévère de la diffusion alvéolo-capillaire, mais paradoxalement un degré d'obstruction bronchique évalué par le VEMS modéré (19) (17).

Dans les formes sévères d'HTP du groupe 3, l'atteinte vasculaire peut ainsi être paradoxalement non proportionnelle au degré d'atteinte pulmonaire. Elle pourrait être en partie responsable de la symptomatologie respiratoire marquée que l'on retrouve chez ces patients porteurs d'une HTP sévère. Elle constituerait donc une entité pathologique à part

entière, indépendante de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente, qui évoluerait pour son propre compte.

Le fait de présenter une HTP sévère est un facteur de mauvais pronostic : dans leur étude regroupant 27 patients BPCO porteurs d'une HTP « disproportionnée », Chaouat *et al.* mettent en évidence un taux de survie à 5 ans significativement inférieur chez ces patients (15%) en comparaison avec les patients BPCO présentant une HTP modérée (55%) ($p = 0.0026$) (19).

Figure 8 : Classification hémodynamique des HTP du groupe 3 (6)

Terminology	Haemodynamics (right heart catheterization)
COPD/IPF/CPFE without PH	PAPm <25 mmHg
COPD/IPF/CPFE with PH	PAPm ≥25 mmHg
COPD/IPF/CPFE with severe PH	PAPm >35 mmHg, or PAPm ≥25 mmHg in the presence of a low cardiac output (CI <2.5 L/min, not explained by other causes)

CI = cardiac index = débit cardiaque ; COPD = chronic obstructive pulmonary disease = BPCO ; CPFE = combined pulmonary fibrosis and emphysema = syndrome emphysème-fibrose ; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis = fibrose pulmonaire idiopathique.

3. Etiologies

Parmi les affections respiratoires chroniques, l'HTP complique le plus fréquemment un tableau de BPCO. Elle peut également compliquer :

- les pathologies respiratoires chroniques obstructives autres que la BPCO.
- les pneumopathies interstitielles, dont la plus fréquente est la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Nous rappelons ici que l'HTP, lorsqu'elle s'inscrit dans un tableau de sarcoïdose pulmonaire, fait partie du groupe 5 de la classification de Danapoint.
- le syndrome emphysème-fibrose (SEF) : tableau radio-clinique associant une atteinte parenchymateuse fibrosante prédominant aux bases à des lésions d'emphysème prédominant aux apex.
- les pathologies respiratoires chroniques restrictives autres que les atteintes interstitielles.
- les pathologies du sommeil : syndrome d'apnées du sommeil (SAS).
- les hypoventilations alvéolaires.
- l'exposition prolongée à de hautes altitudes (supérieures ou égales à 2500m au-dessus du niveau de la mer), c'est-à-dire à un air dont la pression partielle en O₂ est diminuée.

- les pathologies respiratoires congénitales liées à une anomalie du développement pulmonaire.

(20)

4. Epidémiologie

L'HTP du groupe 3 est la 2^{ème} forme la plus fréquente d'hypertension pulmonaire, toutes causes confondues, après l'HTP du groupe 2 (secondaire aux cardiopathies gauches) (21) (22).

L'IRC est une pathologie dont la prévalence augmente du fait de l'augmentation constante de la prévalence de la BPCO, qui en est la 1^{ère} cause (75% des IRC) (23).

La prévalence de l'HTP parmi les patients IRC est mal connue.

Cela peut s'expliquer d'une part par les limites inhérentes au diagnostic positif d'HTP : en effet, seul le cathétérisme cardiaque droit permet de poser un diagnostic certain d'HTP. Or, pour des raisons techniques et éthiques (examen invasif à risque de complications graves, absence de données d'evidence based medicine démontrant un réel bénéfice), tous les patients IRC ne bénéficient pas d'un cathétérisme cardiaque droit. L'ETT, examen non invasif, n'autorise pas un diagnostic positif d'HTP du fait de la trop grande variabilité des résultats obtenus : examen opérateur dépendant ; population de patients présentant des spécificités anatomiques (obésité, emphysème) rendant sa réalisation techniquement difficile.

D'autre part, cela s'explique par le fait que la définition même de l'HTP du groupe 3 n'était jusqu'alors pas consensuelle : certaines études publiées dans la littérature retenaient une valeur seuil de PAPm strictement supérieure à 20mmHg *versus* 25mmHg pour d'autres études, comme indiqué dans les recommandations officielles ESC / ERS 2015.

Cependant, parmi les pathologies respiratoires chroniques, les données de la littérature rapportent une plus grande imputabilité de la BPCO dans le développement d'une HTP. La prévalence de l'HTP chez les patients BPCO (quelque soit le stade de cette dernière) varie ainsi de 20 à 91% (24).

Plusieurs études récentes s'accordent à dire que : parmi les patients atteints d'une BPCO sévère (c'est-à-dire Gold IV au stade de l'IRC) ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit dans le cadre d'un bilan pré-transplantation ou pré-chirurgie de réduction d'emphysème, 50 à 90% d'entre eux présentent une HTP. Dans la grande majorité des cas, cette HTP est modérée (PAPm = 26 ± 5 mmHg). Moins de 5% d'entre eux présentent une HTP sévère définie comme une PAPm strictement supérieure à 35mmHg (17) (18).

L'HTP sévère chez les patients BPCO bénéficiant d'une oxygénothérapie au long cours (OLD) est un facteur de mauvais pronostic. Elle est associée à une augmentation significative du nombre d'exacerbations, d'hospitalisations et à une diminution significative de l'espérance de vie (25).

De même que pour la BPCO, la prévalence d'une HTP parmi les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle est mal connue. Dans une étude colligeant 2525 patients porteurs d'une pneumopathie interstitielle inscrits sur liste de greffe (stade terminal donc de l'IRC), Shorr AF *et al.* mettent en évidence l'existence d'une HTP modérée (définie par les auteurs comme une PAPm strictement supérieure à 25mmHg) dans 50% des cas, tandis qu'une HTP sévère (définie comme une PAPm strictement supérieure à 40mmHg) est retrouvée chez seulement 9% des patients (26). La symptomatologie de l'HTP étant proche de celle décrite dans les pneumopathies interstitielles, peu spécifique, le diagnostic est plus tardif, parfois d'emblée au stade d'insuffisance cardiaque droite.

Concernant les pneumopathies interstitielles, nous rappelons que la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle idiopathique est la FPI, dont la prévalence varie de 14 à 20 pour 100 000 habitants. La prévalence de l'HTP dans la FPI est mal connue. Elle compliquerait 31 et 46% des formes avancées de FPI selon les données de la littérature (27).

8 à 51% des FPI sont associées à des lésions d'emphysème au scanner, définissant le SEF (28). La prévalence de l'HTP dans le SEF est estimée entre 47 et 90% selon les études (27).

L'étude de la prévalence de l'HTP parmi les patients présentant une pathologie du sommeil est rendue difficile du fait de nombreux facteurs confondants. En effet, ces patients sont fréquemment atteints d'autres pathologies, cardio-vasculaires notamment (cardiopathies gauches, obésité...), qui sont en elles-mêmes des facteurs de risque d'hypertension pulmonaire. De plus, 10 à 15% des patients ayant un SAS ont une BPCO associée.

La plupart des études retrouvées dans la littérature s'accordent à dire que 20 à 30% des patients ayant un SAS ont une HTP, quel qu'en soit le degré de sévérité. Elles s'accordent également à dire que la probabilité de retrouver une HTP chez ces patients est d'autant plus importante que l'obésité est sévère, qu'il existe un syndrome obstructif associé, que le degré d'hypoxie et d'hypercapnie est important, que le nombre de désaturations nocturnes est élevé.

La prévalence de l'HTP parmi les patients exposés de façon prolongée aux hautes altitudes reste mal connue. L'HTP est fréquemment retrouvée dans le tableau clinique du mal des montagnes.

5. *Physiopathologie et histoire naturelle de la maladie*

En dehors de toute anomalie et en normoxie, la PAPm normale est égale, comme nous l'avons vu ci-dessus, à 14 ± 3 mmHg. Elle dépend de 3 paramètres hémodynamiques distincts : la POG (reflétée par la PAPO, en mmHg), le Qc (en L/min) et les RVP (unités Wood), selon l'équation suivante :

$$\text{PAPm} = \text{PAPO} + (\text{Qc} \times \text{RVP})$$

L'HTP est une élévation anormale de la pression artérielle au niveau des artères pulmonaires (24).

Comme nous l'avons décrit ci-dessus, la circulation pulmonaire est un système à basse pression, basse résistance et haut débit. En effet, ce système reçoit l'ensemble du volume sanguin. Ses caractéristiques hémodynamiques sont dès lors dépendantes : du débit cardiaque / de la surface du lit vasculaire pulmonaire / des résistances post-capillaires. Toute modification d'un de ces paramètres entraîne des variations hémodynamiques au niveau de la circulation pulmonaire.

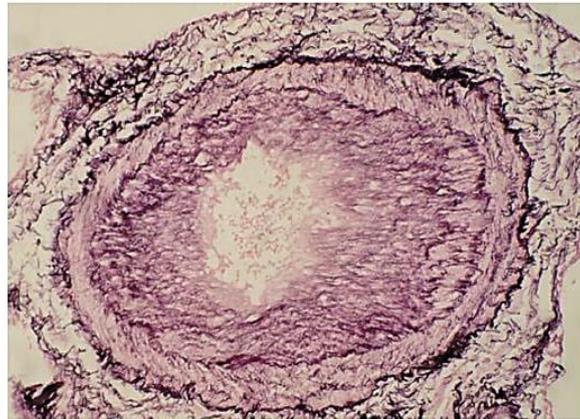
L'élévation de la PAPm dans l'HTP du groupe 3 est quasiment exclusivement due à une élévation des RVP. En effet, comme nous l'avons vu ci-dessus, l'HTP du groupe 3 est d'origine pré-capillaire : la PAPO est donc située dans les limites de la normale. En dehors de toute co-morbidité cardio-vasculaire, le débit cardiaque est conservé.

L'élévation des RVP est probablement d'origine multi-factorielle, mal connue à ce jour. Plusieurs mécanismes physiopathologiques semblent en cause : (*Figure 10 et 11*)

- Le principal mécanisme en jeu est l'**hypoxémie chronique**. L'hypoxémie alvéolaire chronique entraîne une vasoconstriction artériolaire par contraction des cellules musculaires lisses de la média, et donc une élévation des RVP. Ceci est, dans les pathologies respiratoires chroniques avec destruction du parenchyme pulmonaire, un mécanisme adaptatif permettant de diminuer les défauts de ventilation-perfusion. En effet, la vasoconstriction artériolaire a pour conséquence de rediriger le flux sanguin vers les alvéoles normalement ventilées, limitant ainsi l'effet shunt. Dans l'exposition à de hautes altitudes, il s'agit d'une conséquence de la diminution de la FiO₂ (29).
- Le second mécanisme en cause est le **remodelage vasculaire** (*Figure 9*) des artères pulmonaires de diamètre inférieur à 500µm et des artérioles pulmonaires : hypertrophie de l'intima et de la média, fibrose intimale, muscularisation (c'est-à-dire prolifération de cellules musculaires lisses) artériolaire. C'est l'hypoxémie chronique qui est le principal facteur déclenchant de ce remodelage vasculaire, ainsi que l'inflammation. En effet, des lésions de remodelage vasculaire ont été observées chez des patients BPCO non sévères, peu ou pas hypoxémiques, suggérant l'implication d'un mécanisme autre que l'hypoxémie chronique seule. L'inflammation consiste en une infiltration de la paroi vasculaire au niveau de la micro-circulation pulmonaire par des cellules inflammatoires et des plaquettes qui s'agrègent pour former des thrombi *in situ*. Elle est notamment une des conséquences du tabagisme (30).

Il s'agit d'un remodelage obstructif, qui résulte en une réduction du calibre des artérioles, et de ce fait en une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Ce phénomène de remodelage vasculaire est irréversible dans la BPCO, ce qui explique l'absence d'amélioration de l'HTP par l'oxygénothérapie. De même, il semble être irréversible lorsqu'il est induit par l'hypoxémie chronique liée à une exposition prolongée à de hautes altitudes. Cette hypothèse est renforcée par les données de la littérature qui rapportent une persistance des modifications de la structure des vaisseaux (précédemment décrites), et ce malgré la correction de l'hypoxémie par oxygénothérapie ou le retour à une altitude modérée (31).

Figure 9 : Coupe d'une artériole pulmonaire chez un patient BPCO : remodelage vasculaire avec hypertrophie intimale (32)



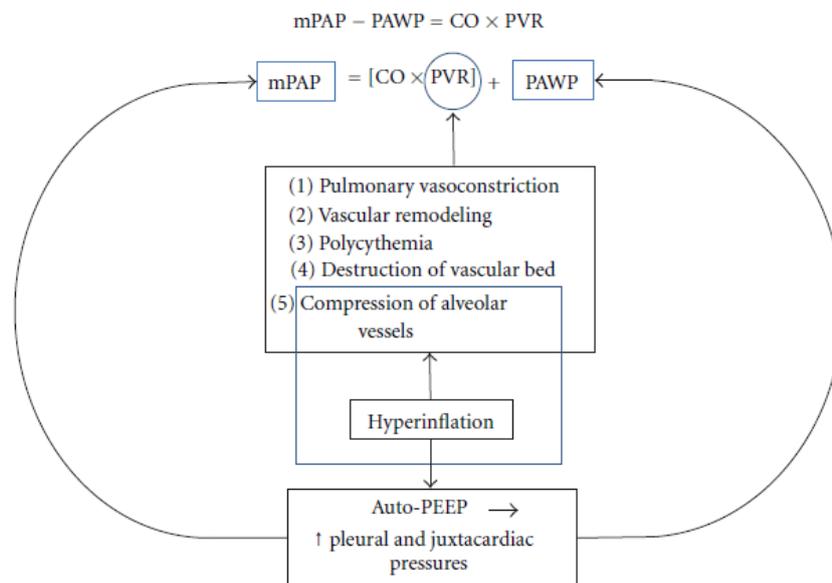
- **La dysfonction endothéliale** consiste en une production anormale de vasoconstricteurs (endothéline-1) et un défaut de production de vasodilatateurs (NO et Prostacyclines) par les cellules endothéliales. Cela se traduit par une vasoconstriction pulmonaire et une accentuation du remodelage vasculaire. Elle est une des conséquences de l'exposition au tabac, mais également de l'hypoxémie chronique et d'un état pro-inflammatoire chronique (décrit ci-dessus). Ce phénomène s'observe à la fois au cours de la BPCO mais aussi des pneumopathies interstitielles.
- Les autres mécanismes physiopathologiques mis en jeu sont :
 - **La diminution de la surface du lit vasculaire pulmonaire** que l'on peut observer dans les pathologies respiratoires chroniques telles que la BPCO (destruction du parenchyme pulmonaire par l'emphysème) ou la FPI (destruction du tissu pulmonaire par le phénomène de fibrose) entraîne une augmentation des RVP.
 - **La polyglobulie** secondaire à l'hypoxémie chronique qui est responsable d'une augmentation de la viscosité du sang, mais également d'une diminution de la concentration sanguine en NO du fait du taux élevé d'hémoglobine à laquelle il se lie. Elle participe donc à l'élévation des RVP.
 - **L'hyperinflation** retrouvée dans les tableaux d'emphysème sévère qui génère une pression expiratoire positive intrinsèque estimée entre 5 et 7.5mmHg, qui contribue à l'élévation des RVP, de la PAPO et de la PAP.
- Les données de la littérature les plus récentes mettent en lumière la possibilité d'une **prédisposition génétique** dans la genèse de l'HTP du groupe 3. En effet, la réponse à l'hypoxémie chronique au niveau de la circulation pulmonaire est génétiquement déterminée. Cette prédisposition génétique favoriserait à la fois le remodelage

vasculaire en dehors de toute hypoxémie chronique, mais également une activation anormale des voies des cytokines pro-inflammatoires. De fait, ce remodelage vasculaire a également été retrouvé chez certains patients BPCO à un stade modéré, non hypoxémique chronique (30). Dans la BPCO, la sérotonine est un des médiateurs du remodelage vasculaire : Eddahibi *et al.*, dans leur étude de 2003, démontrent que le phénotype LL du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5 HTT) est significativement associé à une HTP plus sévère (33).

Au plan bio-cellulaire et bio-chimique, 3 voies de signalisation sont principalement impliquées dans la genèse de l'HTP :

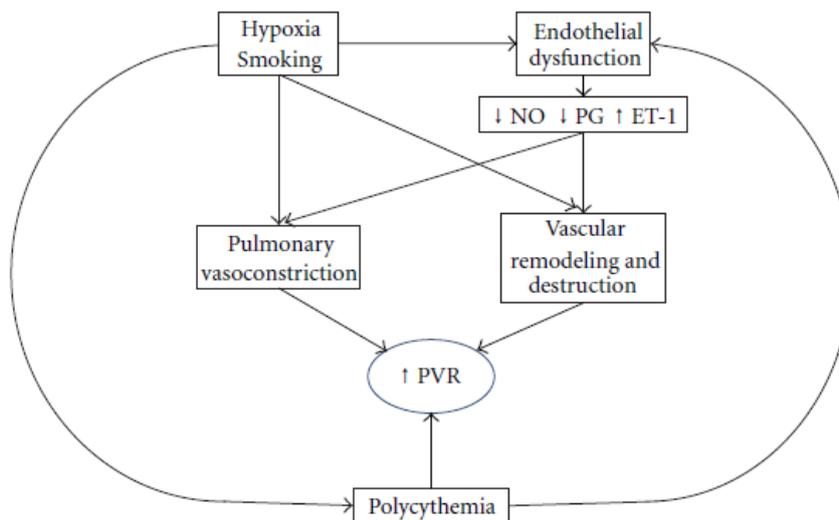
- **La voie de l'Endothéline :**
Il existe 2 types de récepteurs de l'endothéline : les récepteurs A et B. Ils se situent au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux pulmonaires. La liaison de l'endothéline-1 à son récepteur est responsable d'une contraction de ces cellules musculaires lisses, et ainsi d'une vasoconstriction ; elle a également un effet pro-mitotique sur ces mêmes cellules musculaires lisses.
- **La voie du NO :**
L'inhibition de la Phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) permet une augmentation de la concentration de la Guanosine monophosphate cyclique (GMPc) au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. La GMPc entraîne une relaxation de ces cellules musculaires lisses et ainsi une vasodilatation. Cela a également un effet anti-prolifératif.
- **La voie des Prostacyclines :**
La prostacycline est principalement produite par les cellules endothéliales, et a un effet vasodilatateur, anti-prolifératif, et inhibe l'agrégation plaquettaire.

Figure 10 : Facteurs physiopathologiques impliqués dans la genèse de l’HTP associée à la BPCO (24)



$mPAP = PAPm$; $PAWP = PAPO$; $CO = \text{cardiac output} = \text{débit cardiaque}$; $PVR = RVP$; $PEEP = \text{Pression Expiratoire Positive}$.

Figure 11 : Facteurs physiopathologiques impliqués dans l’augmentation des RVP au cours de la BPCO (24)



$PG = \text{Prostaglandines}$; $ET-1 = \text{Endothéline-1}$; $PVR = RVP$.

L’apparition d’une HTP marque un tournant dans l’histoire de la maladie respiratoire chronique, quelle qu’elle soit, puisqu’elle en est un facteur de mauvais pronostic. Elle est

significativement associée à un risque majoré d'exacerbations de l'IRC sous-jacente, une limitation de l'activité physique et une sur-mortalité.

En dehors de toute hypoxémie chronique, il est à noter qu'une élévation transitoire spontanément réversible de la PAPm peut être observée dans 2 situations bien identifiées au cours desquelles apparaît une hypoxémie aiguë :

- lors des exacerbations aiguës de BPCO
- lors des pics de désaturation nocturne chez les patients apnéiques (34).

L'existence de ces poussées hypertensives artérielles pulmonaires n'est pas prédictive de l'apparition d'une HTP fixée.

6. Traitement de l'HTP du groupe 3

Les patients porteurs d'une HTP (quelle qu'en soit l'étiologie) doivent préférentiellement être pris en charge dans un centre dit de référence de l'HTP. Cette prise en charge est multidisciplinaire (cardiologues / pneumologues et autres spécialistes d'organe / réanimateurs / radiologues). Elle consiste en la mise en place de mesures générales et de traitements non spécifiques, dont certains communs aux 5 groupes d'HTP, en association ou non avec des traitements spécifiques vasodilatateurs.

a) Traitements non spécifiques et mesures associées

Les dernières recommandations officielles internationales précisent que ces mesures générales concernent la prise en charge thérapeutique de l'HTAP. Cependant, celles décrites ci-dessous s'appliquent également au groupe 3.

• L'oxygénothérapie de longue durée

Il s'agit du seul traitement recommandé à ce jour dans la prise en charge thérapeutique d'une HTP du groupe 3, en association avec le traitement étiologique.

Dans l'HTP compliquant une BPCO, la 1^{ère} mesure thérapeutique à mettre en place est l'oxygénothérapie de longue durée. La majorité des études rapportent un bénéfice statistiquement significatif de l'OLD en termes de survie globale (35), de stabilisation voire de diminution de la PAPm (36).

De même, dans l'HTP compliquant les pneumopathies interstitielles, la 1^{ère} mesure thérapeutique à mettre en place est la correction de l'hypoxémie par une oxygénothérapie au long cours.

• Le traitement de la pathologie respiratoire sous-jacente

Dans l'HTP secondaire à l'exposition à de hautes altitudes, cela se traduit par un retour à une altitude plus basse.

- Le sevrage tabagique

En cas de tabagisme actif, il doit être une priorité absolue.

- Les diurétiques

Ils sont recommandés dans les tableaux de décompensation cardiaque droite ou d'une insuffisance ventriculaire droite aiguë.

- Exercice physique et réhabilitation cardio-respiratoire

L'exercice physique est à conseiller et à encourager pour les patients porteurs d'une HTP recevant un traitement médicamenteux optimal, à l'état stable, et ce dans la limite de leurs capacités. Il est à associer aux mesures hygiéno-diététiques permettant la perte de poids si besoin.

Un programme de réhabilitation cardio-respiratoire peut également être proposé aux patients présentant un déconditionnement à l'effort (37).

- Vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique

Sont toutes les 2 recommandées chez les patients IRC.

- Contraception et planification des grossesses

Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'éviter les grossesses. En effet, il est démontré que cela augmente significativement la mortalité des jeunes patientes présentant une HTAP. A défaut de cela, il est recommandé de « planifier » autant que faire se peut la grossesse et d'établir un suivi médical strict, en collaboration étroite avec les Gynécologues obstétriciens, afin d'encadrer au mieux la grossesse ainsi que l'accouchement.

- Éducation thérapeutique

Elle est essentielle afin de maximiser l'adhérence du patient au traitement et ainsi l'efficacité de ce dernier.

- Soutien psychologique

L'HTP est une maladie chronique, qui impacte de façon significative et négative la qualité de vie des patients. Il existe des groupes de soutien auxquels les patients peuvent être adressés, en sus d'une prise en charge psycho-sociale optimale (psychologue, assistante sociale).

b) Traitements spécifiques

• Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Il s'agit de l'ambrisentan VOLIBRIS* / du bosentan TRACLEER* / du macitentan OPSUMIT*.

• Les inhibiteurs de la PDE-5 et les activateurs de la Guanylate Cyclase

Il s'agit du sildenafil REVATIO* / du tadalafil ADCIRCA* / du vardenafil LEVITRA* / du riociguat ADEMPAS*.

• Les analogues de la prostacycline et agonistes des récepteurs de la prostacycline

Il s'agit du beraprost / de l'epoprostenol FLOLAN* / de l'iloprost VENTAVIS* / du treprostinil REMODULIN* / du selexipag UPTRAVI*.

Il n'existe à ce jour aucune recommandation officielle quant à l'indication d'un traitement vasodilatateur spécifique de l'HTAP dans le traitement des HTP du groupe 3. De récentes études mettant en lumière le phénomène de dysfonction endothéliale dans la genèse de l'HTP du groupe 3 ainsi que la notion d'HTP « sévère » suggérant l'existence d'une pathologie purement vasculaire associée, il semblerait cependant rationnel d'envisager l'utilisation de tels traitements. En effet, il s'agit de puissants vasodilatateurs. La limite soulevée est qu'ils vont à l'encontre de la vasoconstriction pulmonaire secondaire à l'hypoxémie chronique. Or, comme nous l'avons vu précédemment, cette vasoconstriction est un mécanisme adaptatif permettant de minimiser les défauts de ventilation-perfusion. Le risque de l'utilisation de telles drogues dans l'HTP du groupe 3 est alors une majoration de l'hypoxémie par aggravation des mismatches de ventilation-perfusion.

c) Autres traitements

• Admission en Unité de Soins Intensifs (USI)

Bien que la mortalité des patients porteurs d'une HTAP admis en USI en France soit élevée (41%), elle peut être envisagée en cas de défaillance d'organe autre que le cœur et / ou en cas d'insuffisance cardiaque droite aiguë (38).

L'hospitalisation en USI permet :

- un monitoring continu des constantes vitales avec, au maximum, un monitoring continu des paramètres hémodynamiques systémiques (cathétérisme artériel) et du cœur droit (sonde de Swan-Ganz)
- un recours aux techniques spécifiques de réanimation telles qu'un support par amines vaso-actives (dobutamine en cas de défaillance ventriculaire droite compliquée de bas débit cardiaque / noradrénaline en cas d'hypotension artérielle).

Il est à noter que l'intubation oro-trachéale est à éviter tant que faire se peut chez ces patients présentant une insuffisance cardiaque droite aiguë, devant un risque majeur de désamorçage de la pompe cardiaque et donc de décès per-intubation.

- La chirurgie de réduction du volume pulmonaire

Elle consiste en l'exérèse de territoires distendus non fonctionnels du parenchyme pulmonaire. Son indication reste limitée aux patients présentant un emphysème évolué, au stade de l'IRC terminale, ne présentant pas de contre-indication à une anesthésie et une intervention chirurgicale lourde.

- La transplantation bi-pulmonaire ou Cœur-Poumon

Elle peut être indiquée chez les patients BPCO porteurs d'une HTP du groupe 3. Dans une étude regroupant 24 patients ayant bénéficié d'une transplantation uni-pulmonaire, dont 19 patients BPCO, Bjortuft *et al.* démontrent que la PAPm diminue de 10 points après transplantation (28 ± 1 mmHg *versus* 18 ± 1 mmHg) (39).

Du fait de la rareté des greffons, la transplantation est à envisager précocement dans l'histoire de la maladie, c'est-à-dire dès l'échec d'une 1^{ère} ligne de traitement spécifique de l'HTP (monothérapie ou association de 2 thérapies spécifiques).

II. Matériel et Méthodes

A. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective multicentrique s'intéressant aux patients présentant une HTP du groupe 3 sévère documentée par cathétérisme cardiaque droit au CHU de Rouen (service de Pneumologie ou de Cardiologie) ou à l'hôpital Jacques Monod du Havre (service de Pneumologie), sur une période de 42 mois, entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Mai 2017.

Ces services font partie du Centre régional de Compétence des HTP 76-27 au sein du réseau national de l'HTP.

B. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Tous les patients suivis au sein du service de Pneumologie du CHU de Rouen ainsi que de l'hôpital Jacques Monod du Havre ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit en dehors de tout épisode aigu entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Mai 2017, ont été screenés.

Seuls les patients porteurs d'une HTP du groupe 3 sévère répondant à la définition (PAPm mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit $> 35\text{mmHg}$ ou $\geq 25\text{mmHg}$ avec $Q_c < 2.5\text{L/min}$), ont été inclus, qu'ils aient ou non reçu un traitement spécifique de l'HTP.

Tous les patients inclus avaient bénéficié d'un bilan étiologique complet afin d'éliminer une autre cause à l'HTP. La classification de l'HTP comme appartenant au groupe 3 devait avoir été validée en Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire dédiée, ou bien par un médecin expert Pneumologue ou Cardiologue.

Le cathétérisme cardiaque droit avait été réalisé devant :

- une probabilité forte d'avoir une HTP à l'ETT
- ou des signes cliniques évocateurs d'une HTP chez les patients dont l'évaluation échocardiographique était techniquement difficile (emphysème sévère, obésité) : dyspnée ou hypoxémie inexpliquée ou disproportionnée par rapport à l'atteinte respiratoire
- Dans le cadre du bilan pré-chirurgie d'emphysème ou pré-transplantation.

2. Critères d'exclusion

Les patients screenés comme décrit ci-dessus mais porteurs d'une HTP du groupe 1 / 2 / 4 / 5 ou d'une HTP du groupe 3 non sévère (PAPm $< 35\text{mmHg}$) ont été exclus. Il en était de même pour les patients pour lesquels la physiopathologie de l'HTP n'était pas clairement établie (HTP "complexe": groupe 1 et 3 ou 2 et 3).

C. Données recueillies

Les données épidémiologiques et les caractéristiques des patients ont été recueillies à partir des dossiers informatisés de chaque patient.

Afin d'effectuer un recueil le plus exhaustif possible sur la période donnée, les dossiers ont été identifiés avec les intitulés de codage des actes suivants (nomenclature CIM-10) : "Mesure et enregistrement des pressions du cœur droit et de l'artère pulmonaire, sans injection de produit de contraste, par voie veineuse trans-cutanée". Les registres écrits des unités de cathétérisme cardiaque des services de Pneumologie et de Cardiologie du CHU de Rouen, correspondant à la période d'étude, ont également été consultés.

Les données d'ordre général recueillies pour chaque patient lors du 1^{er} cathétérisme cardiaque droit étaient :

- les caractéristiques démographiques : sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), âge au diagnostic, date de décès, cause du décès.

Concernant le statut vivant ou décédé au 31 Mai 2017, cette information n'était pas toujours disponible dans le dossier informatisé du patient. Nous avons donc joint par téléphone le médecin traitant afin de récupérer cette information. Pour les patients dont le médecin traitant n'avait pu nous renseigner, nous avons considéré la date de dernière venue à l'hôpital comme date des dernières nouvelles.

- les caractéristiques de la pathologie respiratoire sous-jacente : étiologie, sévérité (classification Gold pour les BPCO, EFR avec mesure de la DLCO).
- les antécédents d'intérêt : cardiopathie gauche, maladie thrombo-embolique ou embolie pulmonaire (EP), maladie(s) de système, SAS, hépatopathie, infection par le VIH, tabagisme.

Etaient considérées comme cardiopathie gauche les valvulopathies gauches ainsi que l'insuffisance cardiaque gauche systolique ou diastolique, quelle que soit son étiologie.

- les données cliniques : signes directs électro-cardiographiques, dyspnée avec classification NYHA, signes de décompensation cardiaque droite (1 ou plus parmi : OMI, turgescence des jugulaires, reflux hépato-jugulaire), antécédents de syncope.
- les caractéristiques de l'HTP du groupe 3 : date du diagnostic positif, sévérité selon les données écho-cardiographiques (VmaxIT, estimation de la PAPs, surface de l'OD, TAPSE, présence ou non d'un épanchement péricardique ainsi que d'un septum paradoxal) et hémodynamiques (PAPm, PAPO, RVP, POD, Qc et IC).

La date du cathétérisme cardiaque droit mettant en évidence une PAPm \geq 35mmHg était définie comme la date du diagnostic positif d'HTP du groupe 3 sévère.

- la répercussion fonctionnelle à l'effort : test de marche de 6 minutes (TM6), exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX).
- les résultats des explorations complémentaires : radiographie thoracique, scanner thoracique, scintigraphie pulmonaire de ventilation / perfusion, gazométrie artérielle, paramètres biologiques pertinents sélectionnés d'après une revue de la littérature.

Les arguments radiologiques recherchés en faveur d'une HTP étaient : une cardiomégalie (définie comme un index cardio-thoracique $>$ 0.5) sur la radiographie thoracique standard, un élargissement du tronc de l'artère pulmonaire \geq 29mm ainsi que des signes indirects tels qu'une dilatation du VD ou une déviation du septum inter-ventriculaire sur le scanner thoracique avec injection de produit de contraste (40).

Afin de pouvoir comparer les résultats des GDS quelle que soient leurs conditions de prélèvement en termes d'oxygénothérapie, le rapport PaO₂/FiO₂ (fraction inspirée d'O₂) était calculé pour chaque mesure. La PaCO₂ était considérée comme peu influençable par l'adjonction ou non d'O₂, et était donc exploitée telle quelle.

- le traitement : mesures générales (oxygénothérapie aux lunettes, traitement diurétique) et traitement vasodilatateur spécifique, ainsi que la date d'initiation.

Les mêmes données étaient recueillies pour chaque patient à 4 ou 6 mois (M4-6), 12 mois (M12) et 18 mois (M18) du 1^{er} cathétérisme cardiaque droit.

D. Analyse statistique

L'ensemble des données a été traité grâce au logiciel Excel, et les différents tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel XLStat.

Les courbes de survie ont été obtenues grâce à la méthode de Kaplan-Meier, à l'aide du logiciel R version 3.4.0.

Concernant les données manquantes, notamment au cours du suivi, celles-ci ont été intégrées dans l'analyse descriptive sous la forme « Données manquantes ».

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population à l'inclusion

1. Patients inclus : caractéristiques démographiques et antécédents d'intérêt

26 patients présentant une HTP sévère du groupe 3 répondant à la définition consensuelle précédemment rapportée, suivis au CHU de Rouen ou à l'Hôpital Jacques Monod du Havre, ont été inclus. 25 d'entre eux ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit affirmant le diagnostic positif entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Mai 2017. Pour un unique patient, le cathétérisme cardiaque droit affirmant le diagnostic avait été réalisé avant le début de la période d'inclusion. Il a été perdu de vue entre la date du diagnostic d'HTP sévère du groupe 3 et la date d'inclusion dans l'étude, qui correspond à la reprise de son suivi spécialisé.

La date du cathétérisme cardiaque droit posant le diagnostic positif d'HTP sévère du groupe 3 était retenue comme date du diagnostic. Cette date du diagnostic correspond à ce que nous appellerons par la suite la « baseline ».

Aucun patient n'a été perdu de vue au cours du suivi.

L'ensemble des caractéristiques démographiques de la population totale est regroupé dans le tableau ci-dessous (*Tableau I*).

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques de la population à la baseline

Variable	Population totale (n = 26)	Pourcentages (%)
Sexe		
Hommes	24	92
Femmes	2	8
Age au diagnostic (années)	71.3 (64.1-76.5)	
IMC (kg/m ²)	25.6 (23.2-28.2)	
Statut à la date de fin d'étude		
Vivant	12	46
Décédé	14	54
Données manquantes	0	0
Etiologie de l'IRC		
• BPCO post-tabagique	13	50
Stade GOLD		
I	0	0
II	3	23
III	0	0
IV	10	77
• SEF	6	23
• PID	3	12
• Autres	4	15
Hypoventilation alvéolaire	1	4
Trouble ventilatoire mixte	2	7
Bronchiolite congénitale	1	4
• Haute altitude	0	0
• Déformation thoracique	0	0
Antécédents notables		
Cardiopathie gauche	8	31
Embolie pulmonaire	3	12
SAS	7	27
Tabagisme	22	85
Actif	2	10
Sevré (> 3 mois)	20	90
Données manquantes	2	8
Consommation (PA)	40 (30-60)	

SEF = syndrome emphysème-fibrose ; PID = pneumopathies interstitielles diffuses ; PA = paquets-années.

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en % de la population totale.

Les données quantitatives sont décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle interquartile.

La population étudiée se composait en majorité d'hommes (n = 24, 92% de la population totale).

L'âge médian au diagnostic était de 71.3 ans (64.1-76.5).

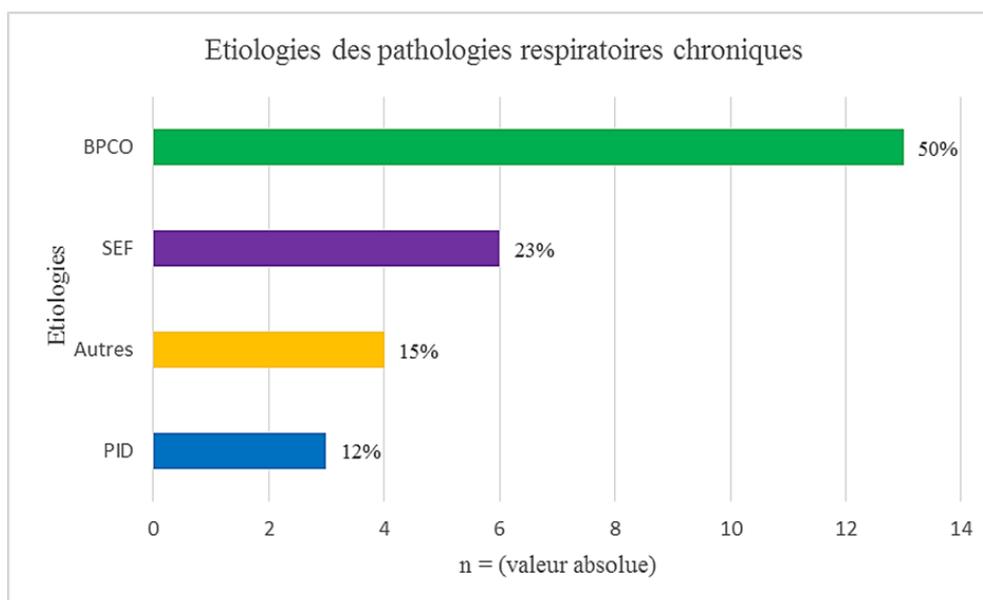
L'IMC médian était égal à 25.6 kg/m² (23.2-28.2), ce qui correspondait à un surpoids sans obésité vraie par définition.

La grande majorité des patients inclus étaient fumeurs (n = 22, 85% de la population totale), avec une consommation médiane égale à 40 PA (30-60).

Parmi les fumeurs, 2 présentaient un tabagisme actif à l'inclusion (10% des patients ayant un antécédent de tabagisme), tandis que 20 étaient sevrés du tabac (c'est-à-dire 90% des patients ayant un antécédent de tabagisme). Le sevrage tabagique devait être supérieur à 3 mois pour être considéré comme tel. Cette donnée manquait pour 2 patients.

Dans la population étudiée, la pathologie respiratoire chronique sous-jacente la plus fréquente était une BPCO post-tabagique (n = 13, 50% de la population totale), le plus souvent très sévère au stade de l'insuffisance respiratoire chronique, Gold IV. Un SAS était associé à la BPCO pour 4 des 13 patients. On retrouvait ensuite, par ordre de fréquence : le SEF (n = 6, 23%) et les PID (n = 3, 12%). 2 patients (7%) présentaient un trouble ventilatoire mixte obstructif et restrictif, 1 une hypoventilation alvéolaire, tandis qu'un dernier présentait une pathologie pulmonaire congénitale à type de bronchiolite (4%) (*Figure 12*).

Figure 12 : Répartition des étiologies des pathologies respiratoires chroniques parmi la population totale



BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; SEF = syndrome emphysème-fibrose ; PID = pneumopathie interstitielle diffuse.

2. Caractéristiques de la pathologie respiratoire sous-jacente

L'ensemble des paramètres fonctionnels respiratoires, les données gazométriques ainsi que le retentissement à l'effort sont regroupés dans le tableau ci-dessous (*Tableau II*).

Tableau II : Caractéristiques de la fonction respiratoire selon l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente à la baseline

Variable	BPCO post-tabagique (n = 13)	Syndrome emphysème-fibrose (n = 6)	Pneumopathie interstitielle diffuse (n = 3)
<u>EFR</u>			
VEMS (L)	1.3 (0.85-1.73)	2.1 (2.0-2.2)	1.36 (1.32-2.33)
(% de la théorique)	51 (34-57)	79 (74-81)	81 (69-99)
Tiffeneau (%)	53 (45-59)	69 (64-72)	85 (78-88)
Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DLCO (mmol/min×kPa)	2.9 (2.3-3.6)	2.0 (1.9-2.4)	2.3 (2.0-2.6)
(% de la théorique)	29 (20-33)	26 (24-29)	36 (30-41)
DLCO/VA (mmol/min×kPa×L)	0.6 (0.5-0.9)	0.5 (0.5-0.6)	1.8 (1.2-2.3)
(% de la théorique)	46 (36-50)	40 (33-44)	61 (59-62)
Données manquantes	8 (62%)	3 (50%)	1 (33%)
CPT (L)	7.2 (6.1-7.4)	5.7 (5.4-6.2)	2.9 (2.8-4.5)
(% de la théorique)	109 (89-118)	85 (85-88)	62 (54-75)
Données manquantes	4 (30%)	1 (17%)	0 (0%)
<u>TM6</u>			
En air ambiant	1 (8%)	3 (50%)	3 (100%)
Sous O2	8 (62%)	2 (33%)	0 (0%)
débit moyen d'O2 (L/min)	4	2	0
Désaturation significative	8 (62%)	4 (67%)	3 (100%)
Distance parcourue (m)	150 (125-240)	250 (140-270)	270 (189-297)
Données manquantes	4 (30%)	1 (17%)	0 (0%)
<u>GDS</u>			
En air ambiant	3 (23%)	3 (50%)	1 (33%)
Sous O2	10 (77%)	3 (50%)	2 (67%)
débit moyen d'O2 (L/min)	4	2	1
PaO2/FiO2	200 (177-296)	262 (209-308)	284 (245-326)
PaCO2 (kPa)	5.2 (4.5-5.8)	4.2 (4.1-4.6)	6.1 (5.1-6.6)
Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

VA = volume alvéolaire ; CPT = capacité pulmonaire totale ; FiO2 = fraction inspirée d'O2.

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en % de la sous-population.

Les données quantitatives sont décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle interquartile.

Parmi les patients BPCO : les données des EFR mettaient en évidence, le plus souvent, un TVO modéré à sévère (Tiffeneau médian = 53% ; VEMS médian = 51% de la théorique avec un intervalle interquartile entre 34 et 57% de la théorique) associé à une altération sévère de la

diffusion alvéolo-capillaire du CO (DLCO médiane = 2.9 mmol/min×kPa, intervalle interquartile = 2.3-3.6, soit 29% de la théorique). La CPT médiane était dans les limites de la normale (109% de la théorique).

La majorité des patients BPCO inclus étaient pourtant classés BPCO Gold IV (n = 10, 77% de la population des BPCO). Ceci s'expliquait par le fait que certains patients ayant un VEMS mesuré aux EFR > 30% de la théorique présentaient en réalité une BPCO au stade de l'IRC, donc Gold IV.

Le rapport PaO₂/FiO₂ médian était abaissé égal à 200, témoin d'une hypoxémie franche ; la PaCO₂ médiane était dans les limites de la normale, égale à 5.2kPa.

A propos des patients présentant un SEF : le profil le plus fréquemment retrouvé aux EFR associait un TVO léger à modéré (Tiffeneau médian = 69% ; VEMS médian = 79% de la théorique avec un intervalle interquartile entre 72 et 79% de la théorique) à une altération sévère de la diffusion alvéolo-capillaire du CO (DLCO médiane = 2.0 mmol/min×kPa, intervalle interquartile = 1.9-2.4, soit 26% de la théorique). La CPT médiane était à la limite inférieure de la normale (85% de la théorique).

Le rapport PaO₂/FiO₂ médian était égal à 262 ; la PaCO₂ médiane était dans les limites de la normale, égale à 4.2kPa.

Parmi les patients présentant une PID : les données des EFR mettaient en évidence, le plus souvent, un trouble ventilatoire restrictif pur avec une CPT médiane égale à 62% de la théorique, associé à une altération sévère de la diffusion alvéolo-capillaire du CO (DLCO médiane = 2.3 mmol/min×kPa, intervalle interquartile = 2.0-2.6, soit 36% de la théorique).

Le rapport PaO₂/FiO₂ médian était abaissé égal à 284 ; la PaCO₂ médiane était dans les limites de la normale, égale à 6.1kPa.

Deux patients présentaient un trouble ventilatoire mixte avec, aux EFR : un profil obstructif (VEMS = 1.0L c'est-à-dire 46% de la théorique, Tiffeneau = 60% pour l'un ; VEMS = 0.9L c'est-à-dire 33% de la théorique, Tiffeneau = 63% pour l'autre) associé à un profil restrictif (CPT = 2.8L soit 48% de la théorique pour le 1^{er} ; CPT = 4.2L soit 62% de la théorique pour le 2^{ème}). La gazométrie réalisée sous oxygénothérapie retrouvait un rapport PaO₂/FiO₂ = 105 pour le 1^{er} patient et 349 pour le 2^{ème}, avec une PaCO₂ = 4.8kPa et 4.9kPa respectivement.

Un patient présentait une hypoventilation alvéolaire. Il n'a pu bénéficier d'EFR lors de l'inclusion du fait d'une dyspnée NYHA IV de repos rendant impossible la réalisation des mesures. La gazométrie réalisée sous oxygénothérapie retrouvait un rapport PaO₂/FiO₂ = 89, avec une PaCO₂ = 9.6kPa.

Enfin, un patient était porteur d'une pathologie pulmonaire congénitale à type de bronchiolite congénitale. Ses EFR retrouvaient un TVO modéré (VEMS = 1.57L c'est-à-dire 58% de la théorique, Tiffeneau = 60%), une altération de la DLCO qui était égale à 3.36 mmol/min×kPa (40% de la théorique), avec une CPT dans les limites de la normale = 5.25L (117% de la théorique).

3. Caractéristiques cliniques

L'ensemble des caractéristiques cliniques de la population totale est regroupé dans le tableau ci-dessous (*Tableau III*).

Tableau III : Caractéristiques cliniques de la population à la baseline

Variable	Population totale (n = 26)	Pourcentages (%)
Dyspnée NYHA	26	100
I	0	0
II	5	19
III	18	69
IV	3	12
WHO FC		
I	0	0
II	5	19
III	18	69
IV	3	12
Signes de décompensation cardiaque droite	15	58
Données manquantes	2	8
Syncopes	0	0
Signes droits à l'ECG		
Oui	9	34
Non	15	58
Données manquantes	2	8

NYHA : New York Heart Association ; WHO FC = World Health Organization functional class.

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en % de la population totale.

Les données quantitatives sont décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle interquartile.

A la baseline, la majorité des patients présentaient une dyspnée sévère, NYHA III (n = 18, 69% de la population totale). Cette dyspnée était corrélée à un retentissement fonctionnel significatif : en effet, n = 18 patients étaient classés WHO FC III (soit 69% de la population totale). 3 patients sur les 26 inclus présentaient une dyspnée de repos NYHA IV et appartenaient à la WHO FC IV (12% de la population totale).

Plus de la moitié de la population (n = 15, 58% de la population totale) présentait des signes cliniques de décompensation cardiaque droite à l'inclusion : OMI, turgescence des jugulaires ou reflux hépato-jugulaire.

Aucun patient ne rapportait d'épisode syncopal au moment de l'inclusion.

Des signes droits étaient retrouvés à l'ECG chez une minorité de patients (n = 9, soit 34% de la population totale). Il s'agissait de signes électro-cardiographiques évocateurs d'une hypertrophie de l'OD et / ou du VD, ou bien un axe droit.

4. Caractéristiques écho-cardiographiques et hémodynamiques

L'ensemble des caractéristiques écho-cardiographiques et hémodynamiques de la population totale est regroupé dans les tableaux ci-dessous (*Tableau IV et V*).

Tableau IV : Caractéristiques écho-cardiographiques de la population totale à la baseline

Variable	Population totale (n = 26)	Données manquantes
Surface de l'OD (cm ²)	26 (22-30)	12 (46%)
TAPSE (mm)	17 (15-22)	2 (8%)
Vmax IT (m/s)	3.6 (3.1-3.9)	5 (19%)
PAPs (mmHg)	62 (51-74)	2 (8%)
Epanchement péricardique	6 (23%)	1 (4%)
Septum paradoxal	5 (19%)	1 (4%)
FOP	5 (19%)	13 (50%)

FOP = foramen ovale perméable.

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en % de la population totale.

Les données quantitatives sont décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle inter-quartile.

Pour la population totale à la baseline, la VmaxIT mesurée en ETT était élevée, supérieure à 2.8m/s : en effet, la valeur médiane retrouvée était égale à 3.6m/s (intervalle interquartile entre 3.1 et 3.9 m/s). Cette valeur, supérieure à 3.4m/s, correspond à un risque écho-cardiographique d'HTP élevé comme nous l'avons énoncé précédemment. Cette tendance était confirmée par d'autres arguments écho-cardiographiques en faveur d'une HTP : une surface médiane de l'OD égale à 26cm² (N < 18cm²), une PAPs médiane élevée égale à 62mmHg.

Le TAPSE médian se situait dans les limites de la normale (N ≥ 17mm).

Un épanchement péricardique ainsi qu'un septum paradoxal, signes de gravité de l'HTP, n'étaient retrouvés que dans une minorité de cas, respectivement n = 6 (23% de la population totale) et n = 5 patients (19%).

Tableau V : Caractéristiques hémodynamiques de la population totale à la baseline

Variable	Population totale (n = 26)	Données manquantes
PAPm (mmHg)	44 (38-49)	0 (0%)
PAPO (mmHg)	13 (9-14)	1 (4%)
RVP (Unités Wood)	7.1 (6.2-9.6)	0 (0%)
IC (L/min/m ²)	2.8 (2.0-3.1)	0 (0%)
POD (mmHg)	11.0 (8.3-14.0)	0 (0%)
SvO ₂ (%)	65.3 (64.4-68.5)	18 (69%)
Conditions de réalisation		
En air ambiant	6 (23%)	0 (0%)
Sous O ₂	20 (77%)	
débit moyen d'O ₂ (L/min)	5.5	

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en % de la population totale.

Les données quantitatives sont décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle inter-quartile.

La PAPm médiane mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit initial dans la population d'étude était égale à 44mmHg (intervalle interquartile = 38-49mmHg). La PAPO médiane était égale à 13mmHg. Ces valeurs confirmaient l'origine pré-capillaire (PAPO médiane \leq 15mmHg) ainsi que le caractère sévère de l'HTP (PAPm $>$ 35mmHg).

On retrouvait une valeur médiane de RVP élevée (7.1 unités Wood), largement supérieure à 3 unités Woods.

L'index cardiaque médian était abaissé, égal à 2.8L/min/m². La POD médiane quant à elle était élevée, égale à 11mmHg. Ces 2 paramètres hémodynamiques pathologiques témoignaient de la sévérité de l'HTP.

La SvO₂ à la baseline était difficilement interprétable du fait d'une part d'un grand nombre de données manquantes (n = 18, soit 69% de la population totale), et d'autre part de conditions d'oxygénation différentes lors de la réalisation des cathétérismes cardiaques droits.

5. Retentissement fonctionnel à l'exercice

a) TM6

Les caractéristiques du TM6 réalisé à la baseline en air ambiant ou sous O₂ selon la SpO₂ au repos sont présentées dans le tableau II ci-dessus (*Tableau II*).

Parmi les patients BPCO, le TM6 retrouvait une distance parcourue médiane diminuée, égale à 150m (pour une distance parcourue théorique médiane de 533m). Une désaturation significative, c'est-à-dire une diminution de la SpO₂ supérieure ou égale à 4 points pendant au moins 10 secondes, était retrouvée chez 8 des 9 patients ayant bénéficié d'un TM6.

A propos des patients présentant un SEF, le TM6 mettait en évidence une diminution de la distance parcourue (médiane = 250m). Une désaturation significative était retrouvée chez 67% des patients.

Parmi les patients présentant une PID, le TM6 retrouvait une distance parcourue médiane diminuée, égale à 270m. Une désaturation significative était retrouvée chez 100% des patients.

b) EFX

L'intérêt de l'EFX était d'évaluer la dyspnée et l'intolérance à l'effort des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3, mais surtout de préciser l'étiologie de la limitation à l'effort (respiratoire, cardio-vasculaire ou musculaire).

Seuls 3 patients avaient réalisé une EFX à la baseline (soit 12% de la population totale) : 2 dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de l'HTP et 1 dans le cadre d'un bilan de dyspnée d'effort. L'épreuve d'effort avait été réalisée dans les 3 cas sur bicyclette ergométrique, en air ambiant. 1 patient n'avait pu achever l'épreuve du fait d'une dyspnée NYHA IV ayant nécessité le recours à une oxygénothérapie, et d'un déconditionnement musculaire majeur.

Le profil retrouvé était comparable entre les 2 patients ayant achevé l'EFX, caractérisé par une diminution du débit d'O₂ consommé au maximum de l'effort (VO₂ max = 47% et 59% de la théorique) traduisant une limitation majeure à l'effort.

Les anomalies mises en évidence en fin d'effort concernaient d'une part les paramètres ventilatoires :

- réserve ventilatoire entamée
- équivalents respiratoires élevés
- mode ventilatoire pathologique avec petit volume courant (VT) et fréquence respiratoire excessive
- rapport VD / VT élevé dans 1 cas, normal dans l'autre (avec VD : espace mort)

et d'autre part les échanges gazeux :

- gradient alvéolo-artériel en O₂ (P(A-a)O₂) maximal élevé en fin d'effort
- désaturation profonde en fin d'effort.

L'ensemble de ces résultats témoignaient de l'imputabilité de la pathologie respiratoire chronique mais aussi de la composante vasculaire dans la limitation à l'effort et la dyspnée.

6. *Autres examens complémentaires*

Des arguments radiologiques en faveur d'une HTP étaient retrouvés à la radiographie thoracique ainsi qu'au scanner thoracique chez 50% des patients inclus (n = 13) ; un aspect pathologique du VD était présent au scanner thoracique chez n = 5 patients (19% de la population totale).

Concernant les paramètres biologiques à la baseline, les valeurs médianes du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou des N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), tous deux marqueurs d'insuffisance cardiaque, étaient largement supérieures aux valeurs normales (définies par le laboratoire) : supérieure à 400 pg/mL pour le BNP (BNP médian = 501 pg/mL), supérieure à 1000 ng/mL pour les NT-proBNP (NT-proBNP médians = 1672 ng/mL).

L'uricémie et la troponine étaient significativement élevées (médiane = 499 μ mol/L et 24ng/mL respectivement) à la baseline. Ces derniers résultats sont à interpréter avec prudence du fait du nombre de données manquantes (n = 19 et 16 respectivement).

7. *Traitement*

A la baseline, 21 patients (81% de la population totale) étaient sous OLD. 23 patients (88% de la population totale) recevaient un traitement soit diurétique soit vasodilatateur spécifique de l'HTP. 3 patients (12% de la population totale) ne recevaient aucun traitement.

Parmi les 23 patients traités, 22 recevaient un traitement diurétique (85% de la population totale). 9 recevaient un traitement diurétique seul, initié à la baseline (35% de la population totale). 13 recevaient un traitement diurétique associé à un traitement vasodilatateur spécifique de l'HTP (50% de la population totale). 1 patient recevait un traitement vasodilatateur sans diurétique.

Ainsi, 14 patients ont bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur spécifique de l'HTP (soit 54% de la population totale) à la baseline.

Parmi ces 14 patients, 10 étaient traités en monothérapie : 8 recevaient un inhibiteur de la PDE-5 (associé au traitement diurétique dans 7 cas sur 8), et 2 recevaient un antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

4 patients recevaient une bithérapie vasodilatatrice d'emblée comportant un inhibiteur de la PDE-5 (en association avec un analogue de la prostacycline pour 1 patient, avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline pour les 3 autres).

Aucun patient ne bénéficiait à la baseline d'une trithérapie vasodilatatrice spécifique.

La date d'initiation du traitement diurétique ou vasodilatateur spécifique correspondait au moment du diagnostic positif d'HTP sévère du groupe 3 pour 91% de la population traitée (n = 21). Seuls 2 patients avaient bénéficié de la mise en place d'un tel traitement avant la date du cathétérisme cardiaque droit définissant la baseline : pour le 1^{er}, initiation d'un traitement

diurétique sur les seuls arguments cliniques et écho-cardiographiques évocateurs d'une HTP ; pour le 2^{ème}, il s'agissait du patient dont le diagnostic avait été posé par cathétérisme cardiaque droit avant la date d'inclusion puis perdu de vue. Il avait bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à la suite de ce diagnostic initial.

La date d'initiation du traitement diurétique n'était pas connue pour 5 patients (22% de la population traitée).

B. Evolution à M4-6 / M12 / M18

I. Patients inclus

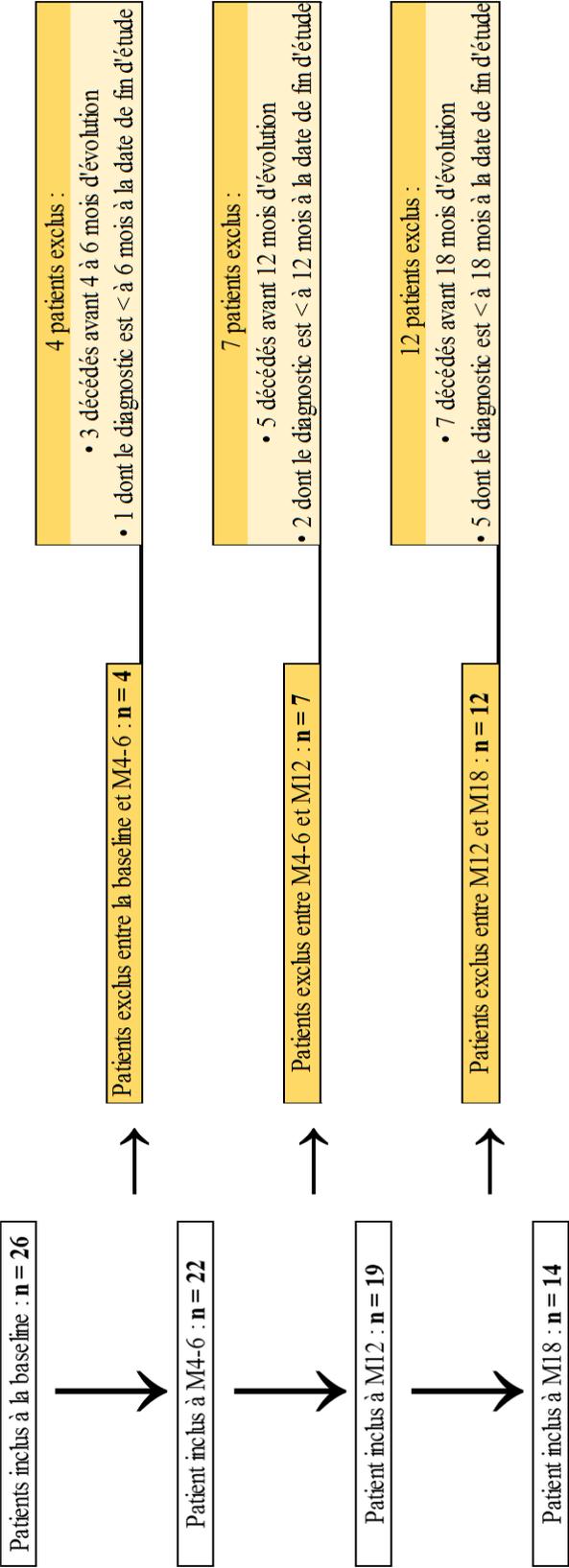
Nous avons étudié l'évolution de l'ensemble des 26 patients inclus entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Mai 2017 à : 4 à 6 mois (M4-6), 12 mois (M12) et 18 mois (M18) de la baseline (*Figure 13*).

Lors de la réévaluation à M4-6, 22 patients ont été inclus (constituant ainsi la population dite « totale » à M4-6). 4 patients ont donc été exclus de l'étude : 3 sont décédés avant la date de la réévaluation d'une complication de leur HTP ; pour 1 patient, le diagnostic d'HTP du groupe 3 sévère datait de moins de 4 à 6 mois par rapport à la date de fin d'étude.

A M12, 19 patients ont été inclus dans l'étude. 7 ont donc été exclus : 5 patients sont décédés d'une complication de leur HTP avant M12 d'évolution ; à la date de fin d'étude, 2 patients n'avaient pas encore atteints 12 mois d'évolution par rapport à la baseline

A M18, seuls 14 patients sur les 26 inclus initialement ont pu être inclus dans l'étude. 12 ont ainsi été exclus du fait soit d'un décès avant M18 (pour 7 d'entre eux), soit d'un diagnostic datant de moins de 18 mois par rapport à la date de fin d'étude (pour 5 d'entre eux).

Figure 13 : Diagramme de flux

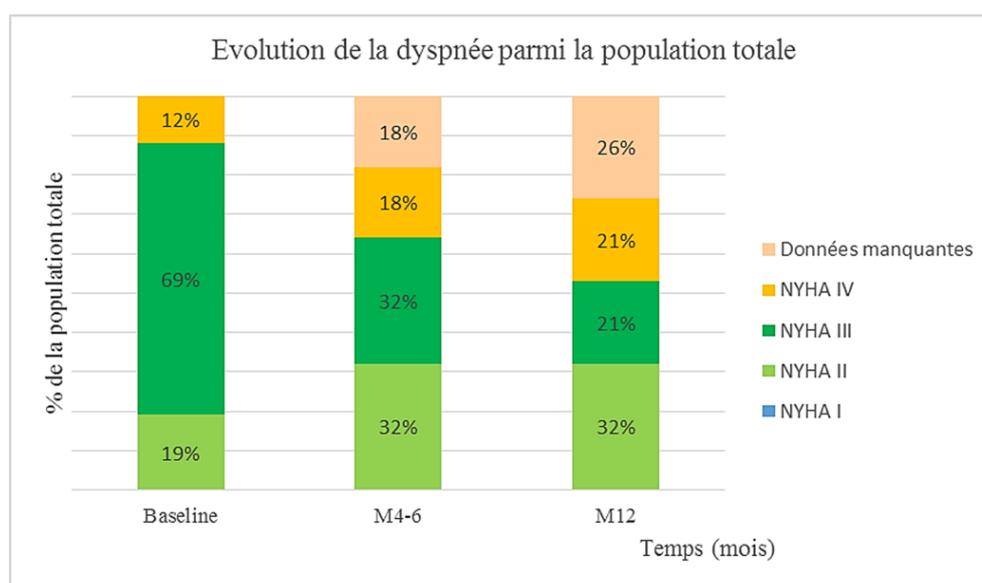


2. Retentissement fonctionnel

a) Evolution de la dyspnée

L'évolution de la dyspnée selon la classification NYHA parmi la population totale à M4-6 et M12 est représentée par la figure ci-dessous (*Figure 14*).

Figure 14 : Evolution de la dyspnée selon la classe NYHA



Aucun patient ne présentait une dyspnée minime NYHA I.

Au cours du suivi, la majorité des patients rapportaient une dyspnée modérée à sévère, NYHA II ou III (64% de la population incluse à M4-6, 53% à M12).

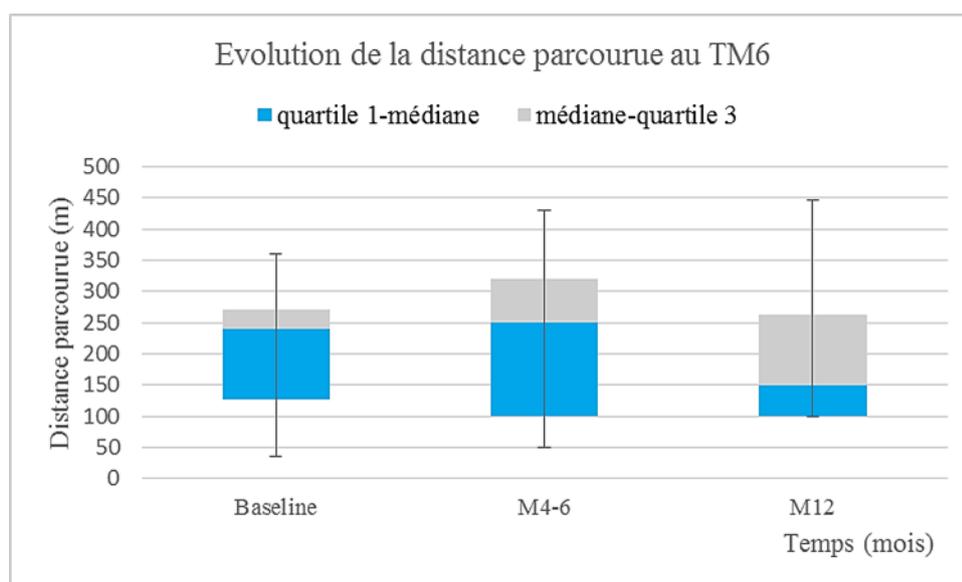
Le nombre de patients rapportant une dyspnée très sévère NYHA IV avait tendance à augmenter de façon non significative : $n = 3$ (12% de la population totale) à la baseline, $n = 4$ à M4-6 et à M12 (18% et 21% de la population totale respectivement).

On notait une diminution du pourcentage de la population totale rapportant une dyspnée NYHA III (69%, $n = 18$ à la baseline, 32%, $n = 7$ à M4-6 et 21%, $n = 4$ à M12), parallèlement à une augmentation de la part de la population totale rapportant une dyspnée NYHA II (19%, $n = 5$ à la baseline, 32%, $n = 7$ à M4-6 et 32%, $n = 6$ à M12). Ceci traduisait une tendance à l'amélioration de la dyspnée au cours du temps.

b) Evolution du TM6

L'évolution de la distance médiane parcourue au TM6 parmi la population totale est représentée par la figure ci-dessous (Figure 15).

Figure 15 : Evolution de la distance médiane parcourue au TM6



Tout comme précédemment décrit à la baseline, le TM6 était réalisé au cours du suivi en air ambiant ou bien sous O₂, en fonction de la SpO₂ de repos.

L'étude de l'évolution de la distance médiane parcourue au TM6 parmi la population totale montrait une tendance à une évolution en 2 temps distincts : stabilisation initiale entre la baseline et M4-6, avec une distance médiane parcourue passant de 240m à 250m (intervalle interquartile = 127-270m et 100-320m respectivement) ; puis dégradation entre M4-6 et M12, avec une distance médiane parcourue chutant de 250m à 150m (intervalle interquartile = 100-262m).

Au cours du suivi, la majorité des patients réévalués par un TM6 présentaient une désaturation significative lors de la réalisation de ce test.

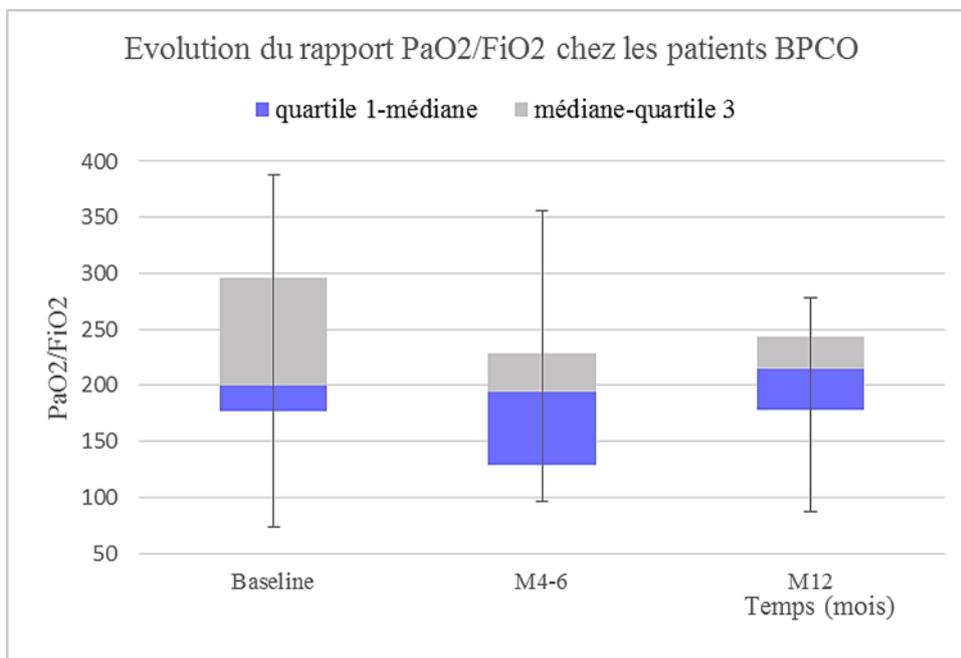
Les données manquaient pour n = 9 patients (soit 41% des patients inclus) à M4-6 et n = 14 (soit 73% des patients inclus) à M12.

c) Evolution du rapport PaO₂ / FiO₂

L'analyse de l'évolution de l'hypoxémie au cours du temps était rendue difficile par le fait que les GDS étaient réalisés à la baseline et à chaque réévaluation sous des conditions d'oxygénation différentes selon les patients. Afin de pouvoir s'amender de cette variable, ce sont les rapports PaO₂/FiO₂ qui ont été calculés puis comparés pour chaque sous-groupe étiologique.

L'évolution du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les patients BPCO est représentée par la figure ci-dessous (Figure 16).

Figure 16 : Evolution du rapport PaO₂/FiO₂ médian parmi le sous-groupe des patients BPCO

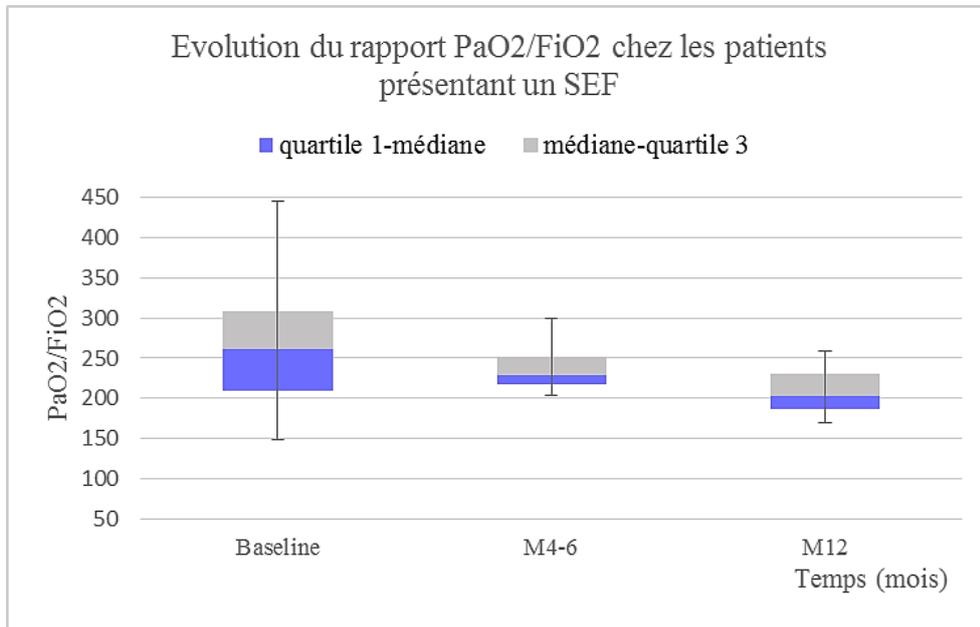


Il n'y avait pas d'amélioration significative du rapport PaO₂/FiO₂ médian parmi les patients BPCO au cours du temps : PaO₂/FiO₂ médian = 202 à la baseline (intervalle interquartile = 179-296), 192 à M4-6 (intervalle interquartile = 110-218) et 213 à M12 (intervalle interquartile = 176-241). Le degré d'hypoxie restait donc relativement stable.

Les données manquaient pour n = 3 patients (soit 25% des patients BPCO inclus) à M4-6 et à M12.

L'évolution du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les patients présentant un SEF est représentée par la figure ci-dessous (Figure 17).

Figure 17 : Evolution du rapport PaO₂/FiO₂ médian parmi le sous-groupe des patients présentant un SEF



On notait une tendance à la dégradation progressive du rapport PaO₂/FiO₂ médian au cours du temps parmi le sous-groupe des patients présentant un SEF : PaO₂/FiO₂ médian = 262 à la baseline (intervalle interquartile = 209-308), 228 à M4-6 (intervalle interquartile = 218-251) et 203 à M12 (intervalle interquartile = 186-231).

Les données manquaient pour n = 2 patients (soit 33% des SEF inclus à M4-6 et 50% à M12).

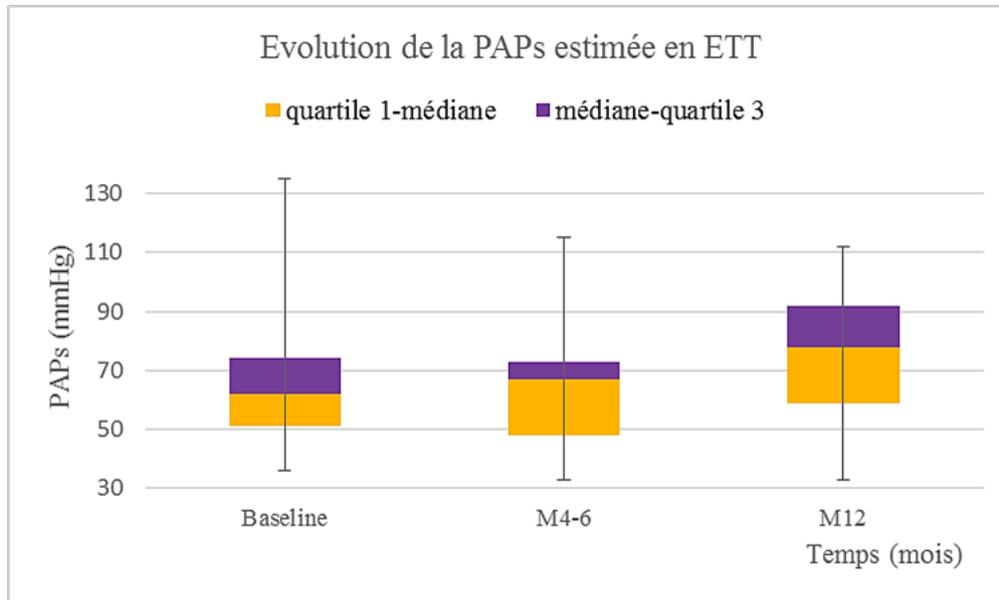
Concernant le sous-groupe des PID, les données du suivi gazométrique n'étaient disponibles que pour 1 seul des 3 patients. Le rapport PaO₂/FiO₂ restait relativement stable entre la baseline (206) et la réévaluation à M4-6 (188). Il diminuait de façon notable entre M4-6 et M12, atteignant à M12 une valeur de 99.

1 seul des 4 patients classés dans le sous-groupe étiologique « Autres » avait bénéficié d'un suivi gazométrique régulier au cours des 18 mois suivants le diagnostic. Il s'agissait d'un des 2 patients présentant un trouble ventilatoire mixte. A la baseline, le rapport PaO₂/FiO₂ était égal à 349. Il diminuait dans un 1^{er} temps, puis restait relativement stable tout au long du suivi : 279 à M4-6, 261 à M12.

3. Evolution des données écho-cardiographiques : PAPs estimée

L'évolution de la PAPs estimée en ETT parmi la population totale est représentée par la figure ci-dessous (*Figure 18*).

Figure 18 : Evolution de la PAPs médiane estimée par écho-cardiographie



L'étude des variations de la PAPs médiane estimée en ETT montrait une évolution en 2 phases distinctes : une tendance à une stabilisation entre la baseline (PAPs médiane = 62mmHg, intervalle interquartile = 51-74mmHg) et la première réévaluation à M4-6 (PAPs médiane = 66mmHg, intervalle interquartile = 49-73mmHg), puis une tendance à une majoration entre M4-6 et M12 (PAPs médiane = 78mmHg, intervalle interquartile = 59-81mmHg). Une des hypothèses pour expliquer cette tendance est qu'un des patients inclus à M12 s'est aggravé de façon importante sur le plan hémodynamique, et ce malgré une bithérapie vasodilatatrice initiée d'emblée au diagnostic, avec une PAPs estimée à 65mmHg à M4-6 puis à 112mmHg à M12.

En parallèle, l'évolution de la VmaxIT suivait la même tendance : VmaxIT médiane = 3.6m/s à la baseline (intervalle interquartile = 3.1-3.9m/s), 3.5m/s à M4-6 (intervalle interquartile = 3.0-4.0m/s) et 4.1m/s à M12 (intervalle interquartile = 3.5-4.2m/s).

Ces résultats concernant la PAPs estimée sont à interpréter en tenant compte des données manquantes : n = 2 à la baseline, n = 8 à M4-6 et n = 12 patients à M12 (soit 8%, 36% et 63% de la population incluse, respectivement).

4. Evolution des données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit et du rapport PaO₂/FiO₂ chez les patients traités par vasodilatateur(s)

Parmi la population totale, sur les 42 mois d'étude, n = 19 patients ont été traités par vasodilatateur(s) spécifique(s) de l'HTP, quelle que soit la date d'initiation du traitement.

On s'intéressait alors à l'évolution des données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit chez ces 19 patients, en prenant en compte la date d'initiation du traitement vasodilatateur : n = 14 patients traités dès la baseline, n = 4 patients traités à partir de M4-6 et n = 1 patient traité à partir de M12.

Les données manquaient pour n = 7 patients à M4-6 et pour n = 11 patients à M12.

- **A la baseline** : n = 14 patients pour lesquels un traitement vasodilatateur spécifique avait été initié étaient inclus.

- **A M4-6** : Parmi les n = 14 patients ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à la baseline, seuls 13 ont été inclus : pour 1 patient, le diagnostic d'HTP du groupe 3 sévère datait de moins de 4 à 6 mois par rapport à la date de fin d'étude, il était donc exclu du suivi à M4-6. N = 4 patients ont bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à M4-6 et ont de ce fait été inclus. Au total, n = 17 patients traités ont été pris en compte à M4-6 pour l'étude de l'évolution des données hémodynamiques et du rapport PaO₂/FiO₂.

N = 10 patients ont été réévalués par cathétérisme cardiaque droit à M4-6 (soit 59% des patients traités par vasodilatateur(s) inclus à M4-6). Parmi ces patients, 9 étaient sous traitement vasodilatateur spécifique depuis la baseline. Seul 1 patient pour lequel le traitement vasodilatateur était introduit à M4-6 a donc été réévalué. Au total, n = 7 patients n'ont pas été réévalué de façon invasive à M4-6 (4 traités depuis la baseline et 3 pour lesquels une thérapie vasodilatatrice était initiée à M4-6).

A propos des n = 4 patients traités depuis la baseline et n'ayant pas été réévalués de façon invasive à M4-6, il s'agissait : pour l'un, d'un arrêt précoce du traitement vasodilatateur devant un défaut de compliance ; 1 avait nécessité d'une désescalade thérapeutique à M4-6 (passage d'une bi- à une monothérapie vasodilatatrice devant une aggravation de la dyspnée) ; il avait été décidé d'une réévaluation invasive à M12 dans un cas ; enfin le cathétérisme cardiaque droit avait été impossible pour 1 patient (échec technique).

- **A M12** : Parmi les n = 17 patients inclus à M4-6, seuls 15 ont été inclus : pour 1 patient, le diagnostic d'HTP du groupe 3 sévère datait de moins de 12 mois par rapport à la date de fin d'étude, il était donc exclu du suivi à M12 ; 1 patient était décédé d'une complication aiguë de son HTP dans la 1^{ère} année d'évolution. N = 1 patient a bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à M12 et a donc été inclus. Au total, n = 16 patients traités ont été pris en compte à M12 pour l'étude de l'évolution des données hémodynamiques et du rapport PaO₂/FiO₂.

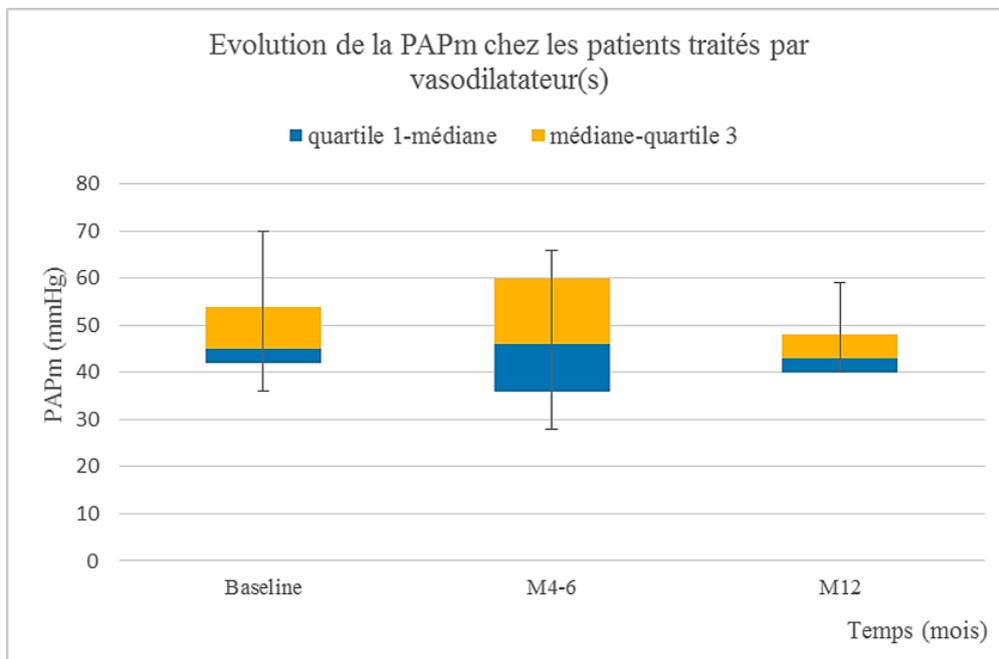
N = 5 patients ont été réévalués par cathétérisme cardiaque droit à M12 (soit 31% des patients traités par vasodilatateur(s) inclus à M12). Il s'agissait de 5 patients traités depuis la baseline ou M4-6. Au total, n = 11 patients n'ont pas été réévalués de façon invasive à M12 (10 traités depuis au minimum M4-6 et 1 pour lequel une thérapie vasodilatatrice était initiée à M12).

Au total, pour l'analyse de l'évolution des paramètres hémodynamiques ainsi que du rapport PaO₂/FiO₂ des sujets traités par vasodilatateur(s), n = 14 patients étaient inclus à la baseline, n = 17 à M4-6 et n = 16 à M12.

a) PAPm

L'évolution de la PAPm mesurée lors du cathétérisme cardiaque droit parmi la population des patients traités par vasodilatateur(s) est représentée par la figure ci-dessous (Figure 19).

Figure 19 : Evolution de la PAPm médiane parmi les patients traités par vasodilatateur(s)



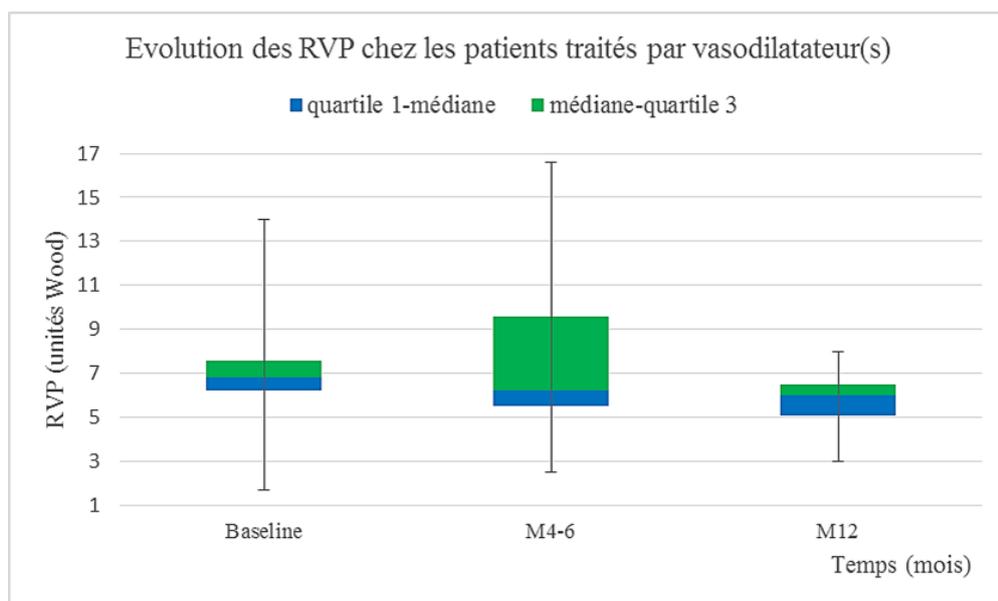
Si l'on s'intéressait aux variations de la PAPm médiane parmi le sous-groupe des patients traités par vasodilatateur(s), on retrouvait une tendance à une stabilisation de cette dernière : PAPm médiane = 45mmHg à la baseline (intervalle interquartile = 42-54mmHg), 46mmHg à M4-6 (intervalle interquartile = 36-60mmHg) et 43mmHg à M12 (intervalle interquartile = 40-48mmHg).

Le profil hémodynamique des patients traités par vasodilatateur(s) restait donc un profil d'HTP sévère du groupe 3 (PAPm > 35mmHg). On ne retrouvait ni dégradation hémodynamique significative ni amélioration hémodynamique franche sous traitement.

b) RVP

L'évolution des RVP parmi la population des patients traités par vasodilatateur(s) est représentée par la figure ci-dessous (*Figure 20*).

Figure 20 : Evolution des RVP médianes parmi les patients traités par vasodilatateur(s)



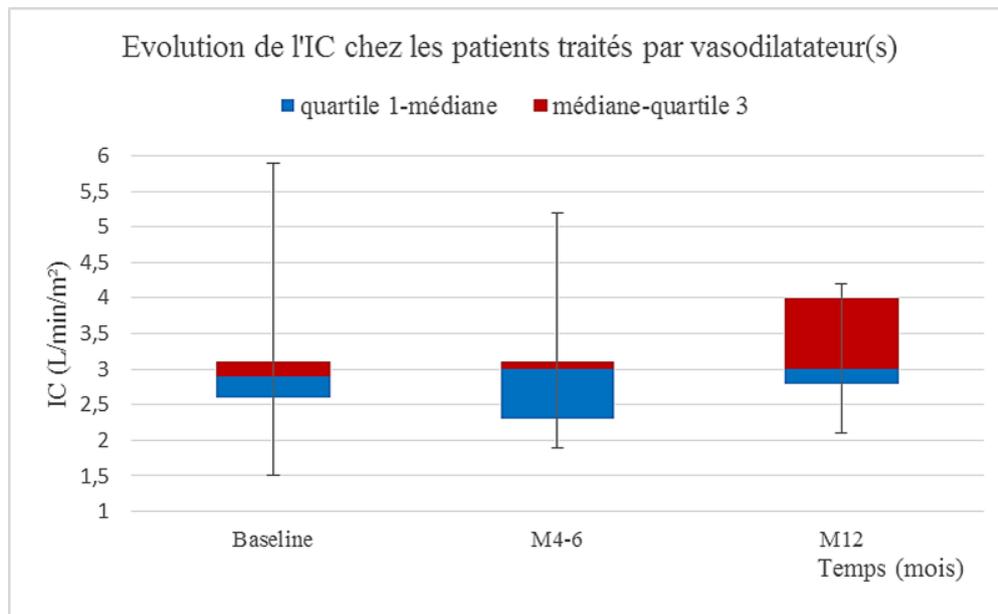
Les RVP avaient tendance à diminuer puis à se stabiliser au cours du temps : les valeurs médianes étaient égales à 6.8 unités Wood (intervalle interquartile = 6.2-7.6 unités Wood) à la baseline, 6.2 (intervalle interquartile = 5.5-9.6) à M4-6 et 6.0 (intervalle interquartile = 5.1-6.5) à M12.

Cette évolution semblait cohérente avec la stabilisation de la PAPm médiane observée sous traitement spécifique de l'HTP et décrite ci-dessus.

c) IC

L'évolution de l'IC parmi la population des patients traités par vasodilatateur(s) est représentée par la figure ci-dessous (*Figure 21*).

Figure 21 : Evolution de l'IC médian parmi les patients traités par vasodilatateur(s)



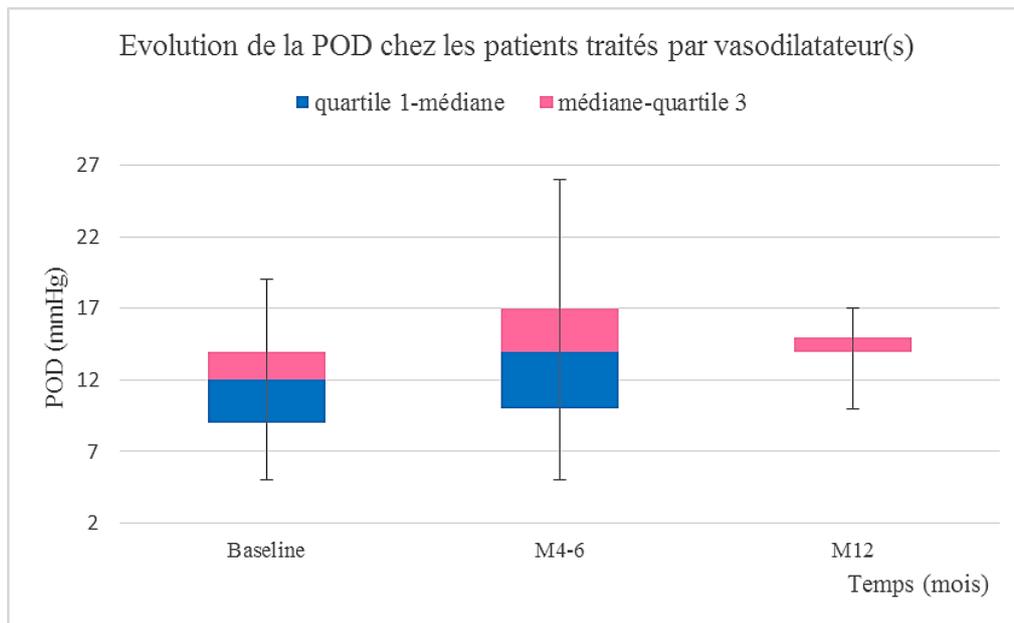
L'IC médian, paramètre hémodynamique de gravité, avait tendance à rester stable au cours du temps : 2.9L/min/m² à la baseline, 3.0L/min/m² à M4-6 et 3.0L/min/m² à M12 (intervalles interquartiles respectifs en L/min/m² : 2.6-3.1, 2.3-3.1 et 2.8-4.0).

Les patients ne s'aggravaient donc pas sous traitement, mais on ne notait pas non plus d'amélioration significative de l'IC.

d) *POD*

L'évolution de la POD parmi la population des patients traités par vasodilatateur(s) est représentée par la figure ci-dessous (*Figure 22*).

Figure 22 : Evolution de la POD médiane parmi les patients traités par vasodilatateur(s)

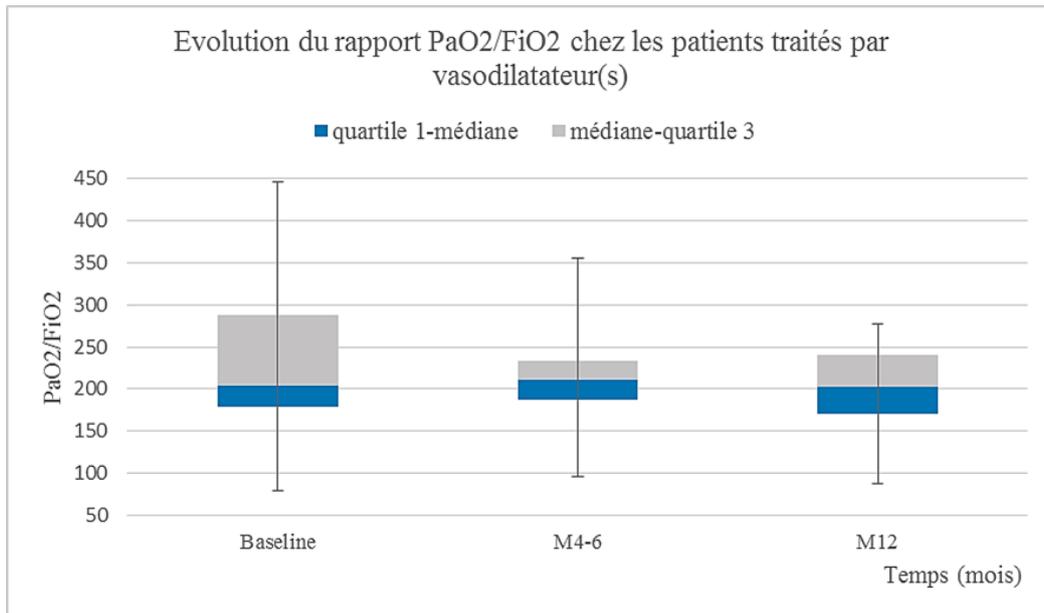


On observait une tendance initiale à une augmentation modérée de la POD médiane chez les patients recevant un ou des traitement(s) vasodilatateur(s) spécifique(s) de l’HTP au cours du suivi : 12mmHg à la baseline (intervalle interquartile = 9-14mmHg), 14mmHg à M6 (intervalle interquartile = 10-17mmHg). Puis la POD tendait à se stabiliser : 14mmHg à M12 (intervalle interquartile = 14-15mmHg).

e) *PaO₂/FiO₂*

L’évolution du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les patients traités par vasodilatateur(s) est représentée par la figure ci-dessous (Figure 23).

Figure 23 : Evolution du rapport PaO₂/FiO₂ médian parmi les patients traités par vasodilatateur(s)



L'étude des variations du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les patients traités par vasodilatateur(s) ne mettait pas en évidence de dégradation significative de ce dernier : PaO₂/FiO₂ médian à la baseline = 204 (intervalle interquartile = 179-288), 211 à M4-6 (intervalle interquartile = 187-234) et 203 à M12 (intervalle interquartile = 171-241).

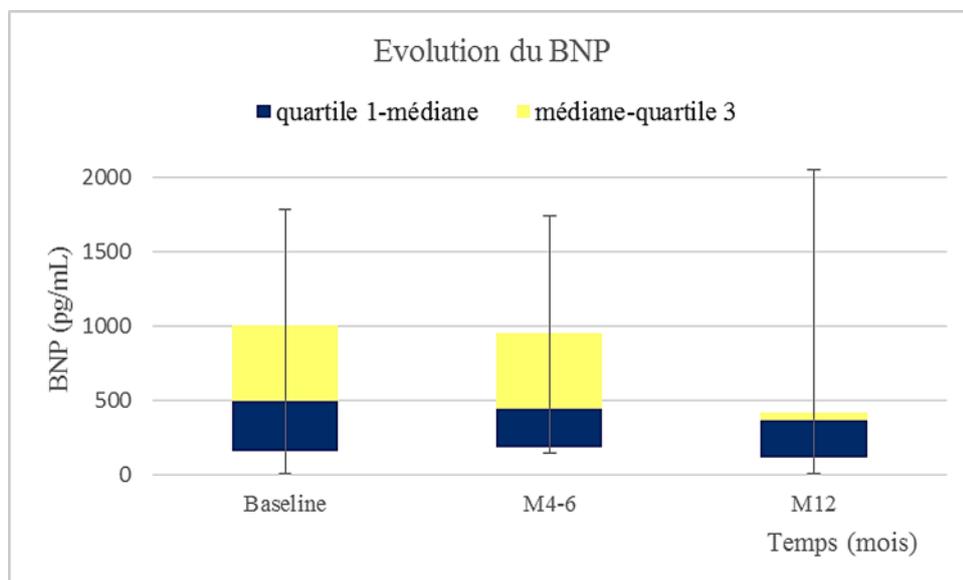
Il n'y avait donc pas d'aggravation significative de l'hypoxémie dans le groupe des sujets traités.

5. Evolution des données biologiques : BNP et NT-proBNP

L'analyse de l'évolution des marqueurs biologiques d'insuffisance cardiaque au cours du temps était rendue difficile du fait de la non homogénéité des pratiques entre le CHU de Rouen et l'Hôpital Jacques Monod du Havre. En effet, c'est le taux de NT-proBNP (en ng/mL) qui est utilisé en pratique courante au CHU de Rouen, tandis qu'il s'agit du taux de BNP (en pg/mL) au Havre.

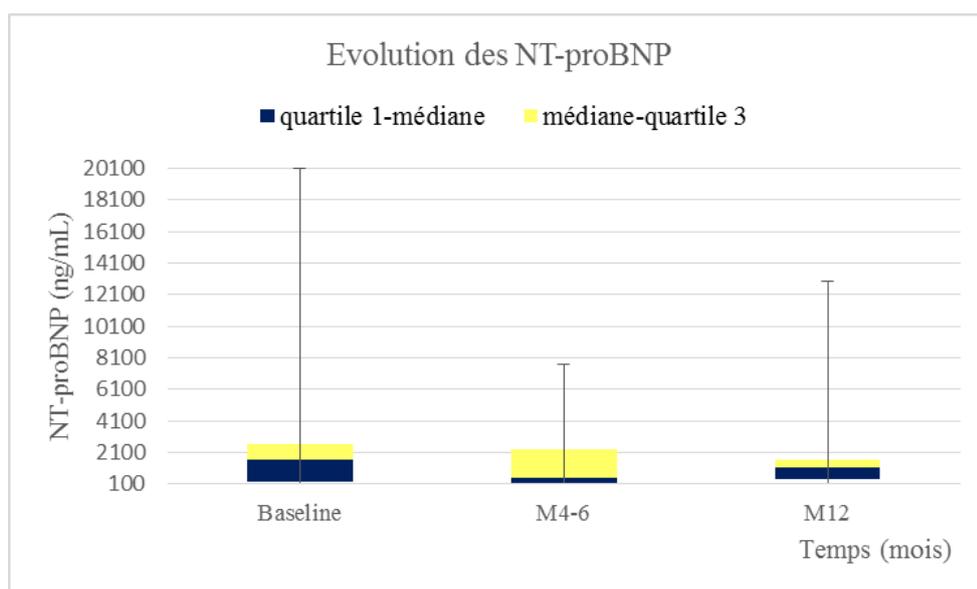
L'évolution du taux de BNP et NT-proBNP parmi la population totale havraise et rouennaise respectivement est représentée par les figures ci-dessous (*Figure 24 et 25*).

Figure 24 : Evolution de la valeur médiane du taux de BNP parmi la population havraise



La valeur médiane du taux de BNP avait tendance à diminuer au cours du temps : taux médian de BNP = 501pg/mL à la baseline (intervalle interquartile = 165-1008pg/mL), 448pg/mL à M4-6 (intervalle interquartile = 192-954pg/mL) et 371pg/mL à M12 (intervalle interquartile = 117-419pg/mL).

Figure 25 : Evolution de la valeur médiane du taux de NT-proBNP parmi la population rouennaise



En ce qui concerne le taux de NT-proBNP, la tendance était également à une diminution jusqu'à M4-6, puis une ré-ascension à M12 : taux médian de NT-proBNP = 1672ng/mL à la baseline (intervalle interquartile = 294-2633ng/mL), 522ng/mL à M4-6 (intervalle interquartile = 204-2282ng/mL) et 1193ng/mL à M12 (intervalle interquartile = 443-1672ng/mL). Cette cinétique pouvait être expliquée par l'existence d'une valeur unique très augmentée de NT-proBNP à M12, correspondant à un patient au stade terminal de son IRC et de son HTP.

On notait une grande dispersion des valeurs (barres d'erreur larges), ce qui traduisait l'existence de valeurs isolément très augmentées des BNP ou NT-proBNP. Ces valeurs extrêmes correspondaient à des tableaux de décompensation cardiaque sur poussée aiguë d'HTP ayant précédé de quelques semaines l'inclusion ou bien contemporains des réévaluations.

Les données manquaient pour n = 10 patients à M6 et n = 6 patients à M12 (soit 45% et 32% de la population incluse, respectivement).

L'étude des variations du taux de Troponine et de l'uricémie n'a pas permis de conclure du fait du nombre élevé de données manquantes au cours du suivi.

6. Modifications thérapeutiques

Au cours du suivi, les patients ont bénéficié de modifications thérapeutiques en fonction de leur évolution clinico-biologique, écho-cardiographique et hémodynamique, mais également selon la tolérance du traitement spécifique de l'HTP.

a) OLD

- **A M4-6** : parmi les 22 patients inclus, n = 18 (soit 82% de la population) étaient sous OLD. 1 patient a bénéficié de l'initiation d'une OLD lors de cette réévaluation. N = 1 patient ne requérait pas d'OLD. Les données étaient manquantes pour n = 3 patients.
- **A M12** : sur les 19 patients inclus, n = 15 (soit 80% de la population) recevaient une OLD. Les données étaient manquantes pour n = 4 patients.

b) Traitement diurétique

- Lors de la réévaluation à **M4-6**, n = 16 patients sur les 22 inclus (73%) recevaient un traitement diurétique. Pour 1 d'entre eux, il s'agissait d'une escalade thérapeutique : le

traitement diurétique a été instauré à M4-6 devant une aggravation de la dyspnée (NYHA II à IV). N = 3 patients n'en recevaient pas. Les données étaient manquantes pour n = 3 patients.

- Lors de la réévaluation à **M12**, n = 14 patients sur les 19 inclus (74%) recevaient un traitement diurétique. Pour 100% des patients recevant un diurétique à M12, ce dernier avait été introduit soit à la baseline soit à M4-6, et poursuivi pas la suite. Seul 1 patient n'en recevait pas. Les données étaient manquantes pour n = 4 patients.

c) *Traitement vasodilatateur spécifique de l'HTP*

- **A M4-6** : sur les 22 patients inclus, 6 ont bénéficié d'une escalade thérapeutique (4 introductions d'une monothérapie vasodilatatrice, 1 passage d'une mono- à une bithérapie et 1 introduction d'un traitement diurétique). Une désescalade thérapeutique a été nécessaire pour 1 patient du fait d'une aggravation de sa dyspnée, tandis que le traitement vasodilatateur a dû être arrêté chez 1 patient pour défaut d'observance. Le traitement a été maintenu à l'identique pour 9 d'entre eux.

Parmi les 4 patients ayant bénéficié de l'introduction d'une monothérapie vasodilatatrice à M4-6, on notait notamment que l'escalade thérapeutique était justifiée chez un des patients du sous-groupe BPCO par une dégradation franche du rapport PaO₂/FiO₂ (296 *versus* 110). Ce dernier avait de ce fait bénéficié de l'introduction d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. L'efficacité du traitement vasodilatateur n'a pu être réévaluée car ce patient est décédé rapidement des suites d'une pneumopathie infectieuse.

Pour 2 patients mis sous vasodilatateur en monothérapie à la baseline, un changement de classe thérapeutique a été nécessaire : pour l'un, porteur d'un SEF, du fait d'une aggravation de l'hypoxémie (dégradation franche du rapport PaO₂/FiO₂ : 446 *versus* 235) possiblement secondaire à une aggravation du rapport ventilation / perfusion sous traitement vasodilatateur (majoration de l'effet shunt par levée de la vasoconstriction « physiologique » en réponse à l'hypoxie chronique), associée à une aggravation de sa dyspnée (passage d'une dyspnée NYHA II à IV) ; pour l'autre, porteur d'une PID, du fait d'une aggravation clinique (décompensation cardiaque droite) à l'initiation du traitement. Dans ces 2 cas, le traitement vasodilatateur de 1^{ère} intention était un inhibiteur de la PDE-5, relayé par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

Les données concernant les thérapeutiques manquaient pour 3 patients.

- **A M12** : sur les 19 patients inclus, une escalade thérapeutique s'est avérée nécessaire chez 3 d'entre eux (introduction d'un vasodilatateur en monothérapie dans 2 cas ; passage à une bithérapie dans 1 cas). Aucune désescalade thérapeutique n'a été possible. Pour 11 patients, le traitement a été maintenu à l'identique.

A propos des 2 patients ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à M12, il s'agissait d'une part d'un patient porteur d'un SEF non réévalué à M6 pour lequel le rapport PaO₂/FiO₂ s'était dégradé entre la baseline et la réévaluation à M12 (315 *versus* 203). Il a bénéficié de l'introduction d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline en 1^{ère}

intention. Concernant le 2^{ème} cas, il s'agissait du patient non observant à M4-6 précédemment décrit, pour lequel une tentative de ré-introduction d'un inhibiteur de la PDE-5 a été décidée.

A propos du patient pour lequel une escalade thérapeutique avec passage d'une mono- à une bithérapie vasodilatatrice s'était avérée nécessaire, il s'agissait d'un cas de PID dont l'hypoxémie s'était nettement aggravée entre M4-6 et M12 : PaO₂/FiO₂ = 99 à M12 *versus* 188 à M4-6.

1 patient a présenté une aggravation clinico-gazométrique, justifiant l'arrêt de l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline introduit à M4-6 et la mise sous inhibiteur de la PDE-5, et ce malgré une stabilité des paramètres hémodynamiques.

Les données concernant les thérapeutiques manquaient pour 4 patients.

7. M18

N = 14 patients ont été inclus.

L'exploitation des données du suivi à M18 était rendue difficile du fait du grand nombre de données manquantes (n = 7, soit 50% de la population incluse).

3 patients rapportaient une dyspnée NYHA II, 2 une dyspnée NYHA III. 1 seul patient présentait une dyspnée NYHA IV dans le cadre d'une décompensation aiguë de son HTP ayant nécessité une hospitalisation en USI.

Seuls 3 patients sur les 7 pour lesquels les données du suivi étaient disponibles avaient réalisé un TM6 sous O₂ lors de la réévaluation à M18. Une désaturation significative avait été observée dans les 3 cas. La distance parcourue avait diminué pour 1 patient, tandis qu'elle avait augmenté de plus de 80m pour les 2 autres.

Le rapport PaO₂/FiO₂ était connu chez 5 patients à M18 (soit 36% de la population incluse). Le degré d'hypoxémie était relativement stable chez ces patients, comparativement à M4-6 et M12.

5 patients avaient bénéficié d'une réévaluation écho-cardiographique. L'estimation de la PAPs par ETT permettait de répartir ces 5 patients en 3 profils évolutifs : 1 restait stable sous monothérapie vasodilatatrice introduite à M4-6 devant une aggravation initiale des paramètres écho-cardiographiques ; pour 3 d'entre eux, on retrouvait une tendance à l'amélioration sous monothérapie vasodilatatrice introduite au diagnostic et poursuivie jusqu'à M18 ; enfin, 1 patient se dégradait dans un contexte de poussée aiguë d'HTP.

Seul 1 patient avait été réévalué par cathétérisme cardiaque droit à M18. Il présentait une HTP sévère du groupe 3 secondaire à une IRC sur trouble ventilatoire mixte. On observait une amélioration significative de la PAPm après introduction au diagnostic d'un traitement vasodilatateur (antagoniste des récepteurs de l'endothéline en monothérapie), passant de 48mmHg à la baseline à 28mmHg à M4-6 puis 27mmHg à M18.

A M18 : les données du suivi concernant les modifications thérapeutiques étaient disponibles pour seulement 7 des 14 patients inclus. Sur ces 7 patients, 6 avaient poursuivi leur traitement

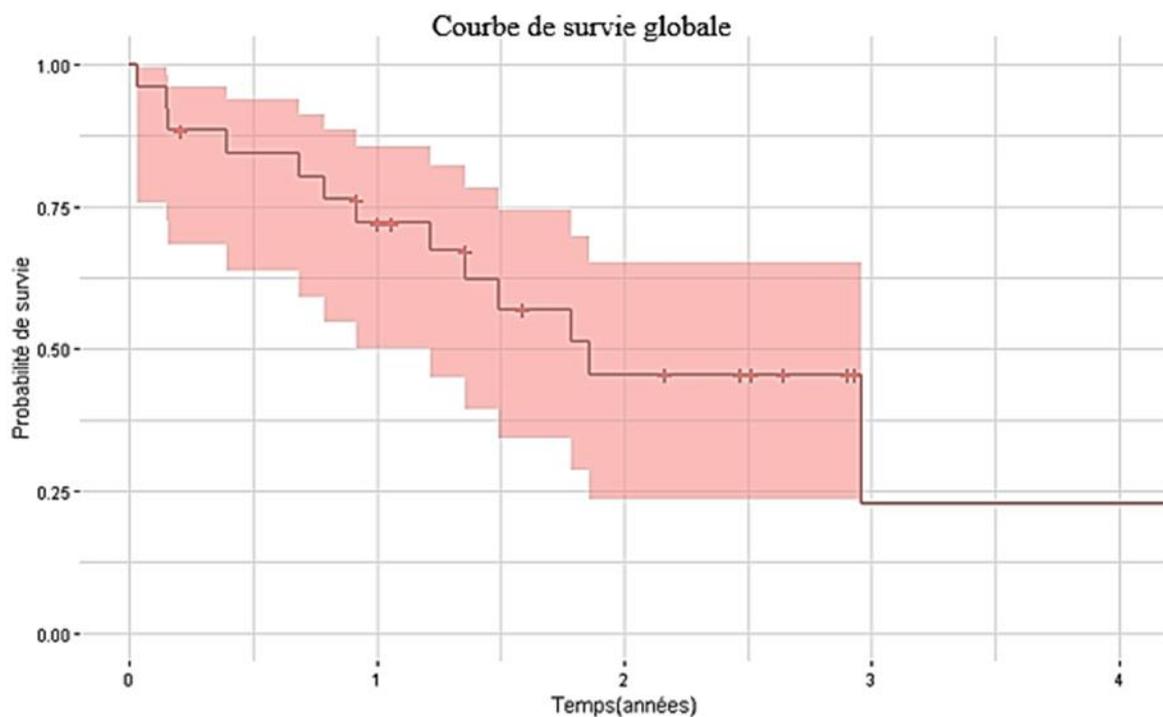
à l'identique, tandis qu'une désescalade thérapeutique avait été nécessaire pour 1 patient (tableau de poussée aiguë d'HTP).

C. Etude de la survie

1. Survie globale

La survie globale de la population totale (n = 26 patients) est représentée par la courbe de Kaplan-Meier ci-dessous (Figure 26).

Figure 26 : Courbe de survie globale



A la date de fin d'étude, n = 14 patients étaient décédés (54% de la population totale). Parmi les 14 patients décédés, n = 10 patients l'étaient des suites de leur HTP, tandis que pour 3 d'entre eux la cause du décès n'était pas connue. Seul 1 patient était décédé d'une cause autre (pneumopathie infectieuse).

N = 4 patients sont décédés dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic positif d'HTP sévère du groupe 3 (15% de la population totale), n = 6 dans la première année d'évolution (23%), n = 12 au cours des 2 premières années d'évolution (46%) et n = 2 patients sont

décédés au-delà (à 3 et 9 ans d'évolution). Ainsi, la probabilité de survie globale à 6 mois, 1 an et 2 ans d'évolution était de 84.4%, 72.1% et 45.6% respectivement.

A propos des n = 4 patients décédés dans les 6 premiers mois d'évolution, 3 sont décédés d'une complication de leur HTP sans qu'un traitement vaso-dilatateur n'ait été introduit, tandis que le 4^{ème} patient est décédé après introduction d'un inhibiteur de la PDE-5 à M3 dans les suites d'une poussée aiguë d'HTP.

Concernant les n = 6 patients décédés au cours de la première année d'évolution, 5 sont décédés d'une complication de leur HTP. Parmi ces 5 patients, 4 n'avaient pas reçu de traitement vaso-dilatateur, tandis qu'1 avait été mis sous inhibiteur de la PDE-5 à la suite d'une poussée aiguë d'HTP 3 mois après l'inclusion. Le 6^{ème} patient était décédé d'une cause autre (pneumopathie infectieuse).

Parmi les n = 12 patients décédés à 2 ans d'évolution : 5 n'avaient pas reçu de traitement vasodilatateur, dont 4 étaient décédés d'une complication directe de leur HTP. La cause du décès n'était pas connue pour le 5^{ème} patient. 5 avaient bénéficié d'un traitement vasodilatateur introduit au diagnostic (monothérapie par inhibiteur de la PDE-5 (n = 1) ou par antagoniste des récepteurs de l'endothéline (n = 1) ; bithérapie d'emblée associant un inhibiteur de la PDE-5 à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (n = 1) ou à un analogue de la prostacycline (n = 1)), dont 3 étaient décédés d'une complication de leur HTP. La cause du décès n'était pas connue pour 2 d'entre eux. Enfin, 2 patients avaient bénéficié d'une escalade thérapeutique au cours du suivi : 1 avait été mis sous inhibiteur de la PDE-5 3 mois après l'inclusion à la suite d'une poussée aiguë d'HTP, et était décédé d'une nouvelle complication de son HTP. 1 avait été mis sous antagoniste des récepteurs de l'endothéline lors de la réévaluation à M4-6, et était décédé des suites d'une pneumopathie infectieuse.

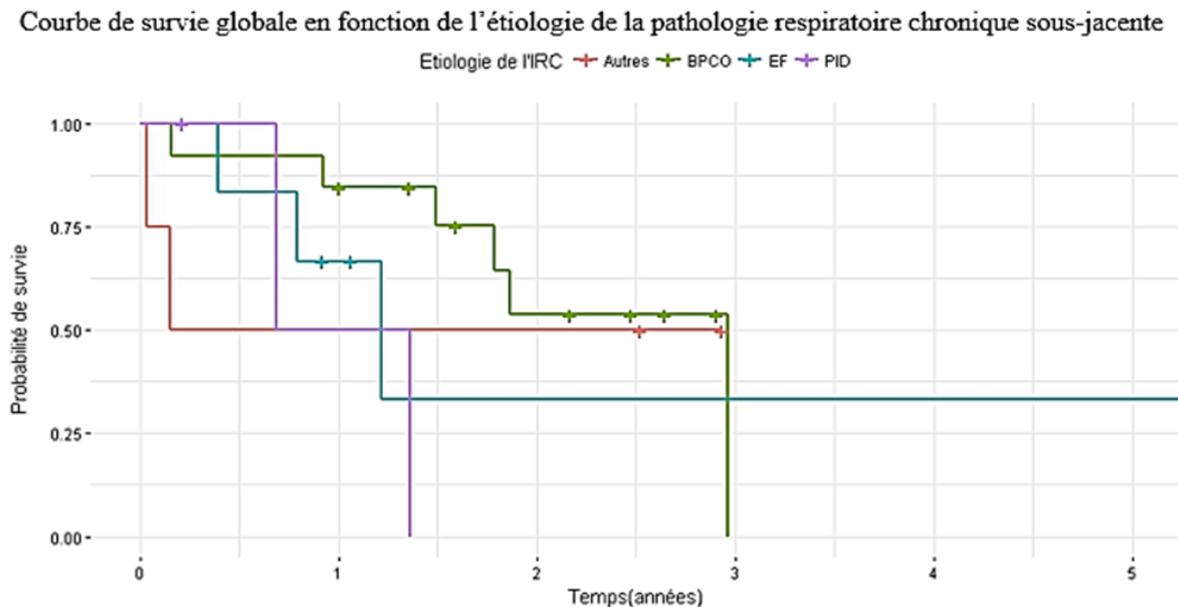
Concernant les 2 patients décédés au-delà de 2 ans d'évolution, ils l'étaient tous les 2 d'une complication aiguë de leur HTP. L'un avait été traité en monothérapie par un inhibiteur de la PDE-5, tandis que l'autre avait bénéficié d'une bithérapie vasodilatatrice dès le diagnostic, associant un inhibiteur de la PDE-5 à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

La médiane de survie globale de la population totale de l'étude était de 1 an et 10 mois.

2. *Survie globale selon l'étiologie de la pathologie respiratoire sous-jacente*

La survie globale des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3 inclus dans l'étude selon l'étiologie de leur pathologie respiratoire chronique est représentée par les courbes de Kaplan-Meier ci-dessous (*Figure 27*).

Figure 27 : Courbes de survie globale en fonction de l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente



La survie était plus prolongée dans le sous-groupe des patients BPCO (n = 13), comme en témoignait la médiane de survie globale égale à 2 ans et 11 mois et demi. La probabilité de survie globale à 1 an de ces patients était de 90% et de 61.7% à 2 ans.

Dans le sous-groupe SEF (n = 6), la médiane de survie globale était égale à 1 an et 3 mois. La probabilité de survie globale des patients présentant un SEF était de 83.3% à 6 mois et de 66.7% à 1 an.

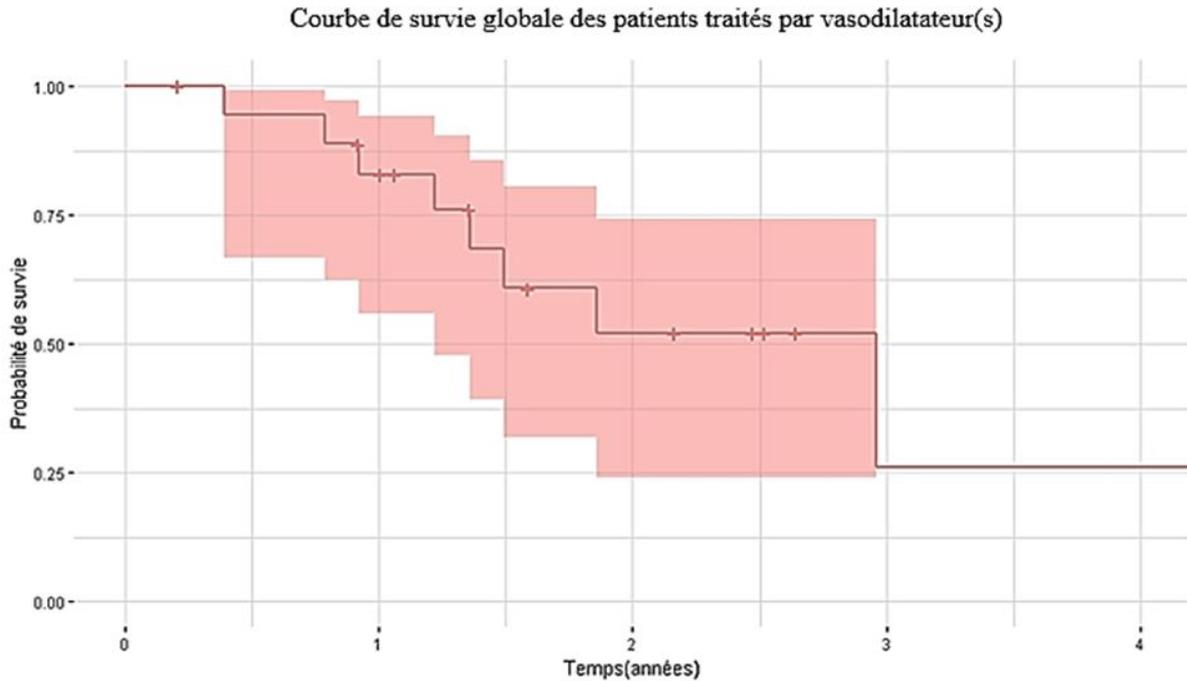
La médiane de survie globale était égale à 1 an et 24 jours dans le sous-groupe des PID (n = 3).

Pour les 4 patients formant le sous-groupe « Autres », 2 étaient toujours vivants à la date de fin d'étude. A propos des 2 patients décédés : l'un était porteur d'un trouble ventilatoire mixte et est décédé à 2 mois du diagnostic d'une complication directement liée à son HTP ; l'autre présentait une hypoventilation alvéolaire sur obésité morbide et est décédé dans les suites immédiates du diagnostic, d'une poussée aiguë d'HTP.

3. Survie globale dans le sous-groupe des patients traités par vasodilatateur(s)

La survie globale des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3 inclus dans l'étude ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement vasodilatateur à la baseline ou au cours du suivi quelqu'en soit la date d'initiation (n = 19) est représentée par la courbe de Kaplan-Meier ci-dessous (Figure 28).

Figure 28 : Courbe de survie globale des patients traités par vasodilatateur(s)



A la date de fin d'étude, n = 9 patients parmi les 19 patients traités par vasodilatateur(s) spécifique(s) de l'HTP étaient décédés (47% de la population traitée). Parmi les 9 patients décédés, n = 6 patients l'étaient des suites de leur HTP, 1 des suites d'une pneumopathie infectieuse, tandis que pour 2 d'entre eux la cause du décès n'était pas connue.

N = 2 patients traités par vasodilatateur(s) sont décédés dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic positif d'HTP sévère du groupe 3 (11% de la population traitée), n = 5 dans la première année d'évolution (26%), n = 13 au cours des 2 premières années d'évolution (68%) et n = 6 patients (32%) sont décédés au-delà. Ainsi, la probabilité de survie globale à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans d'évolution était de 94%, 83%, 52% et 26% respectivement.

La médiane de survie globale des patients de l'étude ayant bénéficié d'un traitement vasodilatateur spécifique de l'HTP était de 2 ans et 11 mois et demi.

IV. Discussion

A. Synthèse des principaux résultats et données bibliographiques

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a porté sur 26 patients présentant une HTP sévère du groupe 3 diagnostiquée au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27, entre Janvier 2014 et Mai 2017. Il s'agissait de faire une « photographie » de cette population de patients afin d'en retirer des informations sur notre pratique en termes de diagnostic et de prise en charge.

1. *Survie globale, survie globale selon l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique et survie globale des patients traités par vasodilatateur(s)*

La médiane de survie globale de la population totale dans notre étude était de 1 an et 10 mois.

La probabilité de survie globale à 6 mois, 1 an et 2 ans d'évolution était respectivement de 84.4%, 72.1% et 45.6%. Ces probabilités de survie tendent à se rapprocher de celles décrites par Leuchte *et al.* en 2006 dans une étude regroupant 176 patients insuffisants respiratoires chroniques, dont 47 compliqués d'une HTP sévère (définie par une PAPm > 35mmHg) (41).

Si l'on s'intéressait à la survie selon l'étiologie de la pathologie respiratoire sous-jacente, on retrouvait une médiane de survie parmi les patients BPCO de 2 ans et 11 mois. Dans une étude menée par Chaouat *et al.* sur 27 patients BPCO porteurs d'une HTP du groupe 3, la médiane de survie des patients inclus présentant une HTP sévère (n = 11) est du même ordre de grandeur, égale à 2 ans et 2 mois (19).

Dans le sous-groupe SEF, la médiane de survie était égale à 1 an et 3 mois avec une probabilité de survie à 1 an de 66.7%. Ce résultat concordait avec les résultats obtenus par Cottin *et al.* dans une étude rétrospective multicentrique publiée en 2010 : la probabilité de survie à 1 an de 40 patients présentant un SEF compliqué d'une HTP est de 60% ± 10% (42).

La médiane de survie était égale à 1 an et 24 jours dans le sous-groupe des PID. L'ensemble des données de la littérature s'accorde à définir l'existence d'une HTP dans les PID, et notamment dans la FPI qui est la PID la plus fréquente, comme un facteur prédictif de mortalité (43).

Dans le sous-groupe des patients BPCO, la survie semblait donc être meilleure. Cette tendance était concordante avec les données récentes de la littérature. Tanabe *et al.* démontrent, dans une étude publiée en 2015 incluant 70 patients IRC porteurs d'une HTP, en analyse uni- et multivariée, que le diagnostic de BPCO est indépendamment associé à une meilleure survie globale. De plus, les probabilités de survie globale à 3 ans selon les sous-groupes étiologiques sont de 50% dans le sous-groupe BPCO et 35.7% dans le sous-groupe PID. Parmi les patients porteurs d'un SEF, la probabilité de survie globale à 2 ans d'évolution est de 22.6% (44).

Si l'on s'intéressait à la survie globale des n = 19 patients traités par vasodilatateur(s) spécifique(s) de l'HTP, on observait une tendance à une survie globale plus prolongée par rapport à la population totale. La médiane de survie globale des patients traités par

vasodilatateur(s) était de 2 ans et 11 mois et demi. La probabilité de survie à 2 et 3 ans d'évolution était de 52 et 26% respectivement. Or, dans leur étude de cohorte rétrospective multicentrique, Tanabe *et al.* établissent une probabilité de survie globale chez les patients présentant une HTP sévère du groupe 3 recevant un traitement vasodilatateur (indépendamment de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente) égale à 54.1% à 3 ans d'évolution (44). Cette différence pourrait être expliquée par le faible effectif de notre étude : comme cela est représenté sur la figure 28, la survenue à 3 ans d'évolution du décès d'un des patients traités représente un événement ayant un impact statistique majeur du fait de la petite taille de l'effectif.

2. *Caractéristiques des patients à la baseline*

Il s'agissait le plus fréquemment d'hommes (92%), âgés d'environ 71.3 ans (64.1-76.5) au diagnostic, en surpoids (BMI médian = 25.6kg/m² (23.2-28.2)), tabagiques (85%) avec une consommation médiane estimée à 40PA, et ayant pour principal antécédent une BPCO post-tabagique (50%). En cela, nos observations concordaient avec les données de la littérature qui rapportent une prévalence en constante augmentation de la BPCO et donc de l'IRC d'origine obstructive (23), ainsi qu'une plus grande imputabilité de la BPCO dans le développement d'une HTP du groupe 3 comparativement aux autres pathologies respiratoires chroniques (45). Dans 23% des cas, l'HTP sévère du groupe 3 compliquait un SEF et dans 12% des cas une PID.

Une dyspnée sévère NYHA III corrélée à un retentissement fonctionnel majeur (WHO FC III) était rapportée par 69% des patients.

77% des patients BPCO inclus présentaient une BPCO Gold IV au stade de l'IRC. Aux EFR, était mis en évidence un TVO modéré (VEMS médian = 1.3L soit 51% de la théorique), qui contrastait avec une altération majeure de la DLCO (DLCO médiane = 29% de la théorique) et une dyspnée sévère. En cela, nos observations étaient conformes aux données de la littérature, qui décrivent un sous-groupe singulier de patients BPCO avec TVO modéré présentant une HTP sévère (19), comme nous le détaillerons par la suite. De même que pour les patients BPCO, la fonction respiratoire des patients porteurs d'un SEF ou d'une PID décrite par les EFR présentait un profil particulier : une DLCO effondrée était retrouvée dans chacun des sous-groupes SEF et PID (26% et 36% respectivement).

Les GDS mettaient en évidence, de façon commune aux 3 principales étiologies d'IRC retrouvées, une hypoxémie marquée : PaO₂/FiO₂ médian = 200 dans le sous-groupe des patients BPCO, 262 dans le sous-groupe SEF et 284 pour les patients porteurs d'une PID. Cette hypoxémie profonde était associée dans les 3 sous-groupes à une normocapnie.

Le retentissement fonctionnel (évalué par le TM6) était significatif avec une diminution importante de la distance médiane parcourue, et ce quelle que soit la pathologie respiratoire chronique sous-jacente : 150m parcourus dans le groupe des patients BPCO, 250m pour les patients présentant un SEF et 270m dans le groupe PID.

Dans la population totale, les explorations écho-cardiographiques et hémodynamiques réalisées à la baseline autorisaient le diagnostic certain d'HTP sévère du groupe 3. La PAPm médiane était égale à 44mmHg (>35mmHg), la PAPO médiane à 13mmHg (≤ 15mmHg). La

POD médiane était élevée, égale à 11.0mmHg ; l'IC médian quant à lui était abaissé, égal à 2.8L/min/m². Ces 2 paramètres hémodynamiques témoignaient de la sévérité de l'HTP. La valeur médiane des RVP était également élevée, égale à 7.1 unités Wood, attestant de façon certaine la pathologie vasculaire pulmonaire.

Ainsi, le « profil type » de patients présentant une HTP sévère du groupe 3 suivis dans notre région pouvait-il être précisé. Indépendamment de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente, il s'agissait de patients IRC présentant une dyspnée sévère NYHA III majoritairement, une limitation à l'effort importante ainsi qu'une hypoxémie significative, sans hypercapnie associée. Le trouble ventilatoire obstructif, restrictif ou mixte (selon la pathologie respiratoire en cause) était modéré à sévère, et donc peu ou pas corrélé à la sévérité du tableau clinique décrit ci-dessus. A l'inverse, on notait une altération majeure de la DLCO chez l'ensemble des patients de notre région porteurs d'une HTP sévère du groupe 3.

3. Notion d'HTP sévère du groupe 3

La notion d'HTP sévère du groupe 3 est particulièrement bien décrite dans la littérature pour le sous-groupe des patients BPCO. Elle est notamment détaillée par Chaouat *et al.* à partir d'une étude rétrospective publiée en 2005 incluant 27 patients BPCO présentant une HTP sévère (définie cette fois-ci par les auteurs par une PAPm \geq 40mmHg). Parmi ces 27 patients, seuls 11 pouvaient être classés comme HTP du groupe 3, les 16 autres ayant une comorbidité pouvant être responsable de l'HTP. Comparativement au groupe contrôle (constitué de 30 patients présentant une BPCO non compliquée d'HTP), ils présentent, de façon statistiquement significative, un degré d'hypoxémie plus marqué, une DLCO plus altérée et étaient plus fréquemment hypocapniques ($p < 0.01$). Le TVO quant à lui est léger à modéré (VEMS médian = 50% de la théorique (intervalle interquartile = 44-56%)). Une PAPm \geq 40mmHg est un facteur de mauvais pronostic : la survie à 5 ans parmi ces patient est de 15%, tandis qu'elle est de 55% parmi les patients ayant une PAPm comprise entre 20 et 40mmHg (19).

Ces observations sont retrouvées dans le cas des HTP sévères compliquant une PID. Seeger W *et al.* décrivent, dans un article publié en 2013, l'absence de corrélation forte entre le degré d'insuffisance respiratoire et la sévérité de l'HTP chez les patients atteints de PID et plus particulièrement d'une FPI. Ils soulignent également l'association d'une HTP (et plus particulièrement une HTP sévère avec PAPm $>$ 35mmHg) avec une dyspnée marquée, des troubles de l'hémostase, une altération de la DLCO, une désaturation significative à l'exercice, une élévation du BNP chez ces mêmes patients (46).

Il en est de même pour les patients présentant un SEF. Dans l'étude rétrospective multicentrique menée en France par Cottin *et al.* jusqu'en Décembre 2008 regroupant 40 patients avec SEF et HTP, 68% des patients inclus présentent une HTP sévère (définie comme une PAPm $>$ 35mmHg). Le VEMS et le Tiffeneau moyen sont dans les limites de la normale, tandis que la DLCO moyenne est effondrée ($24 \pm 14\%$ de la théorique). Les caractéristiques démographiques et cliniques des 40 patients inclus sont semblables à celles de notre étude (42).

Les auteurs évoquent ainsi l'existence possible d'un « phénotype vasculaire » parmi les patients présentant une HTP sévère du groupe 3. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, ces patients présentent un profil clinique, fonctionnel et hémodynamique semblable, associant à la fois une dyspnée sévère, une intolérance à l'effort majeure et une hypoxémie marquée, à une atteinte du parenchyme pulmonaire modérée. Cette dernière ne semble donc pas être la seule responsable dans la genèse d'une HTP sévère, elle-même en partie responsable de la clinique décrite ci-dessus. Ainsi, plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées par les auteurs dans la littérature. La principale hypothèse avancée est celle d'une pathologie vasculaire pulmonaire à part entière, évoluant pour son propre compte, parallèlement à la pathologie respiratoire. Elle pourrait être caractérisée par une plus grande susceptibilité à l'hypoxie chronique engendrée par l'atteinte pulmonaire parenchymateuse ou bien à l'inflammation liée à l'exposition tabagique, résultant en un remodelage vasculaire plus intense (19). Une seconde hypothèse, évoquée par Eddahibi *et al.* en 2003 uniquement chez les patients BPCO, est celle d'une prédisposition génétique (33). Enfin, les différents auteurs n'excluent pas l'association fortuite d'une HTAP idiopathique (du groupe 1) à une pathologie respiratoire chronique pour expliquer ce phénotype particulier.

La notion d'HTP sévère est à utiliser prudemment. En effet, il n'existait pas de consensus précisant les définitions exactes d'HTP du groupe 3 « modérée » et « sévère », notamment en ce qui concerne la valeur seuil de PAPm permettant de les différencier, jusqu'aux dernières recommandations officielles de l'ESC et de l'ERS de 2015 (16) (47).

Ainsi, comme nous avons pu le voir, différentes valeurs seuils et différentes méthodes diagnostiques (ETT, cathétérisme cardiaque droit) sont utilisées dans la littérature, rendant difficile la comparaison des résultats obtenus et l'extrapolation des conclusions à l'ensemble de la population. Il est également à noter que la plupart des études épidémiologiques concernant l'HTP du groupe 3 ont inclus les patients les plus sévères (quelle que soit la pathologie respiratoire sous-jacente). En effet, elles ont été menées, pour une majorité d'entre elles, sur une population de patients au stade d'IRC terminale ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit dans le cadre d'un bilan pré-transplantation pulmonaire. Cela constitue un biais de sélection puisque la population de ces études n'est donc pas représentative de l'ensemble des patients insuffisants respiratoires chroniques. Il s'agit ainsi de patients plus sévères, et donc plus à même de présenter une HTP associée à leur pathologie respiratoire.

4. Evolution

Dans la population totale de l'étude, la dyspnée avait tendance à s'améliorer au cours du suivi. Le retentissement fonctionnel à l'exercice, évalué par le TM6, semblait évoluer en 2 temps : une amélioration initiale puis une dégradation.

Concernant le TM6 : son interprétation est rendue difficile du fait de l'hétérogénéité des conditions notamment d'oxygénation dans lesquelles il a été réalisé. Ceci freine les comparaisons à la fois entre les patients mais aussi pour un même patient au cours de son suivi. Une autre difficulté tient au fait que, chez les patients IRC, le TM6 est pathologique du simple fait de la pathologie respiratoire chronique préexistante. Il est souvent difficile de

préciser l'étiologie de l'intolérance à l'effort qui peut être due à l'atteinte vasculaire (HTP), à l'atteinte purement respiratoire mais aussi à une composante de déconditionnement musculaire. Il en est de même pour la dyspnée et l'interprétation des variations gazométriques chez ces patients.

L'étude de l'évolution des paramètres écho-cardiographiques au cours du suivi dans la population totale révélait une tendance à une stabilisation initiale des valeurs médianes de VmaxIT et ainsi de PAPs estimée, puis une tendance à une dégradation. L'ETT était répétée dans le cadre du suivi d'un grand nombre de patients inclus, notamment ceux qui n'ont pas bénéficié d'un traitement vasodilatateur spécifique. Les résultats peuvent être d'interprétation difficile car il s'agit d'une part d'un examen opérateur-dépendant, d'autre part de réalisation parfois complexe chez les patients emphysémateux et/ou obèses (caractéristiques physiques largement retrouvées dans la population de l'étude) peu échogènes.

L'étude de l'évolution des paramètres hémodynamiques mesurés lors du cathétérisme cardiaque droit au cours du suivi dans la population traitée par vasodilatateur(s) mettait en évidence une tendance à une relative stabilité de ces derniers (PAPm médiane, RVP médianes et IC médian). Seule la POD, indice de gravité, avait tendance à se majorer initialement (entre la baseline et M4-6), puis elle se stabilisait. Ces tendances sont à interpréter avec prudence au vue du nombre de données manquantes comme nous le verrons par la suite.

Une tendance à la diminution du taux des BNP et NT-proBNP (marqueurs d'insuffisance cardiaque) au cours du suivi était mise en évidence. De leur étude colligeant 176 patients ayant pour principal antécédent une pathologie respiratoire chronique, Leuchte *et al.* concluent à une bonne sensibilité (85%) et spécificité (88%) du taux de BNP pour prédire l'existence d'une HTP (définie par une PAPm > 35mmHg), avec $p < 0.001$. La valeur prédictive positive est de 0.73, tandis que la valeur prédictive négative est de 0.92 (41).

B. Perspectives

1. Perspectives diagnostiques

Plusieurs auteurs s'intéressent dans la littérature à l'intérêt de l'imagerie dans le diagnostic d'HTP. En effet, il s'agit d'examen non invasifs avec un risque de complication moins important que le cathétérisme cardiaque droit, qui n'en reste pas moins le Gold standard à ce jour. Plusieurs techniques d'imagerie ont ainsi été étudiées. Le scanner thoracique hélicoïdal avec et sans injection de produit de contraste permet, outre l'analyse du parenchyme pulmonaire, l'étude des vaisseaux pulmonaires et des cavités cardiaques. Il permet notamment la mesure précise du diamètre du tronc de l'artère pulmonaire. Ce diamètre, lorsqu'il est ≥ 29 mm, est reconnu par Rana Teresa Tan *et al.* comme étant un facteur prédictif d'HTP chez $n = 24$ patients porteurs d'une pathologie respiratoire chronique, avec une bonne sensibilité (84%) et spécificité (75%), ainsi qu'une bonne valeur prédictive positive (3.36) et négative

(0.21). Les auteurs n'ont cependant pas pu mettre en évidence de corrélation entre le diamètre du tronc de l'artère pulmonaire et la sévérité de l'HTP en analyse en régression linéaire (48). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique tend à se développer. De même que l'angio-scanner thoracique, l'IRM thoracique permet d'orienter le diagnostic d'HTP : selon les résultats obtenus par Murray *et al.*, le rapport du diamètre du tronc de l'artère pulmonaire sur le diamètre de l'aorte descendante (diamètres mesurés à l'IRM) est significativement corrélé à la PAPm (49). L'angio-IRM permet une analyse fine des structures vasculaires pulmonaires et cardiaques. La micro-circulation pulmonaire périphérique, siège des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'une HTP et décrits précédemment, peut être analysée en séquence T1 après injection de produit de contraste iodé. Cette séquence permettrait de différencier l'étiologie des défauts de perfusion : atteinte vasculaire pure avec remodelage vasculaire ou vasoconstriction secondaire à l'hypoxémie chronique dans les atteintes parenchymateuses. Une des indications de l'IRM est l'étude de la contraction myocardique, de la cinétique cardiaque et l'estimation des volumes des cavités cardiaques. Cet examen permet de s'affranchir des limites de l'ETT rapportées ci-dessus (limites anatomiques et liées à l'opérateur). Les paramètres hémodynamiques pulmonaires (vitesses circulatoires, pressions artérielles) et cardiaques (Qc) peuvent être analysés lors de la phase d'aimantation. A terme, l'IRM pourrait permettre d'évaluer les effets des thérapies vasodilatatrices spécifiques de l'HTP sur la micro-circulation pulmonaire et le cœur droit (50). Il existe peu de contre-indications formelles à l'IRM mais son accessibilité en pratique courante reste limitée. (40)

Comme nous l'avons vu précédemment pour la dyspnée et le TM6, il peut être difficile de préciser l'origine de la limitation à l'exercice des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3 : origine ventilatoire, cardiovasculaire ou encore musculaire ? Les données de l'EFX pourraient être informatives tant sur le plan physiopathologique (quelle est la part respiratoire et la part cardiovasculaire dans la limitation à l'effort ?) que sur le plan pronostic (évaluation du risque évolutif) et thérapeutique (intérêt d'un traitement vasodilatateur en cas de limitation principalement cardiovasculaire). Dans une étude incluant consécutivement 226 patients porteurs d'une HTAP familiale ou idiopathique ayant réalisé une EFX et ayant été exploré par cathétérisme cardiaque droit, Wensel *et al.* établissent, en analyse multivariée, qu'une VO2 max diminuée, des RVP augmentées ainsi qu'une faible augmentation de la fréquence cardiaque durant l'exercice sont des facteurs prédictifs indépendants d'HTP (51). Aucune recommandation n'existe à ce jour concernant l'exploration des patients porteurs d'une HTP par EFX.

La mesure simultanée de la capacité de transfert du NO (DLNO) et de la DLCO, ou double diffusion, autorise une analyse à la fois de la conductance membranaire et du volume capillaire pulmonaire. La DLNO, reflet de la conductance membranaire, est peu affectée dans les atteintes vasculaires pulmonaires comparativement aux atteintes parenchymateuses ; les atteintes parenchymateuses quant à elles affectent la membrane alvéolo-capillaire dans son intégrité ainsi que le volume capillaire, altérant de façon identique la DLNO et la DLCO. L'étude du rapport DLNO / DLCO pourrait ainsi apporter des précisions quant à l'étiologie de la symptomatologie des patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3 : Van der Lee *et al.* montrent, dans une étude incluant 26 patients porteurs d'une HTP et 41 patients présentant une PID, que le rapport DLNO / DLCO est significativement plus élevé (diminution de la DLCO secondaire à l'atteinte vasculaire, sans modification franche de la DLNO) dans le groupe HTP

que dans le groupe PID (diminution de la DLNO et de la DLCO du fait de l'atteinte parenchymateuse) (52).

2. Perspectives thérapeutiques

Si l'on considère la notion selon laquelle les HTP sévères du groupe 3 constitueraient un phénotype caractérisé par une composante physiopathologique vasculaire prédominante, il est licite d'émettre l'hypothèse selon laquelle ce phénotype particulier pourrait être plus à même de répondre à un traitement vasodilatateur, et donc d'en bénéficier. Cette hypothèse est reprise par plusieurs auteurs dans la littérature, et semble ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces patients. Dans l'étude rétrospective multicentrique menée par Tanabe *et al.* incluant 70 patients IRC porteurs d'une HTP sévère (définie par une PAPm > 35mmHg), l'analyse de survie globale montre une amélioration statistiquement significative de cette dernière parmi les patients ayant reçu un traitement vasodilatateur spécifique, quelle que soit l'étiologie de l'IRC (probabilité de survie globale à 3 ans du diagnostic = 54.1% *versus* 12.6%). Qui plus est, en analyse uni- et multivariée, le traitement par inhibiteur de la PDE-5 est un facteur protecteur significativement associé à une meilleure survie globale, quelle que soit la pathologie respiratoire sous-jacente (44). Dans notre étude, la classe thérapeutique la plus fréquemment prescrite en 1^{ère} intention était un inhibiteur de la PDE-5.

Les traitements vasodilatateurs spécifiques de l'HTP limiteraient le remodelage vasculaire et s'opposeraient aux conséquences de la dysfonction endothéliale, 2 des 3 mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'une HTP du groupe 3.

Il est à noter que les données de la littérature à propos des effets d'une thérapie vasodilatatrice chez les patients présentant une HTP du groupe 3 sont divergentes. Il n'existe à ce jour aucune recommandation quant à l'indication d'une telle thérapie chez ces patients. La principale limite à l'utilisation plus large des vasodilatateurs dans l'HTP du groupe 3, comme rapportée à plusieurs reprises dans la littérature, est l'aggravation de l'hypoxémie du fait d'une dégradation du rapport ventilation / perfusion. En effet, les molécules vasodilatatrices inhibent la vasoconstriction adaptative secondaire à l'hypoxémie chronique (phénomène décrit précédemment). Cet effet indésirable a notamment été évoqué au cours du suivi d'un des patients de l'étude, résultant en un arrêt du traitement vasodilatateur initial (inhibiteur de la PDE-5), et un relais par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. Cependant, on ne retrouvait pas de tendance à la dégradation du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les sujets traités par vasodilatateur(s), mais plutôt une tendance à la stabilisation.

a) HTP secondaire à une BPCO

• Le NO inhalé

Il s'agit d'un puissant vasodilatateur. Son mécanisme d'action passe par la voie de la GMPc (augmentation de la production de GMPc), qui est elle-même responsable de la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires, et donc d'une vasodilatation. Délivré

selon un mode pulsé, le NO inhalé améliore de façon significative la PAPm ainsi que les RVP et le Qc dans un essai contrôlé randomisé mené sur 40 patients BPCO sévères avec HTP sous OLD, par Vonbank *et al.* (53).

- Les inhibiteurs de la PDE-5

Ils ont un effet vasodilatateur *via* la voie du NO. En inhibant la PDE-5, ils inhibent la dégradation de la GMPc en GMP et autorisent la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires et donc la vasodilatation.

Blanco *et al* montrent, dans une étude regroupant 20 patients BPCO compliquée d'une HTP (définie comme une PAPm > à 20 mmHg), que le sildenafil (à la posologie quotidienne de 20 ou 40mg indifféremment) a un effet significativement bénéfique sur les paramètres hémodynamiques pulmonaires : la PAPm des patients inclus traités diminue ainsi de 6mmHg (intervalle de confiance à 95% (IC95%) [-7 ; -4]). En parallèle, les auteurs rapportent une aggravation significative de l'hypoxémie (diminution de la PaO2 de 6mmHg, IC95% [-8 ; -4]) du fait d'une aggravation du rapport ventilation / perfusion (54). Vitulo *et al.* aboutissent à des conclusions similaires en incluant 28 patients dans un essai thérapeutique contrôlé randomisé en double aveugle afin d'évaluer l'efficacité du sildenafil *versus* placebo. Une diminution statistiquement significative des RVP est mise en évidence dans le groupe sildenafil comparativement au groupe placebo (-1.4 unités Wood, IC95% < -0.05, p = 0.04) (55). Dans une méta-analyse conduite par Prins *et al.* s'intéressant aux thérapies vasodilatatrices utilisées en pratique clinique dans l'HTP du groupe 3, les auteurs retrouvent une tendance à une meilleure efficacité de ces thérapies spécifiques dans le sous-groupe des patients BPCO porteurs d'une HTP sévère du groupe 3 comparativement aux patients BPCO avec HTP modérée. De plus, ils ne mettent pas en évidence d'aggravation significative de l'hypoxémie parmi les petits effectifs étudiés (56).

- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Leur effet vasodilatateur et anti-proliférant est une conséquence directe de leur liaison aux récepteurs de l'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur. Ces derniers sont exprimés, au niveau de la vascularisation pulmonaire, à la surface des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales.

Le bosentan est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. Dans un essai contrôlé randomisé regroupant 16 patients recevant quotidiennement 125mg de bosentan pendant 18 mois, une amélioration significative des paramètres hémodynamiques (PAPm et RVP) et du retentissement fonctionnel (amélioration de la distance parcourue au TM6, amélioration de la sensation de dyspnée) est retrouvée (57).

- Les analogues de la prostacycline

La prostacycline est un vasodilatateur pulmonaire endogène sécrété au niveau de l'endothélium pulmonaire. Elle a également une action anti-proliférative sur les cellules musculaires lisses.

Une étude publiée en 2010 rapporte une amélioration significative du rapport ventilation / perfusion et de la distance parcourue au TM6 chez 10 patients BPCO présentant une HTP avec PAPm > 35mmHg ayant bénéficié d'un traitement par iloprost inhalé. De plus, aucune aggravation de l'hypoxémie n'est retrouvée (58). Bajwa *et al.* obtiennent des résultats similaires avec le treprostinil inhalé dans une étude incluant 9 patients BPCO porteurs d'une HTP du groupe 3. A 4 mois d'évolution après introduction d'un traitement par treprostinil inhalé, ils rapportent une augmentation de la distance médiane parcourue au TM6 (+ 19m), sans aggravation des GDS (59). Plusieurs auteurs émettent ainsi l'hypothèse selon laquelle l'administration d'un traitement vasodilatateur par voie inhalée (plutôt que systémique) limiterait l'aggravation de l'hypoxémie en ciblant plus spécifiquement les zones parenchymateuses les mieux ventilées : la dégradation du rapport ventilation / perfusion décrite ci-dessus avec les vasodilatateurs oraux pourrait ainsi être minimisée.

- Les statines

Certains auteurs se sont intéressés aux bénéfices potentiels d'un traitement par statines chez les patients BPCO présentant une HTP du groupe 3. Le rationnel de cette hypothèse réside dans l'effet anti-inflammatoire, anti-oxydant et anti-thrombotique des statines, mais également dans leur capacité à diminuer la synthèse de l'endothéline-1.

T.M. Lee *et al.* mettent en évidence, dans un essai thérapeutique mené en double aveugle incluant 53 patients BPCO avec une PAPs estimée en ETT > 35mmHg, l'efficacité d'un traitement par pravastatine 40mg par jour en termes de tolérance à l'effort, d'amélioration de la PAPs (47 ± 8 mmHg versus 40 ± 6) et de la sensation de dyspnée (60). Une étude animale menée chez le cochon d'Inde par Wright *et al.* souligne le rôle potentiellement « anti » remodelage vasculaire induit par l'exposition tabagique et « anti » dysfonction endothéliale des statines (61).

b) HTP secondaire à un SEF

Cottin *et al.* ne mettent pas en évidence d'amélioration significative de la survie globale dans le sous-groupe des patients porteurs d'un SEF compliqué d'une HTP (avec une PAPm moyenne = 40 ± 9 mmHg) traités par vasodilatateur quel qu'il soit (n = 24, soit 60% de la population totale).

c) HTP secondaire à une FPI

- Les inhibiteurs de la PDE-5

L'existence d'une certaine sélectivité pour les zones parenchymateuses correctement ventilées du sildenafil (inhibiteur de la PDE-5) est une des hypothèses soulevées dans la littérature. Dans une étude contrôlée randomisée publiée en 2002, Ghofrani *et al.* démontrent que le sildenafil, contrairement à l'époprosténol (analogues de la prostacycline administré par voie

intra-veineuse donc de distribution systémique), améliore de manière significative les paramètres hémodynamiques pulmonaires sans altérer le rapport ventilation/perfusion et les échanges gazeux (62). Ces résultats restent cependant controversés dans la littérature.

- Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline

A propos du bosentan, 2 essais thérapeutiques contrôlés randomisés versus placebo (BUILD-1 et BUILD-3) ont été menés parmi les patients présentant une FPI. Les auteurs de l'essai BUILD-1 concluent à l'absence d'amélioration du TM6 des patients traités par bosentan *versus* placebo (63). L'essai BUILD-3 conclut à l'absence de bénéfice significatif du bosentan en termes de survie sans aggravation de la FPI ou de survie globale (64). Aucun de ces 2 essais ne décrit les caractéristiques hémodynamiques des patients inclus (pas de données de cathétérisme cardiaque droit).

C. Evaluation du pronostic

Dans les recommandations officielles, la détermination du risque évolutif, c'est-à-dire du pronostic, est validée pour l'HTAP du groupe 1. Elle se base sur un faisceau d'arguments : cliniques, échographiques, hémodynamiques et d'imagerie, ainsi que biologiques (6) (*Annexe N°3*). Cela n'est cependant pas validé à ce jour pour l'HTP du groupe 3. Or, un des éléments essentiels dans la prise en charge des patients présentant une HTP est la détermination du risque évolutif afin de pouvoir évaluer le pronostic.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs du développement d'une HTP chez les sujets atteints d'une pathologie respiratoire chronique.

Dans une étude publiée en 2005 colligeant 215 patients BPCO Gold IV ayant bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit dans le cadre d'un bilan pré-chirurgie de réduction de volume pulmonaire ou pré-transplantation, Thabut *et al.* définissent comme facteurs inversement corrélés à la PAPm de façon statistiquement significative : la PaO₂, l'IC et le VEMS. Sont définis comme facteurs directement corrélés à la PAPm : la PAPO, la POD, le P(A-a)O₂ et le score de dyspnée. En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la PAPm sont : PaO₂, P(A-a)O₂ et PAPO ($p < 0.05$) (17).

Minai *et al.* établissent au terme d'une étude publiée en 2013 les facteurs prédictifs d'HTP chez 797 patients présentant un emphysème sévère (défini par un VEMS $\leq 45\%$, une CPT $\geq 100\%$ et un volume résiduel $\geq 150\%$) inclus dans le National Emphysema Treatment Trial (NETT). Sur les 797 patients inclus, $n = 302$ étaient porteurs d'une HTP (PAPm ≥ 25 mmHg). En analyse multivariée, une POD élevée, une PaO₂ basse, un VEMS bas et un élargissement du tronc de l'artère pulmonaire mesuré au scanner sont des facteurs prédictifs fortement corrélés à la PAPm (65).

Ainsi, certains facteurs identifiés dans la littérature comme étant des facteurs prédictifs d'HTP parmi les patients BPCO sont identiques aux facteurs utilisés dans les recommandations officielles pour définir le risque évolutif d'une HTAP du groupe 1. Ce sont

le score de dyspnée ou WHO FC ainsi que la POD. A ceux-ci s'ajoute le taux de BNP ou NT-proBNP, comme nous l'avons vu précédemment avec l'étude de Leutche *et al.* Il pourrait donc être intéressant d'établir un score prédictif du risque évolutif des HTP du groupe 3, en se basant sur ces résultats ainsi que sur les recommandations concernant l'évaluation du risque évolutif dans l'HTAP.

Dans une étude menée sur 70 patients porteurs d'une HTP sévère (définie par une PAPm \geq 35mmHg) et d'une pathologie respiratoire chronique (BPCO, SEF, PID ou pneumopathie interstitielle dans le cadre d'une connectivite), Tanabe *et al.* démontrent en analyse univariée qu'un âge plus jeune, une BPCO et un traitement par inhibiteur de la PDE-5 sont des facteurs significativement liés à la survie. En analyse multivariée, seuls le diagnostic de BPCO et le fait d'être traité par un inhibiteur de la PDE-5 sont des facteurs associés à un meilleur pronostic (44).

D. Avantages et limites de l'étude

Cette étude est multicentrique, menée au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27. Ceci constitue une force statistique : on peut estimer que 100% de la population rouennaise et havraise présentant une HTP sévère du groupe 3 documentée par cathétérisme cardiaque droit sur 42 mois (entre Janvier 2014 et Mai 2017) a été incluse. En effet, le cathétérisme cardiaque droit étant le Gold standard permettant le diagnostic positif d'HTP, et cet examen n'étant réalisé dans notre région qu'au CHU de Rouen ou à l'Hôpital Jacques Monod du Havre, toutes les HTP sévères du groupe 3 diagnostiquées le sont au sein du Centre de Compétence. Ainsi, les biais de sélection sont limités. En théorie, aucun test statistique autre n'est nécessaire pour autoriser une extrapolation des résultats à l'ensemble de la population normande.

Une autre force de cette étude réside dans le fait que la classification dans le groupe 3 des HTP a été validée en Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire dédiée, ou bien par un médecin expert Pneumologue ou Cardiologue. De plus, seule une faible proportion de patients avait une co-morbidité pouvant être indépendamment responsable d'une élévation de la PAPm : n = 8 avaient une cardiopathie gauche associée, n = 3 un antécédent d'EP, n = 7 un SAS associé. Il avait été acté par les médecins experts que ces co-morbidités n'étaient pas responsables de l'HTP, mais que cette dernière était bien une conséquence directe de la pathologie respiratoire chronique. Ainsi, le biais de sélection que constitue la co-existence de plusieurs causes d'HTP est limité.

Cette étude est rétrospective observationnelle. Ce schéma d'étude constitue en soi une faiblesse en termes de significativité statistique.

La principale limite de cette étude réside dans le fait qu'elle regroupe un petit effectif de patients (n = 26). L'HTP du groupe 3 est une pathologie rare, et l'HTP sévère du groupe 3 l'est d'autant plus (seulement 1% de la population des patients BPCO inclus dans le NETT) (46). Cet ordre de grandeur de la cohorte d'étude était cependant cohérent avec les données de

la littérature, comme en témoigne l'étude menée par Chaouat *et al.* s'intéressant à l'HTP sévère chez les patients BPCO : seuls 27 sur 998 patients screenés ont été inclus (19).

Du fait du petit effectif et de l'absence de groupe contrôle, il semble difficile d'analyser d'éventuels facteurs pronostics associés à la mortalité ou inversement à la survie chez les patients porteurs d'une HTP sévère du groupe 3. En effet, la valeur statistique serait trop faible, les résultats non applicables à l'ensemble de la population.

De même, à partir de cette étude, peu de données sont disponibles quant à l'évaluation par une EFX du retentissement fonctionnel à l'exercice d'une HTP sévère du groupe 3. Il s'agit d'un examen qui n'est pas réalisé en routine : seuls 2 patients ont réalisé une EFX interprétable, sans réévaluation au cours du suivi.

Le nombre parfois élevé de « données manquantes », constitue une autre limite notable. Cette hétérogénéité du suivi s'explique par le fait qu'il s'agit d'une étude de la « vraie vie ». Les données recueillies sont directement issues de la pratique courante, qui peut être variable. Lors des réévaluations à M4-6, M12 et M18, l'ensemble du bilan initial réalisé à la baseline n'a pas été réitéré pour chaque patient. Certaines réévaluations n'étaient qu'écho-cardiographiques ou uniquement hémodynamiques, parfois seulement cliniques, ce qui explique le pourcentage parfois élevé de données manquantes par rapport à la population incluse. C'est cette pratique courante qui nous limite *in fine* dans les possibilités de généralisation des résultats à l'ensemble de la population. Les résultats décrits sont ainsi à interpréter avec prudence du fait de ces données manquantes : on ne peut parler que de « tendances », et non affirmer une cinétique statistiquement irréfutable. Ceci est particulièrement vrai dans cette étude pour l'évolution des données de l'ETT et du cathétérisme cardiaque droit.

V. Conclusion

La question de l'indication des thérapies vasodilatatrices actuellement utilisées dans le traitement des HTAP dans la prise en charge des HTP du groupe 3 est d'actualité, notamment si l'on s'intéresse aux HTP sévères du groupe 3 qui présenteraient un phénotype vasculaire potentiellement meilleur répondeur au traitement vasodilatateur.

Il n'existe à ce jour pas de recommandations officielles quant au traitement de l'HTP du groupe 3 par vasodilatateur. Cette question constitue donc un véritable enjeu d'avenir.

En se basant sur les données récentes de la littérature, notamment les conclusions de la méta-analyse menée par Prins *et al.* en 2016, et, avec grande prudence au vue des nombreux biais méthodologiques, sur les conclusions de notre étude : il pourrait être intéressant de mener sur un grand effectif, un essai thérapeutique en double aveugle contre placebo, étudiant les effets des thérapies vasodilatatrices spécifiques chez les patients IRC, notamment BPCO, présentant le phénotype particulier d'HTP sévère du groupe 3 (56). Les résultats obtenus par Tanabe *et al.* inciteraient à comparer en 1^{ère} intention un inhibiteur de la PDE-5 au placebo (44).

L'absence de recommandation concernant la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'une HTP du groupe 3 explique en partie l'absence de recommandation concernant les modalités du suivi. Une des limites de l'étude était l'absence de suivi uniformisé, reflet de la pratique clinique quotidienne réelle. Cet aspect de « vraie vie » pourrait cependant être considéré comme un avantage : cela nous a permis d'analyser, sur une période de 42 mois consécutifs, la pratique clinique courante au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27. Cette analyse permettra éventuellement à l'avenir d'homogénéiser le suivi des patients au sein du Centre.

L'HTP du groupe 3, qui plus est lorsqu'elle est sévère, est une pathologie rare, de pronostic sombre. L'évaluation du pronostic de ces patients est donc un enjeu majeur. Il serait intéressant d'établir un score pronostic spécifique de l'HTP du groupe 3, en se basant sur les recommandations concernant l'HTAP et les données de la littérature. Ce score pronostic pourrait être basé à la fois sur des éléments cliniques (score de dyspnée, distance parcourue au TM6, VO₂ max), écho-cardiographiques, hémodynamiques (POD, IC), et biologiques (PaO₂, taux de BNP ou NT-proBNP).

Références bibliographiques

1. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent Studies in Primary Pulmonary Hypertension Including Pharmacodynamic Observations on Pulmonary Vascular Resistance. *Bull N Y Acad Med.* mars 1954;30(3):195-207.
2. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa.* 1985;27(2-3):160-71.
3. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. *J Am Coll Cardiol.* 16 juin 2004;43(12, Supplement):S2-4.
4. Netter F. *Atlas of Human Anatomy - 6th Edition.* Saunders, 2014, 640 pages.
5. Tanné D. Déterminants hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire et de la thromboembolie suite au remplacement valvulaire mitral. Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine expérimentale, Université de Laval, 2009.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1 janv 2016;37(1):67-119.
7. Hypertension pulmonaire : mise au point après l'ERS et l'ESC - Classification et outils diagnostique.
http://www.aurespneumo.com/index.php?option=com_content&view=article&id=776:2015-11-18-18-35-44&catid=34:resident. Visité le 4 Juin 2017.
8. item_222_HTP-2017-02-d.pdf. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_222_HTP-2017-02-d.pdf. Visité le 29 Octobre 2017.
9. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional Class Improvement and 3-Year Survival Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 1 juill 2013;144(1):160-8.
10. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* mars 2012;39(3):589-96.
11. Beiderlinden M, Kuehl H, Boes T, Peters J. Prevalence of pulmonary hypertension associated with severe acute respiratory distress syndrome: predictive value of computed tomography. *Intensive Care Med.* juin 2006;32(6):852-7.
12. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 16 juin 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
13. Fontenaud N. L'hypertension pulmonaire : physiopathologie, traitements actuels et perspectives innovantes : exemple du facteur de croissance des nerfs (NGF) comme nouvelle cible potentielle. Thèse pour le Docotorat d'Etat en Pharmacie, Université de Bordeaux, 2014.

14. Masson E. Maladie veino-occlusive et hémangiomasose capillaire pulmonaire. EM-Consulte. <http://www.em-consulte.com/article/238834/maladie-veino-occlusive-et-hemangiomasose-capillai>. Visité le 29 Octobre 2017.
15. Stevens D, Sharma K, Szidon P, Rich S, McLaughlin V, Kesten S. Severe pulmonary hypertension associated with COPD. *Ann Transplant*. 2000;5(3):8-12.
16. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. juin 2010;137(6 Suppl):39S-51S.
17. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. mai 2005;127(5):1531-6.
18. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2002;166(3):314-22.
19. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2005;172(2):189-94.
20. Chaouat A, Canuet M, Gomez E, Chabot F, Weitzenblum E. Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir*. 1 avr 2007;24(4):509-21.
21. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. 1 août 2016;34(3):413-33.
22. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart Br Card Soc*. déc 2012;98(24):1805-11.
23. item_204_IRC - item_204_IRC.pdf. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_204_IRC.pdf. Visité le 29 Octobre 2017.
24. Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. *Pulmonary Medicine*. 2012 <https://www.hindawi.com/journals/pm/2012/203952/>. Visité le 29 Octobre 2017.
25. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. mai 1995;107(5):1193-8.
26. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. oct 2007;30(4):715-21.
27. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. avr 2015;7(4):767-79.
28. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. juill 2013;144(1):234-40.

29. Xu X-Q, Jing Z-C. High-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 1 mars 2009;18(111):13-7.
30. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J.* avr 2002;19(4):632-8.
31. Sobin SS, Tremer HM, Hardy JD, Chiodi HP. Changes in arteriole in acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension and recovery in rat. *J Appl Physiol.* nov 1983;55(5):1445-55.
32. Naeije R, Barberà JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care.* 2001;5(6):286-9.
33. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet A-S, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 14 oct 2003;108(15):1839-44.
34. Hypertension artérielle pulmonaire du syndrome d'apnées/hypopnées au cours du sommeil - EM|consulte. <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143766>. Visité le 29 Octobre 2017.
35. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet Lond Engl.* 28 mars 1981;1(8222):681-6.
36. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* avr 1985;131(4):493-8.
37. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 3 oct 2006;114(14):1482-9.
38. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jaïs X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* juin 2010;35(6):1286-93.
39. Bjortuft O, Simonsen S, Geiran OR, Fjeld JG, Skovlund E, Boe J. Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. *Eur Respir J.* 1 oct 1996;9(10):2007-11.
40. Sanchez O, Revel MP, Couchon S, Meyer G. Imagerie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2007;24(2):155-69.
41. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2006;173(7):744-50.
42. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* janv 2010;35(1):105-11.
43. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2011;82(3):294-304.

44. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirol Carlton Vic.* juill 2015;20(5):805-12.
45. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng Z-J, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 11 nov 2005;54(5):1-28.
46. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D109-116.
47. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J.* 1 nov 2008;32(5):1371-85.
48. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GR, Presberg KW. Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients With Parenchymal Lung Disease. *CHEST.* 1 mai 1998;113(5):1250-6.
49. Murray TI, Boxt LM, Katz J, Reagan K, Barst RJ. Estimation of pulmonary artery pressure in patients with primary pulmonary hypertension by quantitative analysis of magnetic resonance images. *J Thorac Imaging.* 1994;9(3):198-204.
50. Ley S, Kreitner K-F, Fink C, Heussel CP, Borst MM, Kauczor H-U. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol.* mars 2004;14(3):359-68.
51. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 20 août 2013;167(4):1193-8.
52. van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, van den Bosch JMM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest.* févr 2006;129(2):378-83.
53. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax.* 1 avr 2003;58(4):289-93.
54. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2010;181(3):270-8.
55. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* févr 2017;36(2):166-74.
56. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ.* mars 2017;7(1):145-55.

57. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* févr 2009;3(1):15-21.
58. Dernaika TA, Beavin M, Kinasevitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2010;79(5):377-82.
59. Bajwa AA, Shujaat A, Patel M, Thomas C, Rahaghi F, Burger CD. The safety and tolerability of inhaled treprostinil in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Circ.* 1 févr 2017;7(1):82-8.
60. Lee T-M, Chen C-C, Shen H-N, Chang N-C. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci Lond Engl* 1979. mars 2009;116(6):497-505.
61. Wright JL, Zhou S, Preobrazhenska O, Marshall C, Sin DD, Laher I, et al. Statin reverses smoke-induced pulmonary hypertension and prevents emphysema but not airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2011;183(1):50-8.
62. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 sept 2002;360(9337):895-900.
63. King TE, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2008;177(1):75-81.
64. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2011;184(1):92-9.
65. Minai OA, Fessler H, Stoller JK, Criner GJ, Scharf SM, Meli Y, et al. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med.* mars 2014;108(3):482-90.

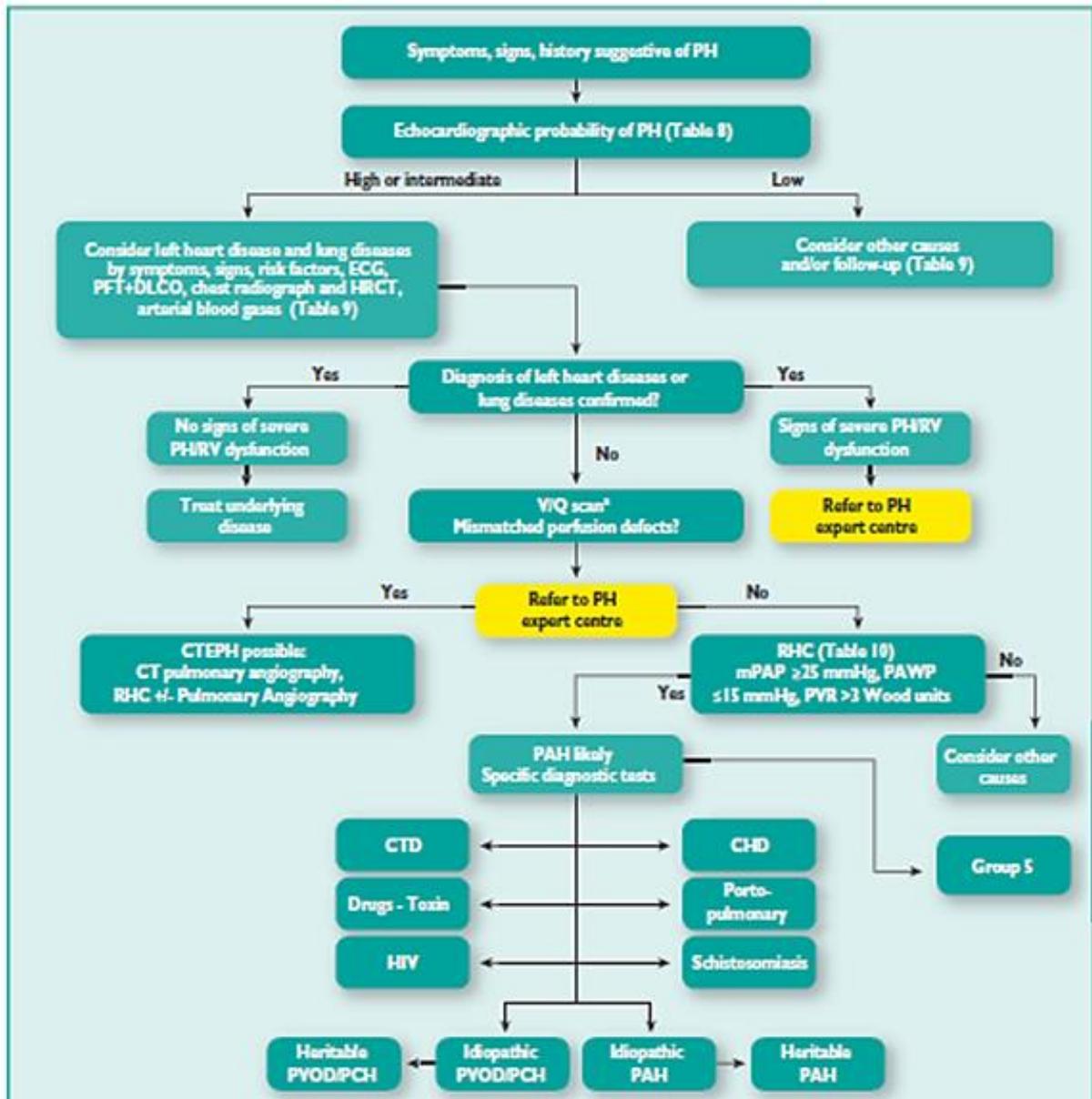
Annexes

Annexe 1 : Algorithme diagnostique d'une HTP

Annexe 2 : Classification clinique des HTP

Annexe 3 : Evaluation du risque de décès à 1 an d'évolution dans l'HTAP

Annexe 1 : Algorithme diagnostic d'une HTP (6)



CHD : congenital heart disease ; CT : computed tomography ; CTD : connective tissue disease ; CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; DLCO : carbon monoxide diffusing capacity ; ECG : electrocardiogram ; HIV : Human immunodeficiency virus ; HR-CT : high resolution CT ; mPAP : mean pulmonary arterial pressure ; PA : pulmonary angiography ; PAH : pulmonary arterial hypertension ; PAWP : pulmonary artery wedge pressure ; PFT : pulmonary function tests ; PH : pulmonary hypertension ; PVOD/PCH : pulmonary veno-occlusive disease or pulmonary capillary hemangiomatosis ; PVR : pulmonary vascular resistance ; RHC : right heart catheterization ; RV : right ventricular ; V/Q : ventilation / perfusion.

Annexe 2 : Classification clinique des HTP (6) (12)

<p>I. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p> <p>I.1 Idiopathique</p> <p>I.2 Héritable</p> <p> I.2.1 Mutation BMPR2</p> <p> I.2.2 Autres mutations</p> <p>I.3 Induite par des drogues ou médicaments</p> <p>I.4 Associée à :</p> <p> I.4.1 Connectivite (sclérodermie, CREST syndrom)</p> <p> I.4.2 Infection par le VIH</p> <p> I.4.3 Hypertension portale</p> <p> I.4.4 Cardiopathie congénitale (syndrome d'Eisenmenger et autres shunts intracardiaques)</p> <p> I.4.5 Schistosomiase</p> <p>I'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire</p> <p>I''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</p>	<p>III. Hypertension pulmonaire due à une maladie pulmonaire et/ou l'hypoxémie</p> <p>III.1 Maladie pulmonaire obstructive chronique</p> <p>III.2 Maladie pulmonaire interstitielle</p> <p>III.3 Autres maladies pulmonaires avec trouble ventilatoire mixte</p> <p>III.4 Troubles respiratoires du sommeil</p> <p>III.5 Hypoventilation alvéolaire</p> <p>III.6 Exposition chronique à la haute altitude</p> <p>III.7 Anomalies du développement pulmonaire</p> <p>IV. Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique et autres causes d'obstruction artérielle</p> <p>IV.1 Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique</p> <p>IV.2 Autre cause d'obstruction artérielle</p> <p> IV.2.1 Angiosarcome</p> <p> IV.2.2 Autre tumeurs intravasculaires</p> <p> IV.2.3 Artérite pulmonaire</p> <p> IV.2.4 Sténose artérielle pulmonaire congénitale</p> <p> IV.2.5 Parasites (hydatidose)</p>
<p>II. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche</p> <p>II.1 Dysfonction systolique</p> <p>II.2 Dysfonction diastolique</p> <p>II.3 Valvulopathie</p> <p>II.4 Obstruction intracardiaque congénitale ou acquise et/ou cardiomyopathie congénitale</p> <p>II.5 Sténose congénitale ou acquise des veines pulmonaires</p>	<p>V. Hypertension pulmonaire d'origine non déterminée et/ou multifactorielle</p> <p>V.1 Désordres hématologiques : anémie hémolytique chronique, maladies myéloprolifératives, splénectomie</p> <p>V.2 Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose, neurofibromatose, lymphangioléiomyomatose</p> <p>V.3 Maladies métaboliques : maladie de Gaucher, dysthyroïdie</p> <p>V.4 Autres : microangiopathie tumorale thrombotique pulmonaire, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique</p>

Annexe 3 : Evaluation du risque de décès à 1 an d'évolution dans l'HTAP (6)

Risque de décès à 1 an	Faible <5%	Intermédiaire 5-10%	Élevé >10%
Signes cliniques d'IVD	Non	Non	Oui
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Synopes m	Non	Occasionnelles	Répétées
NYHA	I-II	III	IV
Test de marche 6 min	> 440 m	165 m - 440 m	<165 m
Épreuve d'effort	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ 11-15 ml/mn/kg (35-65 % prédite) Pente VE/VCO ₂ 36-44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (< 35 % prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/ NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Echographie cardiaque /IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Pas d'épanchement péricardique ou épanchement péricardique minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %

Hypertension pulmonaire sévère du groupe 3.

Une étude observationnelle rétrospective multicentrique au sein du Centre de Compétence des Hypertensions Pulmonaires 76-27, de Janvier 2014 à Mai 2017.

Astrid BERTIER

Introduction : L'hypertension pulmonaire (HTP) des pathologies respiratoires chroniques (groupe 3) est la 2^{ème} cause la plus fréquente d'HTP. Elle complique le plus souvent une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et est modérée. L'HTP sévère du groupe 3 est une pathologie rare, concernant moins de 5% des patients BPCO, de pronostic sombre. Elle se caractérise par l'existence d'un « phénotype vasculaire ». La question de l'indication des traitements vasodilatateurs spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans l'HTP notamment sévère du groupe 3 semble donc être légitime. L'objectif de cette étude est d'établir un état des lieux des pratiques cliniques et d'analyser l'évolution clinique, écho-cardiographique, hémodynamique et biologique des patients présentant une HTP sévère du groupe 3 suivis au sein du centre de Compétence des HTP 76-27.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective multicentrique s'intéressant aux 26 patients présentant une HTP sévère du groupe 3 documentée par cathétérisme cardiaque droit au CHU de Rouen (service de Pneumologie ou de Cardiologie) ou à l'hôpital Jacques Monod du Havre (service de Pneumologie) entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Mai 2017. Les caractéristiques des patients (sexe, âge, indice de masse corporelle, date de décès, score de dyspnée NYHA, signes de décompensation cardiaque droite, signes droits électro-cardiographiques, antécédents de syncope, antécédents d'intérêt, tabagisme), de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente (étiologie, sévérité évaluée aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), gaz du sang (GDS)), de l'HTP (date du diagnostic, sévérité selon les données écho-cardiographiques et hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit), le retentissement à l'exercice (test de marche de 6 minutes (TM6), exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)), les résultats des examens biologiques et d'imagerie pertinents ainsi que les modalités thérapeutiques (mesures générales et traitements spécifiques) ont été recueillis à l'inclusion (baseline), à 4-6 mois d'évolution (M4-6), à 12 mois (M12) et à 18 mois (M18). Les données qualitatives étaient exprimées en valeur absolue et en % de la population concernée. Les données quantitatives étaient décrites par leur médiane accompagnée de l'intervalle interquartile. Les courbes de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 26 patients ont été inclus. Il s'agissait principalement d'hommes (92%), fumeurs (85%), en surpoids, d'âge médian égal à 71.3 ans, présentant une dyspnée invalidante NYHA III (77%). La pathologie respiratoire chronique la plus fréquente était une BPCO post-tabagique (50% des cas) avec un trouble ventilatoire obstructif modéré (Tiffeneau médian = 53% ; VEMS médian = 51% de la théorique, intervalle interquartile = 34-57%) au stade de l'insuffisance respiratoire chronique Gold IV (69% des cas). 23% des patients étaient porteurs d'un syndrome emphysème-fibrose (SEF), 12% d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et 15% d'une atteinte respiratoire autre. Une altération sévère de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone était mise en évidence aux EFR ainsi qu'une hypoxémie marquée aux GDS sans hypercapnie associée, quelque soit l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente. Le cathétérisme cardiaque droit retrouvait un profil d'HTP sévère (PAPm médiane = 44mmHg, intervalle interquartile = 38-49mmHg), avec critères de gravité (IC médian = 2.8L/min/m², POD médiane = 11mmHg), confirmé par l'ETT qui retrouvait une VmaxIT médiane augmentée égale à 3.6m/s. L'intolérance à l'exercice était marquée : diminution de la distance médiane parcourue au TM6, désaturation significative dans la majorité des cas. N = 19 patients ont bénéficié d'un traitement vasodilatateur spécifique de l'HTAP. Pour l'étude de suivi, n = 22 patients ont été inclus à M4-6, 19 à M12 et 14 à M18. Au cours du suivi, la dyspnée avait tendance à s'améliorer. La tolérance à l'effort tendait à s'améliorer initialement (amélioration de la distance médiane parcourue au TM6 entre la baseline et M4-6) puis se dégradait. Parmi le sous-groupe des patients traités par vasodilatateur(s) spécifique(s) dont la majorité ont été réévalués par cathétérisme cardiaque droit au cours du suivi, on observait sur le plan hémodynamique les tendances suivantes : stabilisation de la PAPm et de l'IC, diminution des RVP, majoration initiale puis stabilisation de la POD. Il n'y avait pas de dégradation significative du rapport PaO₂/FiO₂ parmi les patients traités, ce qui correspondait à une stabilisation de l'hypoxémie. 14 patients (soit 54% de la population totale) étaient décédés à la fin de l'étude, dont 10 (38%) des suites de leur HTP. La médiane de survie globale de la population totale était de 1 an et 10 mois. La médiane de survie globale des sujets traités par vasodilatateur(s) spécifique(s) était de 2 ans et 11 mois et demi. On observait une tendance à une meilleure probabilité de survie chez les patients BPCO en comparaison avec les patients porteurs d'un SEF, d'une PID ou d'une autre pathologie respiratoire chronique.

Conclusion : L'HTP sévère du groupe 3 est une pathologie rare, grave, caractérisée par une atteinte vasculaire pulmonaire à part entière. Il n'existe à ce jour aucune recommandation quant à l'indication d'un traitement par vasodilatateur spécifique de l'HTAP. Il pourrait cependant sembler licite de le proposer à certains patients : jeunes, BPCO post-tabagiques avec un VEMS modérément altéré, porteurs d'une HTP sévère avec retentissement fonctionnel majeur. L'indication d'un tel traitement devrait être discutée de façon collégiale au sein d'un Centre de Compétence, en prenant en compte les facteurs pronostics actuellement utilisés dans l'HTAP.

Mots clés : Hypertension pulmonaire ; pathologies respiratoires chroniques ; hypertension pulmonaire sévère du groupe 3 ; thérapie vasodilatatrice spécifique ; étude observationnelle.