



**HAL**  
open science

**Dysfonction cardiaque au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive ayant nécessité un traitement par ventilation non invasive (VNI) et son évolution sous traitement par VNI versus oxygénothérapie au long cours : analyse intermédiaire échocardiographique de l'étude ancillaire de NIVOLD**

Mathilde Azzi

► **To cite this version:**

Mathilde Azzi. Dysfonction cardiaque au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive ayant nécessité un traitement par ventilation non invasive (VNI) et son évolution sous traitement par VNI versus oxygénothérapie au long cours : analyse intermédiaire échocardiographique de l'étude ancillaire de NIVOLD. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02869825

**HAL Id: dumas-02869825**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02869825>**

Submitted on 16 Jun 2020

**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.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

**Mathilde Azzi**

Née le 27/01/1990 à Paris (75)

Présentée et soutenue publiquement le **04/10/2019**

Dysfonction cardiaque au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive ayant nécessité un traitement par ventilation non invasive (VNI) et son évolution sous traitement par VNI versus oxygénothérapie au long cours : analyse intermédiaire échocardiographique de l'étude ancillaire de NIVOLD.

**PRESIDENT DU JURY :**

Professeur Bouchra LAMIA

**DIRECTEUR DE THESE :**

Professeur Bouchra LAMIA

**MEMBRES DU JURY :**

Professeur Antoine CUVELIER,

Professeur Fabrice BAUER,

Professeur Jean-Nicolas DACHER

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît WEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD-ZMUDA**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CB Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN Pédiopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surembre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surembre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surembre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

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

Un grand merci au Professeur Bouchra Lamia pour avoir accepté d'être mon maître de thèse, pour son enthousiasme et son sourire à toute épreuve,

Au Professeur Cuvelier pour avoir accepté de m'encadrer pour mon mémoire de DES et d'être également membre du jury de ma thèse,

Au Professeur Dacher et Professeur Bauer pour avoir accepté de faire partie des membres du jury et pour leur expertise apportée respectivement dans le domaine de l'imagerie thoracique et de l'interaction cœur-poumon,

Au Dr Demeyere pour son aide précieuse dans la relecture des scanners thoraciques,

Au Professeur Thiberville pour ses conseils avisés lors de nos entretiens annuels,

Aux chefs qui ont su prendre le temps d'enseigner et que je n'oublierai pas, tout particulièrement le Dr Schleiffer qui m'a convertie à l'échographie cardiaque et les chefs de réanimation qui m'ont transmis leur passion,

À mes parents en or qui ont toujours été là pour moi,

À Adèle et Marthe, mes sœurs dont je suis fière et sans qui je ne serais pas la même,

À Davy qui embellit mon quotidien et avec qui je compose le futur,

À Rouen, cette ville pleine de charme qui m'a accueillie pendant ces quatre années,

À mes co-internes de pneumologie pour nos soirées animées et cette solidarité contagieuse,

À mes amis de Rouen qui vont me manquer et ceux de Paris que je vais retrouver,

## **Abréviations :**

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CPA : Cœur pulmonaire aigu

CPC : Cœur pulmonaire chronique

CPT : Capacité pulmonaire totale

CSI : corticostéroïde inhalé

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Transfert alvéolo-capillaire de monoxyde de carbone

DTDVD : Diamètre télé diastolique du ventricule droit

EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire

ETT : Echocardiographie transthoracique

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

GOLD : *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*

HTP : Hypertension pulmonaire

HVD : Hypertrophie Ventriculaire Droite

IC : Index cardiaque

IMC : Indice de masse corporelle

IRAH : Insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique

ITVAo : Intégrale-temps-vitesse du flux sanguin aortique

IVD : Insuffisance ventriculaire droite

LABA : Bronchodilatateur de longue durée d'action de type beta2mimétique

LAMA : Bronchodilatateur de longue durée d'action de type anticholinergique

NT pro BNP : *N terminal pro brain natriuretic peptide*

OLD : Oxygénothérapie longue durée

PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO<sub>2</sub> : Pression artérielle en oxygène

PaPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PaPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PaPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PEPi : Pression expiratoire positive intrinsèque

RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires

SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en oxygène

SPLF : Société de pneumologie de langue française  
STDVD : Surface télé diastolique du ventricule droit  
STDVG : Surface télé diastolique du ventricule gauche  
TAPSE : *Tricuspid annular plane systolic excursion*  
TDM : Tomodensitométrie  
TM6 : Test de Marche de 6 minutes  
TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif  
UH : Unités Hounsfield  
USIR : Unité de soins intensifs respiratoires  
VBA : Volume de Basse Atténuation scanographique  
VCI : Veine cave inférieure  
VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde  
VG : Ventricule gauche  
VD : Ventricule droit  
Vmax de l'IT : vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide  
VNI : Ventilation non invasive  
VR : Volume Résiduel  
WA% : *wall area ratio*

# Sommaire :

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
1.1 La Bronchopneumopathie chronique obstructive.....	17
1.2 Les phénotypes de BPCO et leur retentissement cardiovasculaire .....	18
1.2.1 Le phénotype obstructif .....	19
1.2.2 Le phénotype emphysémateux .....	20
1.3 Cœur pulmonaire aigu et chronique .....	21
1.3.1 Le cœur pulmonaire aigu .....	21
1.3.2 Le cœur pulmonaire chronique .....	22
1.3.3 Le diagnostic de cœur pulmonaire chronique .....	24
1.4 Les interactions cœur-poumon .....	26
1.4.1 Chez le patient atteint de BPCO à l'état stable .....	26
1.4.2 Lors d'une insuffisance cardiaque .....	27
1.5 L'impact des thérapeutiques chez le patient atteint de BPCO .....	29
1.5.1 Traitements bronchodilatateurs inhalés .....	30
1.5.2 les bêtabloquants : une contre-indication relative.....	32
1.5.3 L'apport de l'oxygénothérapie.....	32
1.5.4 L'apport de la ventilation non invasive.....	33
1.6 Objectifs de l'étude .....	36
<b>2. MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>37</b>
2.1 Protocole.....	37
2.1.1 Sélection des patients .....	37
2.1.3 Explorations fonctionnelles.....	39
2.1.4 Imagerie thoracique.....	40
2.1.5 Réalisation de l'échocardiographie .....	43
2.2 Analyse statistique.....	49



<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>50</b>
3.1 Population.....	50
3.2 Caractéristiques scanographiques.....	54
3.3 Caractéristiques échocardiographiques .....	56
3.3.1 Analyse du cœur gauche .....	56
3.3.2 Analyse du cœur droit .....	56
3.4 Relations entre les données hémodynamiques échocardiographiques, fonctionnelles respiratoires et scanographiques.....	59
3.4.1 En analyse univariée .....	59
3.4.2 En analyse multivariée .....	65
3.5 Evolution des variables échocardiographiques hémodynamiques à 6mois.....	65
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>68</b>
4.1 Population.....	68
4.2 Echocardiographie.....	69
4.3 Analyse scanographique.....	70
4.3.1 l'emphysème .....	70
4.3.2 l'obstruction bronchique .....	73
4.4 Limites de l'étude.....	75

## **1. INTRODUCTION**

### **1.1 La Bronchopneumopathie chronique obstructive**

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie pulmonaire définie par la Haute Autorité de Santé comme étant « une obstruction permanente et progressive des voies aériennes ». L'objectivation d'un syndrome obstructif à la spirométrie, défini par un rapport de Tiffeneau inférieur à 0,70 après inhalation de béta2mimétiques, est nécessaire pour retenir le diagnostic de BPCO.

La sévérité de la BPCO peut être évaluée par différents moyens. Le VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde) permet d'apprécier la sévérité du trouble ventilatoire obstructif et de le stadifier selon la classification GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) de laquelle découle les recommandations de prise en charge thérapeutique (annexe 1). Ce paramètre n'est pas corrélé à la qualité de vie ni à la dyspnée ou aux exacerbations. L'index BODE quant à lui, intègre l'IMC (indice de masse corporelle), le VEMS, l'échelle de dyspnée MRC modifiée (mMRC) et le test de marche de 6 minutes (TM6) (annexe 2). Il permet une approche plus complète mais n'intègre cependant pas le nombre d'exacerbations qui est pourtant un déterminant majeur du pronostic de ces patients. Il est prédictif de mortalité et de sévérité des exacerbations. Depuis 2017 une nouvelle classification GOLD permet de classer les patients BPCO en groupes A, B, C, D en se basant à la fois sur leur VEMS mais également leur mMRC et leur nombre d'exacerbations.

La BPCO atteint près de 50% des sujets de plus de 65 ans qui fument encore. La maladie touche principalement les hommes mais de plus en plus de femmes en sont atteintes du fait de l'exposition au tabac. Les études ont pu montrer que les femmes tabagiques ont un risque de développer une BPCO plus élevé que les hommes et plus sévère à tabagisme égal.

Elle est en grande partie liée au tabac mais peut également être d'origine professionnelle lors d'exposition à certains polluants en milieu industriel et agricole. La susceptibilité au tabac n'est pas la même pour tous et une prédisposition génétique est probablement intriquée. Un déficit en alpha1antitrypsine est présent chez environ 1% des patients atteints de BPCO.

Après hospitalisation pour exacerbation de BPCO on observe 25% de décès dans l'année contre 3% par an à l'état stable. Malgré sa prévalence, la BPCO reste une pathologie méconnue du grand public et la mortalité qui l'accompagne est parfois incomprise par l'entourage à la différence d'autres pathologies comme les cancers. Par conséquent, l'accompagnement de ces patients est bien souvent insuffisant.

## **1.2 Les phénotypes de BPCO et leur retentissement cardiovasculaire**

La BPCO est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (1) par le biais de l'inflammation systémique engendrée par le relargage dans la circulation générale de facteurs pro inflammatoires (tels que le TNFalpha et le fibrinogène) et le déséquilibre des rapports entre oxydants et anti-oxydants. De plus, les patients BPCO ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires associées et un tiers décèdent de pathologies cardio-vasculaires.

Depuis de nombreuses années ont été identifiés deux types de BPCO : le *blue bloater* présentant un tableau obstructif exacerbateur et le *pink puffer* emphysémateux. Le patient bronchitique chronique et l'emphysémateux appartiennent à deux entités différentes non seulement d'un point de vue clinique et fonctionnel mais également de par leurs différences en terme de fonction cardio-vasculaire (2). En pratique, elles sont souvent associées à des degrés divers.

### 1.2.1 Le phénotype obstructif

Le phénotype obstructif est reconnu comme facteur de risque cardio-vasculaire indépendant plus encore que ne l'est l'emphysémateux. La rigidité artérielle, approchée au moyen de la vitesse de l'onde de pouls radiale, augmente de façon corrélée à la diminution du VEMS et à la diminution de la capacité vitale forcée (CVF) (3) bien qu'elle augmente également avec la sévérité de l'emphysème. Une étude a d'ailleurs cherché à savoir si le traitement par double bronchodilatateurs inhalés (bêta2mimétiques et corticoïdes) permettait de diminuer cette rigidité artérielle mais malgré une étude de grande ampleur les résultats se sont avérés négatifs (4).

Dans l'étude d'Adriano L. Roque *et al.* parue en 2014 (5), une plus grande fréquence des arythmies ventriculaires est retrouvée chez les patients présentant un TVO (23% versus 13%) attribuée notamment à l'hypoxie, au déséquilibre acido-basique, au traitement par bêta2mimétiques et à l'atteinte du système nerveux autonome avec hyperactivation du système nerveux sympathique. Cette atteinte du système nerveux autonome est retrouvée à la fois chez le patient BPCO et l'insuffisant cardiaque. Les patients atteints de BPCO ont d'ailleurs une diminution de la variabilité de leur fréquence cardiaque. Lorsque le VEMS est très altéré le risque de survenue d'insuffisance cardiaque, de fibrillation atriale et d'infarctus du myocarde est accru (1).

Le phénotype obstructif est associé à une hypertrophie ventriculaire droite (HVD). Lors d'emphysème constaté à la radiographie thoracique, on retrouve moins de signes électrocardiographiques d'HVD pour une même résistance vasculaire pulmonaire (RVP) (6). Une série d'autopsie retrouve en effet une plus forte prévalence de l'HVD chez les sujets obstructifs comparativement aux patients emphysémateux. Cependant une étude menée auprès de patients emphysémateux présentant un volume résiduel moyen de 200% retrouve une hypertrophie ventriculaire droite.

Xu Y *et al.* (7) publient en 2017 une étude scanographique couplée aux cycles respiratoires. Chez le patient sain, la taille du cœur apparaît plus petite à l'inspiration et ce malgré l'augmentation du retour veineux, du fait de la traction du cœur par le diaphragme qui affine alors sa silhouette. Le degré

d'augmentation de taille du cœur à l'expiration est proportionnel au mouvement de surélévation diaphragmatique. Inversement, chez le patient atteint de BPCO, le diaphragme est peu fonctionnel et la taille du cœur diminue à l'expiration de façon proportionnelle au degré du trouble ventilatoire obstructif (TVO). Le phénomène est accentué lors d'emphysème basal, du fait du *trapping* expiratoire comprimant le cœur (annexe n°3). A l'inspiration comme à l'expiration, la *maximal cross sectional area* était significativement plus petite chez le patient atteint de BPCO.

### 1.2.2 *Le phénotype emphysémateux*

L'emphysème est défini par un élargissement anormal et permanent des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires. Lors d'hyperinflation, il exerce une compression sur le ventricule droit qui constitue un frein au retour veineux diminuant de ce fait le volume télédiastolique du ventricule droit (VTDVD), le volume d'éjection systolique du ventricule droit (VES VD) sans cependant modifier la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD). Dans l'étude de Kawut SM *et al.* publiée en 2014 (8), la diminution du VTDVD mesuré au moyen d'une IRM cardiaque est en effet directement corrélée au pourcentage d'emphysème mesuré au scanner thoracique et ce surtout lorsque l'emphysème était localisé dans les 2/3 inférieurs du parenchyme pulmonaire et de type paraseptal. De plus, la microvascularisation pulmonaire périphérique mesurée au scanner dans les 2cm périphériques à hauteur de la trachée est diminuée de façon corrélée à la baisse du VTDVD mesurée à l'IRM. Le volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) est également plus petit en comparaison au patient non emphysémateux du fait de la baisse du volume de la circulation pulmonaire redistribuée en périphérie. En effet, la destruction parenchymateuse, la vasoconstriction hypoxique et la perte de compliance du lit vasculaire en lien avec l'augmentation de la pression expiratoire positive intrinsèque concourent à ce phénomène.

Dans l'étude de R. Graham Barr (9) une augmentation de 10% des plages d'emphysème pulmonaire au scanner était corrélée de façon linéaire à une diminution du volume télé diastolique ventriculaire gauche ainsi qu'une diminution du volume d'éjection et du débit cardiaque. Cette diminution des volumes des cavités cardiaques est retrouvée par méthode IRM chez des patients emphysémateux sévères dans l'étude de K.Jørgensen (10) avec de la même façon une diminution des volumes télédiastoliques ventriculaires droit et gauche, des volumes d'éjection systolique et de l'index cardiaque. Une des raisons avancées par les auteurs étant l'hypovolémie intra thoracique causée par l'hyperinflation pulmonaire. Il est montré que l'insuffisance cardiaque telle que définie par une diminution des cavités cardiaques est corrélée au degré de sévérité de la BPCO et que la corrélation est plus forte avec le degré d'hyperinflation statique qu'avec le degré d'obstruction (11).

Après chirurgie de réduction de volume la surface télédiastolique du ventricule gauche (STDVG), le volume d'éjection systolique (VES) et l'index cardiaque augmentent ainsi que le rapport E/A (12). De même, la PEPi diminue et la consommation d'oxygène au maximum de l'effort (VO<sub>2</sub>max) augmente.

### **1.3 Cœur pulmonaire aigu et chronique**

#### *1.3.1 Le cœur pulmonaire aigu*

Le cœur pulmonaire aigu (CPA) est défini comme une surcharge aiguë des cavités droites du cœur. Le ventricule droit se dilatant brutalement dans un péricarde inextensible va venir comprimer le ventricule gauche et entraîner une baisse de sa compliance et de sa fraction d'éjection.

Il peut apparaître par augmentation brutale de la postcharge ventriculaire droite lors d'une embolie pulmonaire massive (fibrino-cruorique, gazeuse, tumorale) ou lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Lors d'une exacerbation de BPCO ou lors d'un asthme aigu grave, on assiste à une augmentation de la postcharge ventriculaire droite par augmentation de la pression transpulmonaire

(effets inspiratoires) et par hyperinflation dynamique (gêne expiratoire). Lors du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) c'est la vasoconstriction pulmonaire hypoxémique qui est au premier plan. Le cœur pulmonaire aigu peut également être attribué à une dysfonction systolique du ventricule droit par atteinte de sa contractilité intrinsèque lors d'un infarctus du myocarde étendu ventriculaire droit ou lors de cardiomyopathie septique, en particulier lors de ventilation en pression positive.

Lors de la survenue d'un cœur pulmonaire aigu l'élévation de la PAPs est en règle générale modérée, inférieure à 60mmHg et en cas de pression plus élevée, un cœur pulmonaire chronique sous-jacent doit être évoqué.

### *1.3.2 Le cœur pulmonaire chronique*

Le cœur pulmonaire chronique apparaît dans le cadre des pathologies responsables d'hypertension pulmonaires telle que la sclérodémie mais aussi plus simplement les insuffisances respiratoires chroniques en générale. Le ventricule droit a alors le temps de s'hypertrophier ; c'est la phase de dysfonction ventriculaire droite compensée et le patient est paucisymptomatique. Dans un second temps, le ventricule droit va se dilater ; c'est la phase de dysfonction ventriculaire droite décompensée. C'est à ce moment-là que la dysfonction ventriculaire gauche et circulatoire apparaît, par compression ventriculaire gauche dans le péricarde inextensible.

La BPCO peut se compliquer d'une dysfonction cardiaque droite chronique consécutive à une augmentation de la post charge ventriculaire droite. L'hypertension pulmonaire (HTP) est fréquente chez le patient BPCO (5 à 50% selon les études) mais souvent légère à modérée et proportionnelle à l'altération du VEMS. Elle appartient au groupe 3 de la classification des hypertension pulmonaires (annexe 4), avec les autres pathologies pulmonaires chroniques que sont les syndromes interstitiels, le syndrome d'apnée du sommeil, les causes d'hypoventilation alvéolaire etc. Chez le patient atteint de BPCO, elle est due en partie à l'hypoxie chronique responsable d'une vasoconstriction artérielle

pulmonaire puis d'un remodelage des artères bronchiques. De plus, la raréfaction du lit vasculaire pulmonaire par destruction emphysémateuse et l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) causée par l'augmentation des pressions intrathoraciques et alvéolaires en lien avec l'hyperinflation participent également au phénomène.

Qualifier une hypertension pulmonaire de proportionnelle, chez le patient BPCO, n'est pas si simple et il n'existe pas d'algorithme permettant de la définir. Cependant, certains patients BPCO présentent des hypertensions pulmonaires sévères (PAPm supérieur à 35mmHg) correspondant probablement un second type d'hypertension pulmonaire. Ces patients sont rares et même au stade de transplantation pulmonaire seuls 5% des patients BPCO ont une PAPm à plus de 35mmHg. Ils présentent un phénotype vasculaire pulmonaire avec un réel problème de dysfonction endothéliale sous-jacente. Les pièces autopsiques confirment d'ailleurs la présence d'un remodelage vasculaire. Les explorations fonctionnelles retrouvent souvent une DLCO effondrée contrastant avec des débits et volumes quasiment normaux. Il est essentiel, devant ces phénotypes de BPCO, de rechercher d'autres causes HTP pouvant être associées à la BPCO, cette dernière étant fréquente dans la population générale et pouvant masquer d'autres pathologies potentiellement éligibles à des traitements spécifiques. Parmi ces causes, l'insuffisance cardiaque gauche au premier plan du fait de sa fréquence, la maladie thrombo-embolique veineuse chronique (hypertension du groupe 4), la maladie auto-immune (la sclérodémie en premier lieu, hypertension du groupe 1), l'hypertension portale (à évoquer sur terrain alcool-tabagique) ou encore la conséquence de médicaments notamment anorexigènes dans les années 70 mais aussi les anti-VHC et certaines chimiothérapies ou drogues (métamphétamines etc).



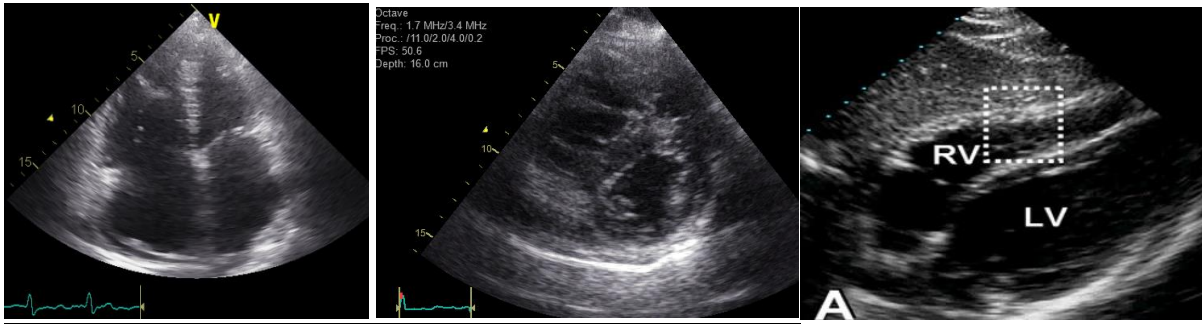
### *1.3.3 Le diagnostic de cœur pulmonaire chronique*

L'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire chronique peut être évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques : un 2ème bruit du cœur plus marqué, un souffle systolique d'insuffisance tricuspide, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire et des signes d'insuffisance cardiaque droite.

L'électrocardiogramme peut révéler un bloc de branche droit, des ondes P amples et des anomalies de la repolarisation à type de sous décalage de V1 à V4. La radiographie thoracique retrouve une cardiomégalie, des artères pulmonaires conséquentes et une dévascularisation périphérique parenchymateuse.

Cependant, ces signes ne sont ni sensibles ni spécifiques et le recours à l'échocardiographie transthoracique (ETT) est essentielle afin de dépister un cœur pulmonaire chronique. A l'ETT les arguments en faveur d'une HTP et d'un cœur pulmonaire chronique sont une PAPS > 35 mmHg (estimée à partir du flux d'IT et de la compliance de la veine cave inférieure), des signes morphologiques avec la présence de signes d'hypertrophie ventriculaire droite soit une épaisseur de la paroi libre du ventricule droit > 7mm avec présence de trabéculations à l'apex ainsi que la présence d'une dilatation ventriculaire droite avec un rapport VD/VG > 0,6 et un STDVD > 20cm<sup>2</sup> (figure 1). Les signes de dysfonction ventriculaire droite systolique sont le TAPSE < 18mm, une onde S à l'anneau tricuspide < 11,5cm/sec et une fraction de raccourcissement de surface inférieure à 45%. Pour obtenir la valeur de la PAPS il est intéressant de remarquer que l'on additionne une valeur assez reproductible qu'est la mesure de l'insuffisance tricuspide (IT) avec une estimation de la pression dans l'oreillette droite au regard de l'aspect de la veine cave inférieure (dilatation et compressibilité) plutôt subjectif.

**Figure n°1 : Aspect de cœur pulmonaire chronique.**



Echocardiographie en coupe apicale 4 cavités (à gauche), en coupe para sternale petit axe (au milieu) et en coupe sous xiphoidienne (à droite) : Cœur droit dilaté et hypertrophique. Aspect de septum paradoxal visible (image du milieu) et paroi latérale du ventricule droit épaissie (image de droite).

L'hypertension pulmonaire doit être confirmée par cathétérisme cardiaque droit. Récemment, des études hémodynamiques rigoureuses menées chez des sujets sains ont montré que la PAPm normale est de  $14\text{mmHg} \pm 3$  déviations standards, soit une limite supérieure de la normale à  $20\text{mmHg}$ . C'est pourquoi, depuis le dernier congrès mondial de l'hypertension pulmonaire, qui s'est déroulé en février 2018, on parle désormais d'hypertension pulmonaire dès que la PaPm est supérieure à  $20\text{mmHg}$  et non plus  $25\text{mmHg}$ . L'hypertension est d'origine pré-capillaire lorsque la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) est inférieure à  $15\text{mmHg}$  avec des résistances vasculaires pulmonaires (RVP)  $\geq 3$  WU, éliminant une hypertension pulmonaire par simple répercussion d'une insuffisance cardiaque gauche (hypertension pulmonaire du groupe 2). Les résistances vasculaires pulmonaires sont calculées selon la formule  $(\text{PAPm} - \text{PAPO}) / \text{débit cardiaque}$ . Dans certains cas d'hyperdébit cardiaque, comme chez le patient drépanocytaire, le seuil de 3UW n'est pas atteint et certains posent la question de la pertinence d'une diminution du seuil de RVP à 2 UW. Par ailleurs, il est important de remarquer que, jusqu'à présent, les essais thérapeutiques se sont basés sur le seuil de PAPm à  $25\text{mmHg}$  et que, par conséquent, les patients présentant une PAPm entre 20 et  $25\text{mmHg}$  ne sont pas éligibles aux traitements spécifiques. Des essais thérapeutiques incluant ces patients sont donc attendus.

En pratique, si la Vmax de l'insuffisance tricuspide (IT) est inférieure à 2,8m/sec à l'ETT sans autre signe évocateur, il n'y a pas lieu de rechercher une HTP par cathétérisme cardiaque. Inversement, si la Vmax de l'IT est supérieure à 3,4m/sec, la PAPS est supérieure à 50mmHg et il faut alors rechercher une HTP ancienne. Entre ces deux valeurs de Vmax, l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite posera l'indication du cathétérisme cardiaque droit.

## **1.4 Les interactions cœur-poumon**

### *1.4.1 Chez le patient atteint de BPCO à l'état stable*

Comme décrit précédemment, chez le patient BPCO on assiste d'une part à un remodelage hypoxique des artères bronchiques et d'autre part à une diminution du calibre bronchique qui du fait de la difficulté à expirer l'air contenu dans les poumons conduit à un état d'hyperinflation dynamique par *trapping* et par conséquent à une augmentation de la PEPi. Du fait de ces deux phénomènes de vasoconstriction artérielle pulmonaire et d'hyperinflation, les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) sont alors augmentées et retentissent sur le cœur droit.

Le ventricule droit va dans un premier temps s'hypertrophier afin de lutter au mieux contre l'augmentation de sa post charge (dysfonction ventriculaire droite compensée) puis va finir par se dilater aboutissant à une altération de la fonction systolique ventriculaire droite.

De ce fait, on assiste à une diminution du volume sanguin de la circulation pulmonaire et donc une diminution de la précharge ventriculaire gauche mais également une compression du ventricule gauche par le ventricule droit par le biais du septum paradoxal. Ces deux phénomènes concourent à une dysfonction cardiaque gauche à FEVG bien souvent conservée. Une dysfonction diastolique ventriculaire gauche infraclinique (telle que définie par l'association du rapport E/A, du temps de relaxation isovolumétrique et du temps de décélération) est décrite précocement au cours de la BPCO avant l'apparition de toute autre anomalie cardio-vasculaire (13).

Dans une étude comparant 10 patients en pré opératoire de chirurgie de réduction d'emphysème à 10 patients-contrôle en attente de lobectomie, les patients emphysémateux présentaient une surface ventriculaire gauche télédiastolique, un index cardiaque et un volume d'éjection systolique significativement diminués. Une augmentation de la précharge par le test de lever de jambe permettait une élévation significativement plus importante du volume d'éjection systolique indexé chez les patients emphysémateux du fait d'une probable hypovolémie ventriculaire gauche diastolique (14).

Bart Boerrigter (15) a montré que la pression artérielle pulmonaire diminuait de 40% à l'expiration chez le patient atteint de BPCO du fait de l'augmentation des pressions intrathoraciques en lien avec l'hyperinflation et la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires. Cette baisse de la pression artérielle pulmonaire est le reflet de la baisse du volume d'éjection à l'expiration et cette dernière était plus marquée chez les patients présentant des pressions de remplissages auriculaire droite faibles.

Ce constat, fait chez les patients BPCO en ventilation spontanée, est similaire à l'effet que peut avoir une ventilation artificielle à haut niveau de pression expiratoire positive chez un patient hypovolémique. La prescription des diurétiques chez ces patients n'est donc pas sans risque et doit être motivée.

#### *1.4.2 Lors d'une insuffisance cardiaque*

Lors d'une insuffisance cardiaque aigüe le patient peut présenter un tableau mimant une pathologie obstructive pulmonaire à la différence de l'insuffisant cardiaque chronique qui peut présenter un profil quant à lui plutôt de type restrictif. Discerner une cause pulmonaire d'une cause cardiaque n'est donc pas toujours évident. L'anamnèse, la clinique, ainsi que les dosages biologiques tel que le NTproBNP et la troponine peuvent aider à faire la part des choses.

Chez le patient présentant une insuffisance cardiaque gauche la compliance pulmonaire est diminuée du fait de l'œdème alvéolo-interstitiel. Les bronches sont œdématiées du fait de l'hypertension veineuse pulmonaire chronique et ces patients présentent fréquemment une hyperréactivité bronchique avec bronchospasmes vagues à l'origine du tableau de trouble ventilatoire obstructif (TVO).

Afin de contrecarrer cette baisse de compliance pulmonaire et ce TVO on assiste à une négativation importante de la pression intrathoracique inspiratoire. Cette dépression intra thoracique est transmise à l'oreillette droite augmentant ainsi la précharge ventriculaire droite également augmentée par la pression intra abdominale engendrée par la contraction diaphragmatique. Lors de dépressions inspiratoires très marquées, la pression intra-abdominale peut devenir tellement positive en comparaison à celle de l'oreillette droite que la veine cave inférieure peut se retrouver collabée en dehors de toute hypovolémie (dans l'asthme aigu grave principalement).

D'autre part, la post charge ventriculaire droite est augmentée du fait de la vasoconstriction hypoxique des artères pulmonaires, d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et du gradient de pression extra mural constitué du fait d'une transmission de la dépression inspiratoire plus élevée sur les gros vaisseaux que sur les vaisseaux alvéolaires. De plus, ces microvaisseaux pulmonaires intra-alvéolaires se retrouvent comprimés lors de l'augmentation du volume pulmonaire notamment par phénomène de trappage expiratoire bien connu chez le patient BPCO.

Lors de l'insuffisance cardiaque gauche, la contractilité ventriculaire gauche est de plus altérée par la souffrance myocardique hypoxique engendrée, la diminution du gradient de perfusion coronaire par augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche et enfin par la perte de compliance ventriculaire gauche causée par la compression ventriculaire droite.

La post charge ventriculaire gauche, quant à elle, est augmentée du fait de l'augmentation du gradient de pression causée par la dépression intra thoracique d'un patient en détresse respiratoire

aigüe avec, à contrario, une augmentation de la pression intra abdominale par augmentation du travail diaphragmatique. On comprend alors tout l'intérêt d'une ventilation non invasive (VNI) ou de la ventilation en pression positive continue (CPAP) dans cette indication, ces modes ventilatoires venant contrer la dépression intrathoracique.

Lors d'une décompensation de BPCO on observe des phénomènes similaires avec augmentation de la pré charge et post charge ventriculaire droite et gauche. Du fait de l'augmentation du volume sanguin central, la précharge ventriculaire gauche augmente.

### **1.5 L'impact des thérapeutiques chez le patient atteint de BPCO**

Le patient atteint de BPCO requiert une prise en charge multidisciplinaire et multimodale. Le sevrage tabagique a bien entendu une place centrale et est un des rares éléments de la prise en charge thérapeutique qui améliore la survie, avec la réhabilitation respiratoire et l'oxygénothérapie longue durée.

Une fonte de la masse musculaire importante est constatée chez les patients au phénotype emphysémateux. En effet, une corrélation inverse est rapportée entre l'index de masse corporelle (IMC) et le degré d'emphysème évalué par IRM (16). Comme nous le rappelle l'index BODE, cette dernière impact leur pronostic et doit être combattue. La fonte musculaire est multifactorielle et résulte à la fois du déconditionnement, de la dénutrition, de l'inflammation systémique et des corticostéroïdes inhalés et systémiques administrés.

Par ailleurs, ces patients sont fragiles et une vaccination anti grippale et pneumococcique est recommandée.

### *1.5.1 Traitements bronchodilatateurs inhalés*

Selon les recommandations GOLD, les traitements bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action sont recommandés chez le patient atteint de BPCO dès le stade GOLD 2 (VEMS < 80% de la théorique).

Le traitement par bêta2 mimétiques de longue durée d'action (LABA) ou par anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) diminue de façon significative la dyspnée, améliore la qualité de vie et augmente le VEMS. L'amélioration est plus marquée lors de l'association de ces deux bronchodilatateurs que lors du traitement par LAMA seul.

Le risque d'exacerbation quant à lui est diminué avec les LAMA mais pas avec les LABA. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont recommandés lors d'échec de l'association LABA/LAMA chez le patient exacerbateur fréquent et ne sont jamais prescrits en monothérapie. Ils peuvent être utilisés en trithérapie, associés aux LABA-LAMA. Ils n'ont montré aucun bénéfice sur la dyspnée, la qualité de vie, le VEMS et la mortalité à 1 an mais diminuent la fréquence des exacerbations de 30%. En revanche, ils exposent à un risque accru de pneumopathies bactériennes et de tuberculose.

Les macrolides quant à eux sont indiqués chez le patient présentant un VEMS<70% exacerbateur fréquent et oxygénodépendant. Ils permettent de diminuer les exacerbations et le délai avant la première exacerbation sans néanmoins montrer de différence en termes de recours aux urgences et d'hospitalisation. Ils s'administrent à la posologie de 250mg 3 fois par semaine.

De ces constatations sont apparues des propositions de stratégie thérapeutique dont celle émanant de la SPLF en 2016 (annexe 6), recommandant l'ajout d'un 2<sup>ème</sup> bronchodilatateur inhalé en cas de persistance d'une dyspnée ou d'un corticostéroïde inhalé (CSI) en cas d'exacerbation fréquentes au premier plan sans dyspnée, ce dernier étant de plus en plus décrié.

Certaines études montrent que le traitement du patient BPCO par double bronchodilatation augmente le risque d'insuffisance cardiaque en comparaison avec la bronchodilatation simple (le

risque d'insuffisance cardiaque augmente de 16% ou jusqu'à 23% lorsque le patient est insuffisant cardiaque connu) et ce, surtout lors d'ajout de béta2mimétiques aux anticholinergiques seuls. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'arythmie n'est cependant pas augmenté (17) (18).

L'étude de I.S Stone *et al.* (19) parue en 2016 est une étude menée chez 45 patients BPCO stables emphysémateux (avec un volume résiduel supérieur à 120%) et basée sur l'IRM cardiaque. Elle montre que l'association de béta2mimétiques longue durée d'action à des corticostéroïdes inhalés administrés pendant une durée de 7 à 14 jours permet de diminuer le volume résiduel, d'augmenter le VTDVG et le VTDVD et d'augmenter le VESVD sans toutefois modifier la FEVD ni la fonction myocardique intrinsèque. Il n'y avait pas de différence de *strain* ventriculaire droit, pas de changement de la rapidité de l'onde de pouls systémique mais de sa pulsatilité dans la circulation pulmonaire.

Dans l'étude CLAIM de Hohlfeld JM *et al.* (20) parue dans le LANCET en 2018, 62 patients atteints de BPCO présentant une hyperinflation avec un volume résiduel supérieur à 135% et stable sur le plan cardio-vasculaire reçoivent une double bronchodilatation par béta2mimétiques et anticholinergiques (*indacaterol - glycopyrronium*) versus placebo, en cross over et ordre d'administration randomisé avec une période de *wash-out* de 14 jours. La double bronchodilatation diminue le volume résiduel pulmonaire et augmente le VTDVG (à l'IRM cardiaque) ainsi que l'index cardiaque et ceci par augmentation du volume d'éjection sans augmentation significative de la fréquence cardiaque. En effet, comme expliqué précédemment, l'hyperinflation peut résulter d'un problème de compliance en lien avec une pathologie emphysémateuse et/ou d'une augmentation des résistances. Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués dans l'augmentation de la précharge ventriculaire droite et gauche tels que la diminution du volume pulmonaire et de la pression intra thoracique ainsi que l'effet vasodilatateur indirect via la diminution de la vasoconstriction hypoxique. Il est intéressant de remarquer que ces effets s'accompagnent d'une amélioration de la qualité de vie (CAT score) et de la dyspnée (TDI score) dans cette même étude.



### *1.5.2 les bêtabloquants : une contre-indication relative*

Les traitements à visée cardiovasculaires tels que les bêtabloquants ont fait les frais de trop de réticence de la part des médecins. Lorsqu'ils sont indiqués à visée de protecteurs cardiovasculaires chez un patient atteint de BPCO, leur administration n'est pas contre-indiquée et doit être prescrite à la dose maximale tolérée. Leur prescription diminue alors la survenue d'exacerbations et diminue la mortalité de 30%. Ils ne sont souvent malheureusement pas assez prescrits chez ces patients ou à des posologies infra thérapeutiques. Seuls 29% des patients atteints de BPCO modérée à sévère sont sous bêtabloquant.

La société de pneumologie en langue française (SPLF) préconise de ne pas arrêter un traitement bêtabloquant lors des épisodes d'exacerbations de BPCO et de si possible choisir des bêtabloquants cardio-sélectifs. Lorsque le Nebivolol ou Bisoprolol sont mal tolérés on peut avoir recours à l'Ivabradine qui s'est montrée aussi efficace (21).

De plus, les tachycardies ventriculaires non soutenues sont plus fréquentes chez les patients présentant un trouble ventilatoire obstructif (23% versus 13%) et ce de façon indépendamment corrélée au VEMS (22).

### *1.5.3 L'apport de l'oxygénothérapie*

L'oxygénothérapie longue durée (OLD) améliore la survie des patients atteints de BPCO présentant une insuffisance respiratoire chronique grave lorsqu'elle est utilisée plus de 15h par jour.

Ses indications sont strictement codifiées et rappelées dans les dernières recommandations de la SPLF 2009. Une PaO<sub>2</sub> inférieure à 55mmHg (7,3kPa) doit être constatée à au moins 3 semaines d'intervalle chez un patient atteint de BPCO au repos et en état stable, sous traitement médical optimal. Lorsque la PaO<sub>2</sub> est entre 56 et 59mmHg (7,4 – 7,8kPa), l'OLD est indiquée en cas d'hypertension pulmonaire, de signes cliniques de cœur pulmonaire chronique, de désaturation

nocturne sans relation avec un SAOS (avec SpO<sub>2</sub> < 90% pendant plus de 30% du temps d'enregistrement) ou encore une polyglobulie (hématocrite supérieure à 55%). Chez les patients présentant une hypercapnie, il est recommandé de réaliser une gazométrie artérielle après plusieurs heures d'oxygénothérapie afin d'identifier toute élévation disproportionnée de la capnie induite par l'oxygénothérapie.

Pour ce qui est de l'oxygénothérapie de déambulation, elle est systématiquement proposée au patient sous OLD en capacité de se déplacer, et une titration du débit d'oxygène est régulièrement réalisée. Il n'y a cependant pas de recommandation à ce jour préconisant l'instauration d'une oxygénothérapie de déambulation chez le patient BPCO ne justifiant pas d'une OLD, même si une désaturation est constatée à l'effort.

Il se peut que l'oxygénothérapie agisse sur la maladie vasculaire pulmonaire des patients BPCO et par conséquent sur la morphologie et la fonction cardiaque droite.

#### *1.5.4 L'apport de la ventilation non invasive*

La place de la ventilation non invasive (VNI) lors d'une exacerbation de BPCO n'est plus sujet à débat. Une des premières études à mettre la VNI en avant chez le patient atteints de BPCO est celle de Laurent Brochard (23), publiée dans le NEJM en 1990. Il démontre que l'administration d'une aide inspiratoire de façon non invasive, au moyen d'un masque facial, durant 45 minutes, chez des patients atteints de BPCO en exacerbation, suffit à diminuer le travail des muscles inspiratoires (diminution de la pression trans-diaphragmatique mesurée dans l'œsophage) et à améliorer les échanges gazeux par l'augmentation de la ventilation alvéolaire (quasi-normalisation du pH qui passe de 7,31 à 7,38, de la PaCO<sub>2</sub> qui chute de 68 à 55mmHg et amélioration de la PaO<sub>2</sub>) (annexe 6). Cinq ans plus tard, il réalise une étude de plus grande ampleur chez 85 patients BPCO en exacerbation qu'il randomise dans le groupe VNI versus traitement standard et démontre que la VNI diminue la mortalité, le taux d'intubation, le nombre de complications et la durée de séjour à l'hôpital (24).

Pour ce qui est de l'utilisation de la VNI au long cours, elle a été validée depuis plusieurs années dans le traitement de nombreuses affections chroniques ayant pour conséquence une hypoventilation alvéolaire, telles que les pathologies restrictives thoraciques, les maladies neuromusculaires et le syndrome obésité hypoventilation. Lors de pathologies restrictives avec hypoventilation alvéolaire clinique (fatigue, dyspnée, céphalées matinales), une désaturation nocturne ou une hypercapnie supérieure à 45mmHg suffit à justifier l'introduction d'une VNI. Pour les maladies neuro-musculaires telles que la sclérose latérale amyotrophique, la capacité vitale forcée prend une place essentielle afin de poser l'indication de mise en place de VNI.

Son indication au long cours dans la BPCO est plus récente et sujet à débats. De nombreuses hypothèses physiopathologiques sont mises en avant telles que l'amélioration des échanges gazeux, la « reprogrammation » des centres respiratoires, la mise au repos des muscles respiratoires, une meilleure distribution de la ventilation et une amélioration de la qualité du sommeil (25).

L'étude de Thomas Köhnelein (26), publiée en 2014, est une étude prospective multicentrique incluant 194 patients randomisés dans un groupe VNI pendant 12 mois versus traitement standard et ayant pour objectif la mortalité toute cause à 12 mois. Les patients inclus sont atteints de BPCO GOLD 4 et présentent une PaCO<sub>2</sub> supérieure à 7kPa (53mmHg) et un pH supérieur à 7,35 à l'état stable. La ventilation est ajustée en fonction de chaque patient (obstruction bronchique, compliance pulmonaire et thoracique etc) de sorte qu'elle améliore la capnie, avec pour objectif une diminution de 20% de la PaCO<sub>2</sub> ou sa baisse en dessous de 6,5kPa (48mmHg), ce que ne s'imposaient pas les études réalisées auparavant. Pour atteindre cet objectif, les pressions inspiratoires sont plus élevées ( $16 \pm 3,5$  mmHg) de même que la fréquence respiratoire de sécurité (16/minutes en moyenne). Le bénéfice sur la mortalité du groupe VNI à 1 an était de nettement supérieur au groupe contrôle : 12% dans le groupe intervention contre 33% dans le groupe contrôle, en intention de traiter (annexe n°7). De plus, contrairement aux autres études, un effet bénéfique était constaté en termes de qualité de vie. La VNI est donc recommandée à distance d'une exacerbation, pour autant qu'on ait un impact significatif sur la capnie, grâce à l'utilisation de pressions suffisantes.

En pratique, on instaure une VNI lorsque malgré un traitement médical optimal associant oxygénothérapie, bronchodilatateurs et réhabilitation respiratoire, la PaCO<sub>2</sub> reste supérieure à 55mmHg (7,3kPa) avec une fréquence élevée des hospitalisations pour décompensation respiratoire avec acidose hypercapnique. Mais qu'en est-il de son indication au décours d'un épisode aigu ?

Dans l'étude de B.Murphy (27) parue dans le JAMA en 2017, il est question de la VNI dans les suites d'une exacerbation avec acidose respiratoire. Les patients inclus devaient présenter une hypercapnie persistante à plus de 7kPa (53mmHg) 2 à 4 semaines après la fin de l'épisode aigu et un pH supérieur à 7,30. Les critères d'exclusion comprenaient notamment le SAOS et les patients présentant un IMC supérieur à 35kg/m<sup>2</sup>, ce qui faisait un IMC moyen à 21,6kg/m<sup>2</sup> et donc ciblait principalement le phénotype *pink puffer* non apnéique. De plus, tous les patients inclus devaient avoir une hypoxémie nécessitant une mise en place d'OLD, c'est-à-dire une insuffisance respiratoire chronique sévère. La gazométrie artérielle était réalisée après au moins une nuit sans VNI et avec de l'oxygénothérapie. Les patients étaient randomisés dans le groupe VNI + OLD versus OLD seule durant 12 mois. La pression inspiratoire positive était en moyenne de 24mmHg et la PEP de 4mmHg avec une fréquence respiratoire de sécurité de 14/minute. Pas de différence significative en termes de mortalité à 12mois mais la durée avant la réadmission ou le décès était de 4,3mois dans le groupe VNI+OLD contre 1,4 mois dans le groupe OLD seul (annexe 8). Il est donc recommandé chez les sujets non obèses et non apnéiques qui restent hypercapniques 2 à 4 semaines après une exacerbation aiguë d'introduire une VNI afin de diminuer le risque de réadmission dans l'année. Il n'est pour l'instant pas recommandé d'introduire de VNI au décours immédiat d'une exacerbation hypercapnique.

La situation est bien entendu différente chez les patients atteints de BPCO hospitalisés pour exacerbation sévère et qui n'ont pu être sevrés de la VNI instaurée lors de leur hospitalisation ou chez les patients atteints d'un overlap syndrome (syndrome des apnées obstructives du sommeil associé à la BPCO).

## **1.6 Objectifs de l'étude**

L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence de la dysfonction cardiaque droite et gauche au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique chez le patient atteint de BPCO ayant nécessité un traitement par VNI en aigu et analyser l'évolution de sa fonction cardiaque à 6 mois. Nous présentons les résultats intermédiaires de l'étude ancillaire de NIVOLD (triptyque de l'étude en annexe 9).

## **2. MATERIEL ET METHODE**

### **2.1 Protocole**

Notre étude était une étude ancillaire de NIVOLD (*non invasive ventilation in obstructive lung disease*) qui elle-même était une étude multicentrique prospective et randomisée visant à déterminer si la VNI pouvait réduire la fréquence des hospitalisations pour insuffisance respiratoire aigüe hypercapnique (IRAH) des patients atteints de BPCO ayant survécu à un épisode d'IRAH comparativement à une oxygénothérapie longue durée (OLD) seule. Clinical Trial NCT 03221101.

#### *2.1.1 Sélection des patients*

Les patients inclus étaient des patients pris en charge aux soins intensifs respiratoires ou en réanimation au CHU de Rouen pour une détresse respiratoire aigüe hypercapnique et ayant nécessité une ventilation non invasive. Les patients devaient être âgés de 40 à 85 ans, être tabagiques à plus de 10PA et être atteint de BPCO selon la définition GOLD définie par un VEMS/CVF < 0,70 avec un VEMS < 80%.

Les patients exclus étaient ceux atteints d'une pathologie cardiaque primitive : FEVG < 40% avant l'inclusion, infarctus du myocarde dans l'année, cardiopathie ischémique connue, valvulopathie significative / prothèse valvulaire et HTA non contrôlée (PAS > 160mmHg ou PAD > 90 mmHg à l'état stable). Les patients ayant présenté un SCA ST+ ou une souffrance myocardique traitée médicalement à l'inclusion sont exclus. De même, les patients qui présentaient une affection des voies respiratoires autre associée de type asthme, dilatation des bronches ou cancer pulmonaire connu étaient exclus et ceux atteints de syndrome d'apnée du sommeil avec IAH > 30/h ou entre 15 et 30/h appareillés ainsi que les patients trachéotomisés. Les patients relevant de la loi sur les majeurs protégés ou refusant la VNI étaient également exclus.

Les patients devaient être sevrés de la ventilation prescrite pour l'épisode aigu depuis au moins 5 jours avec un gaz du sang artériel retrouvant une  $\text{PaCO}_2 > 6\text{kPa}$  et un  $\text{pH} > 7,35$  depuis au moins 24h. Un traitement optimal de la BPCO devait être prescrit.

### *2.1.2 Intervention*

Les patients étaient randomisés dans le groupe VNI  $\pm$  OLD ou dans le groupe OLD seule. La randomisation était faite par tirage au sort par bloc de six au sein de chaque groupe et centralisée par la direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Rouen.

Tous les patients du groupe VNI étaient ventilés avec la VPAP ST (Resmed®, Sydney, Australie). L'interface était adaptée pour chaque patient afin d'optimiser l'efficacité de la ventilation. Les paramètres de l'appareil de VNI réglés étaient le niveau d'aide inspiratoire, le niveau de pression expiratoire positive, la sensibilité de déclenchement inspiratoire, la sensibilité de déclenchement expiratoire et la pente. Les réglages étaient effectués en fonction du confort clinique du patient, des résultats du monitoring nocturne réalisé au moyen du polygraphe Embletta Gold® (Resmed, Sydney, Australie) avec des objectifs de saturation en oxygène, de capnométrie transcutanée (capnomètre Sentec® Resmed, Sydney, Australie), de fuites et de ventilation minute. L'habitué à la VNI avait lieu dès la première journée d'hospitalisation. Un enregistrement incluant une oxymétrie et une capnométrie transcutanée avait lieu lors de la première nuit de VNI dont les paramètres avaient été réglés par le médecin en charge du patient. Les réglages des paramètres de la VNI étaient considérés de qualité et satisfaisants lorsque tous les critères suivants étaient réunis : saturation artérielle en oxygène inférieure à 90 % pendant moins de 10 % de la durée de VNI nocturne, tendance à la diminution de la  $\text{PCO}_2$  transcutanée au cours de la nuit, ventilation minute stable pendant au moins 75 % du temps d'enregistrement et fuites significatives moins de 25 % du temps d'enregistrement. Les réglages des paramètres de la VNI étaient modifiés tant que les critères de la qualité de la ventilation n'étaient pas atteints. Le monitoring nocturne était renouvelé à chaque fois que les

réglages des paramètres de VNI étaient modifiés. L'observance à la VNI était relevée à l'aide du compteur-horaire intégré dans le ventilateur. Les patients étaient réévalués en hôpital de jour de ventilation à 1 mois puis à 6 mois. Le traitement médicamenteux devait être optimal pendant toute la durée de l'étude.

Dans le groupe oxygénothérapie longue durée (OLD), tous les patients recevaient la consigne d'utiliser l'OLD 24 h/24. Cette OLD était titrée de façon à obtenir une correction de l'hypoxémie diurne au repos soit une saturation au moins égale à 90 % lors d'un essai de 30 minutes au repos et inférieure à 10 % de désaturations nocturnes sur la base d'une oxymétrie nocturne. Si nécessaire, une oxygénothérapie de déambulation était prescrite aux patients ayant une déambulation. Les patients étaient également suivis à un mois de l'inclusion, puis à 6 mois.

### *2.1.3 Explorations fonctionnelles*

Une spirométrie et pléthysmographie étaient réalisées selon les recommandations du groupe de travail de l'ATS et de l'ERS. Le pléthysmographe utilisé était de type Masterscreen (Jaeger Wittsburg, Allemagne). La capacité pulmonaire totale (CPT), le volume résiduel (VR), la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) étaient mesurés. Ces valeurs étaient exprimées en valeur absolue (millilitre, millilitre par seconde) et en pourcentage des valeurs théoriques établies pour une population européenne. Lors du test de marche de 6 minutes (TM6) le patient devait réaliser la plus grande distance en 6 minutes en marchant entre 2 plots espacés de 30m. Ces explorations fonctionnelles que sont les EFR et le TM6 étaient réalisés en fin de séjour, une fois le patient stabilisé.

Par ailleurs, une polygraphie ventilatoire nocturne était réalisée avant inclusion afin de s'assurer de l'absence d'apnée du sommeil nécessitant un appareillage nocturne.



#### 2.1.4 Imagerie thoracique

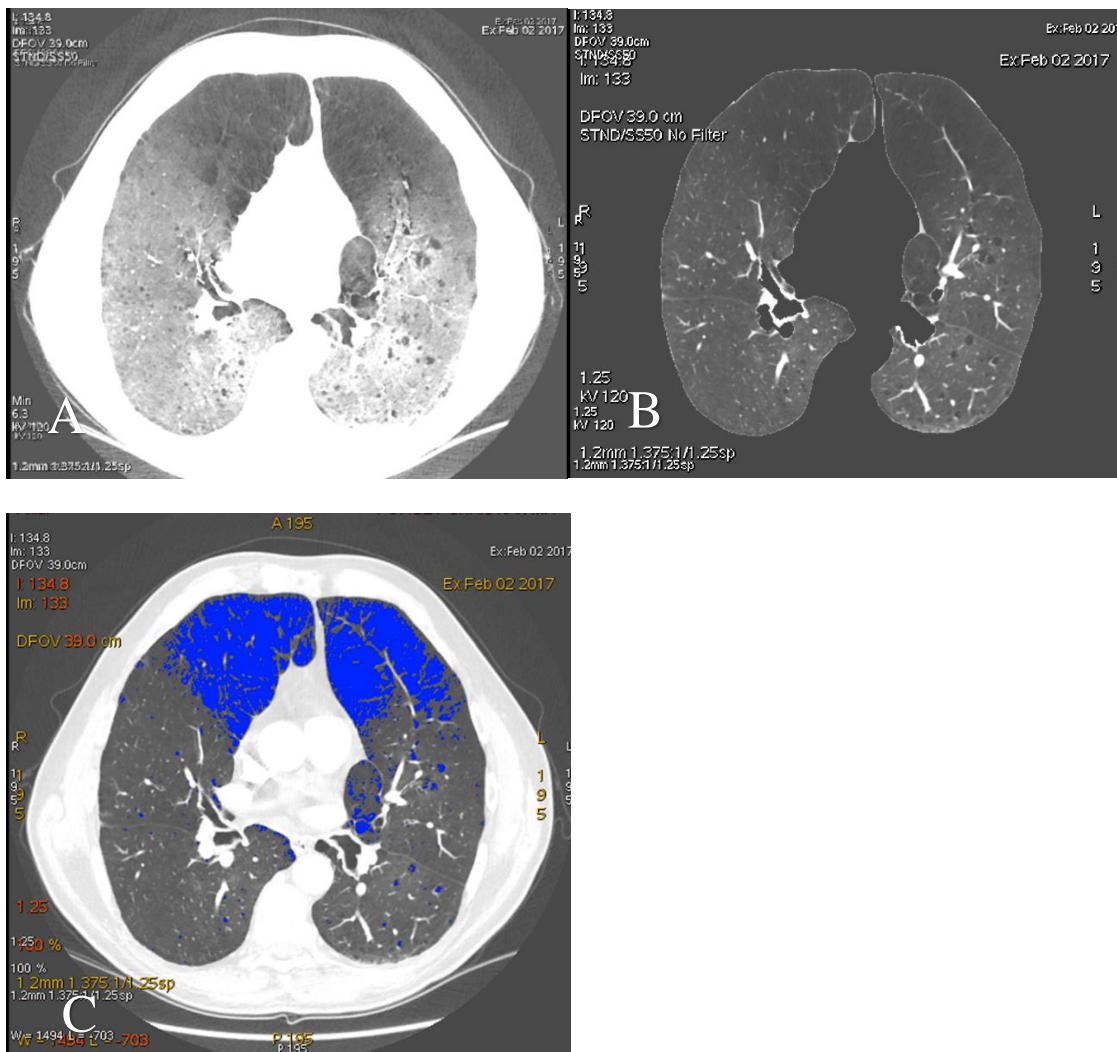
Les patients réalisaient un scanner thoracique dans les mois précédents ou suivant l'inclusion dans le cadre de leur suivi habituel. Ils étaient réalisés chez des patients à l'état stable et en inspiration. Le scanner utilisé était le scanner JI optima CT 660 de Bois-Guillaume avec un kilovoltage situé entre 100 et 120kv. Le détecteur était de 40mm, avec un temps de rotation d'une seconde. L'acquisition était faite en coupes de 0,6mm, reconstruites en millimètres, en filtre mou. L'ensemble des scanners était analysé sur console de post traitement ADW4.6 JI par un radiologue spécialisé en imagerie thoracique, en utilisant le logiciel Thoracic VCAR® de General Electric.

La qualité du scanner était cotée de 0 (analyse faussée) à 3 (excellente qualité) de façon subjective en prenant en considération la qualité de l'inspiration, la présence de flous cinétiques, d'artéfacts, de condensations mais aussi les explorations incomplètes et le kilovoltage. L'injection de produit de contraste était renseignée.

Une quantification automatique de l'étendue de l'emphysème par densitométrie pulmonaire était réalisée à l'aide du logiciel Thoracic VCAR® de General Electric qui repérait les zones de parenchyme présentant une densité inférieure à 950 unités Hounsfield (UH), (figure2) et une correction manuelle était effectuée au besoin. Le type d'emphysème était rapporté : emphysème centro-lobulaire minime, modéré, confluent, destructif avancé ou para septal. L'emphysème centro-lobulaire minime est défini par de petits espaces centro-lobulaires hypodenses occupant moins de 5% du parenchyme pulmonaire, il est modéré si occupant plus de 5% avec une architecture pulmonaire parfaitement conservée et on le qualifie de confluent lorsque l'emphysème a détruit la presque totalité du lobule avec cependant la persistance de bandes de parenchyme pulmonaire normal. Quant au terme « emphysème destructif avancé » il fait référence aux hypodensités panlobulaires avec hyperexpansion des lobules détruits et distorsion architecturale majeure. Le terme « emphysème panlobulaire » n'est pas employé ici car correspondant aux patients ayant un déficit en alpha1 antitrypsine, non recherchée parmi nos patients ici. Sa répartition était décrite : diffus ou à

prédominance droite/gauche, apicale/basale mais aussi lorsqu'il était localisé en para ventriculaire droit ou au contact de l'oreillette droite ainsi que la présence de d'emphysème bulleux. La prédominance dans un lobe était définie comme un delta d'au moins 5% en termes de volume de basse atténuation.

**Figure n°2 : quantification de l'emphysème par densitométrie pulmonaire**



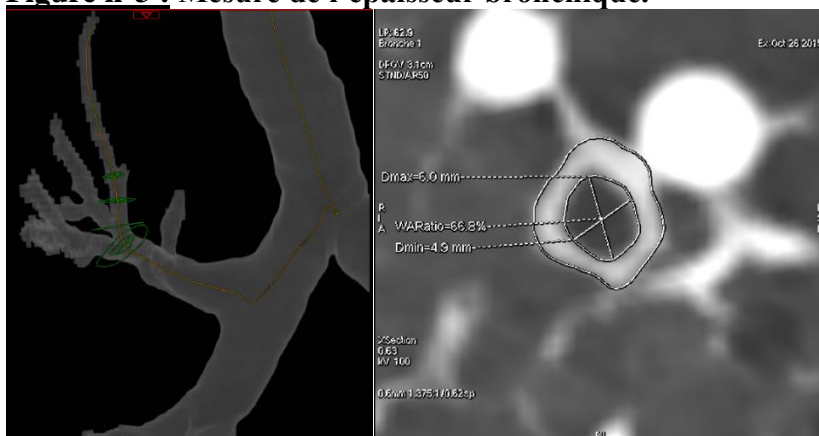
Scanner thoracique en coupe transverse. Etapes de la détection du volume de basse atténuation. A : Reconstruction en projection d'intensité minimale (miniP). Analyse qualité ; B : Segmentation automatique des voxels parenchymateux pulmonaires. C : Analyse quantitative automatique de l'emphysème. Mesure du pourcentage d'emphysème par seuillage densitométrique à - 950 unités Hounsfield (UH). Les zones apparaissant en bleu correspondent au parenchyme pulmonaire présentant une densité inférieure à 950UH superposé à une image scanographique parenchymateuse

Par ailleurs, une quantification des zones de densité comprise entre -910 UH et -950 UH était effectuée. Les scanners n'ayant pas été réalisés en expiration, ces zones ne correspondent pas à proprement parler à de zones de trappage mais peuvent être qualifiées de zones d'hyperclartés non emphyémateuses, probable reflet de l'obstruction des petites voies aériennes distales.

Afin de mesurer l'épaisseur bronchique, une segmentation automatique de l'arbre respiratoire était reconstituée. L'épaisseur bronchique était mesurée au niveau de la paroi postérieure de la bronche souche droite et était considérée comme épaissie lorsque supérieure à 2 mm. Au niveau des sous segmentaires, la bronche était considérée épaissie si la somme des parois était supérieure à la lumière bronchique.

D'autre part, les mesures de l'épaisseur de la paroi des bronches était rapportées à leur diamètre interne afin de mieux appréhender l'impact d'un épaississement bronchique sur l'obstruction des voies aériennes. Ces mesures étaient effectuées au niveau de la bronche lobaire supérieure droite afin d'uniformiser les mesures, avant sa première division et à 1 cm de la naissance de la bronche afin de ne pas inclure des nodules lymphatiques et vaisseaux qui peuvent être situés aux croisements bronchiques. Le logiciel effectuait un contournage automatique du diamètre interne et externe de la bronche lobaire supérieure droite sur la surface de section choisie par le radiologue (figure 3). Le calcul du « *Wall area ratio* » (WA%) en était déduit de façon automatique tel qu'égal à la surface de la paroi/ (surface de la paroi + surface de la lumière interne). Une correction manuelle du contournage automatique était réalisée.

**Figure n°3 : Mesure de l'épaisseur bronchique.**



Segmentation bronchique et mesures réalisées au niveau de la bronche apicale lobaire supérieure droite, à 1 cm de la naissance de la bronche. Calcul de WA% sur la surface de section avec correction manuelle du contourage automatique.

Par ailleurs, la présence de bronchectasies, d'impactions mucoïdes et d'un éventuel syndrome interstitiel était rapporté.

Une dilatation de l'artère pulmonaire et un rapport artère pulmonaire/aorte augmenté était recherchés comme reflets indirect d'une hypertension artérielle pulmonaire.

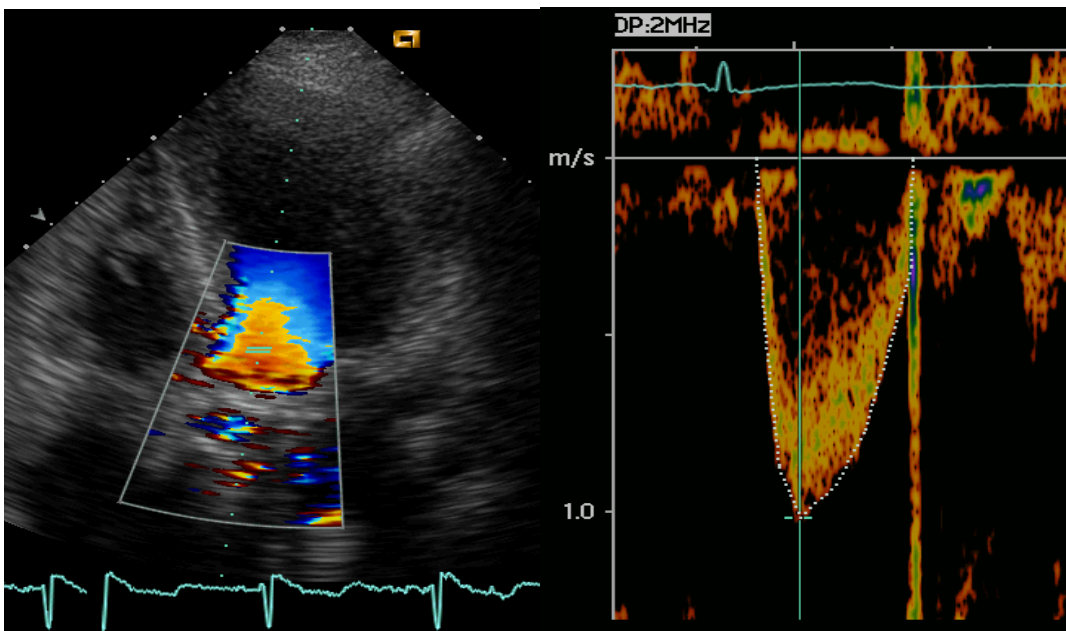
### 2.1.5 Réalisation de l'échocardiographie

L'échocardiographie transthoracique (ETT) était réalisée par un même opérateur entraîné. Un seul échographe était utilisé (Vivi7 de General Electric) muni de la fonction *strain*, doppler tissulaire et d'une sonde à ultrasons de 3.5 MHz. Le patient était installé en décubitus latéral gauche puis dorsal. L'examen échocardiographique conventionnel incluait les images temps-mouvement, bidimensionnelles et Doppler. L'échocardiographie était couplée à un enregistrement ECG. Toutes les mesures étaient imprimées et sauvegardées sur disque dur pour une analyse a posteriori.

Le volume d'éjection systolique (VES) était calculé comme le produit de l'intégrale-temps-vitesse du flux sanguin aortique (ITVAo) par la surface de l'anneau aortique. A partir de la coupe apicale 5 cavités, l'ITVAo était calculée à partir de l'aire sous l'enveloppe du signal Doppler-pulsé

obtenu au niveau de l'anneau aortique (figure 4). A partir de la coupe para-sternale grand axe, le diamètre de l'orifice aortique était mesuré à l'insertion des cusps aortiques et la surface aortique était calculée automatiquement ( $\pi D^2/4$ ). Le volume d'éjection systolique indexé était calculé comme le rapport du volume d'éjection systolique sur la surface corporelle. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était mesurée par la méthode Simpson biplan à partir des coupes apicales 2 et 4 cavités.

**Figure n°4 : Echographie transthoracique en coupe apicale 4 cavités en mode doppler couleur (image de gauche) et doppler pulsé (image de droite)**



Débit cardiaque (cm<sup>3</sup>/min) = VES x FC ; VES (cm<sup>3</sup>) = SsAo x ITVAo ; S =  $\pi D^2/4$  ; avec VES = volume d'éjection systolique ; FC = fréquence cardiaque ; SsAo = surface sous aortique ; D = diamètre sous aortique.

A partir de la coupe apicale 4 cavités, les vitesses des ondes diastoliques E (*early*, remplissage précoce ventriculaire gauche) et A (remplissage par contraction auriculaire), du flux transmitral, étaient mesurées en Doppler pulsé. La vitesse  $E_a$  diastolique de la partie latérale de l'anneau mitral était mesurée en Doppler tissulaire. Les rapports E/A et E/ $E_a$  étaient alors calculés.

A la différence du ventricule gauche, qui a une forme elliptique et une contractilité homogène vers une ligne virtuelle centrale, le ventricule droit a une forme triangulaire et conique, avec une contractilité qui provient essentiellement du mouvement en avant de la valve tricuspide. A partir de la coupe apicale 4 cavités, le raccourcissement baso-apical du ventricule droit durant la systole était mesuré par le déplacement systolique de la portion latérale de l'anneau tricuspide. L'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) était mesurée en mode temps-mouvement après repérage en mode bidimensionnel. Le curseur était orienté à la jonction du plan de la valve tricuspide avec la paroi libre du ventricule droit sur la fenêtre apicale 4 cavités.

D'autres mesures sont également utilisées afin d'apprécier au mieux la fonction cardiaque droite systolique :

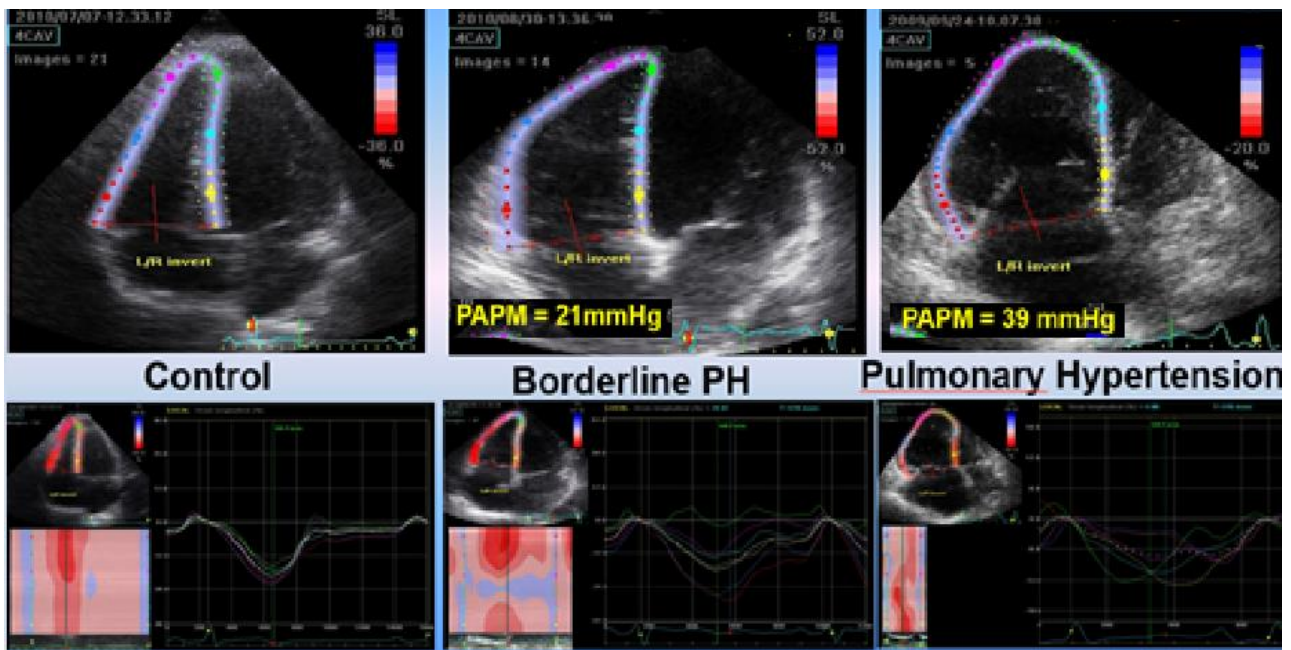
L'onde S à l'anneau tricuspide était mesurée en coupe apicale 4 cavités, en mode doppler tissulaire, avec le curseur à l'anneau sur la paroi latérale du ventricule droit.

L'index de Tei ventriculaire droit était calculé de la façon suivante : (Temps de contraction isovolumique + Temps de relaxation isovolumique) / durée d'éjection ventriculaire droite. Les mesures étaient effectuées sur un tracé de doppler tissulaire tricuspide en coupe apicale 4 cavités. Son augmentation au-delà de 0,54 est pathologique et traduit une élévation des pressions droites et donc une contractilité ventriculaire droite altérée. Il a été initialement inventé par C.Tei en 1996 (28) dans le cadre de l'hypertension pulmonaire afin de mieux appréhender la fonction cardiaque droite chez ces patients.

La fraction de raccourcissement ventriculaire droite était calculée de la façon suivante : (surface télédiastolique – surface télésystolique VD) / surface télédiastolique VD. Elle est estimée normale si supérieure à 45% et l'insuffisance ventriculaire droite est sévère si inférieure à 30%.

Le *strain* est un indice de dysfonction contractile qui peut mettre en évidence une désynchronisation des différentes fibres myocardiques au cours du cycle cardiaque. Dans l'étude de B.Lamia *et al.* publiée en 2017 (29), l'index de désynchronisation ventriculaire droite obtenu par cette méthode est significativement différent selon les données obtenues au cathétérisme cardiaque droit : absence d'hypertension pulmonaire (HTP), une HTP avec PaPm entre 20 et 25mmHg ou HTP plus importante. Il était de  $8 \pm 6$ ms dans le groupe contrôle. En pratique, la méthode de *speckle tracking* est utilisée pour le calcul du *strain* à partir d'images échocardiographiques bidimensionnelles (figure 5). Dans cette technique, les mouvements de marqueurs acoustiques stables sont analysés toutes les 20 millisecondes au cours du cycle cardiaque. Les régions d'intérêt à analyser sont définies manuellement en délimitant les contours de l'endocarde et de l'épicarde pour les 6 segments du myocarde (septum, antérieur, antéro-latéral, postéro-latéral, postérieur et inférieur) à partir de la coupe apicale 4 cavités. Un ajustement est effectué au cours du cycle cardiaque afin de maintenir leur localisation sous-endocardique. Les déplacements de ces marqueurs acoustiques représentent le mouvement tissulaire. Le *strain* est calculé comme le rapport du changement de longueur sur la longueur initiale entre l'endocarde et l'épicarde au cours d'un cycle cardiaque. Le *strain* segmentaire représente la contractilité segmentaire. Le *strain* est exprimé en pourcentage d'épaississement du muscle cardiaque et est représenté sur une échelle continue de couleur du rouge foncé au jaune clair, le *strain* positif correspondant à un épaississement musculaire. Les courbes de *strain* segmentaires sont automatiquement construites par le logiciel et le délai de survenue (en millisecondes) de la valeur maximale du *strain* au cours du cycle cardiaque est déterminé à partir du début du QRS pour chaque segment myocardique. La désynchronisation est définie comme la différence maximale en unité de temps entre la survenue du *strain* maximal le plus précoce et le *strain* maximal le plus tardif parmi les 6 segments.

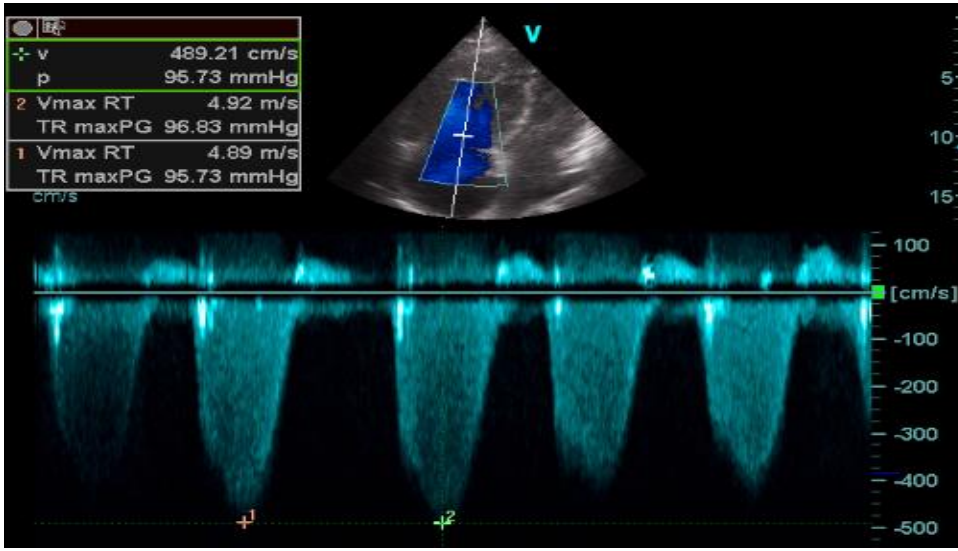
**Figure n°5 : Evaluation de la désynchronisation ventriculaire droite par la méthode du *speckle tracking* échocardiographique au cours de l'hypertension pulmonaire**



La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était estimée à partir de l'équation de Bernoulli :  $PAPS = \text{Gradient de Pression maximale de la régurgitation tricuspide} + \text{Pression estimée dans l'oreillette droite}$ . La vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide était mesurée à partir de la coupe apicale 4 cavités en Doppler continu et le gradient de pression en était automatiquement déduit (figure 6). La pression dans l'oreillette droite était estimée en fonction du diamètre de la veine cave inférieure en expiration et de sa collapsibilité à l'inspiration, en coupe sous costale (figure 7). Si le diamètre de la veine cave inférieure à l'expiration est inférieur à 21 mm et compressible (diminution du diamètre de plus de 50% lors d'une inspiration rapide), la pression de l'oreillette droite (POD) sera estimée à 3 mmHg, elle sera de 8 mmHg si non compressible ou à plus de 21 mm et sera estimée à 15 mmHg si le diamètre de la veine cave inférieure est supérieur à 21 mm et non compressible. Pour rappel, une hypertension artérielle pulmonaire systolique est définie par une PAPS > 35 mmHg.

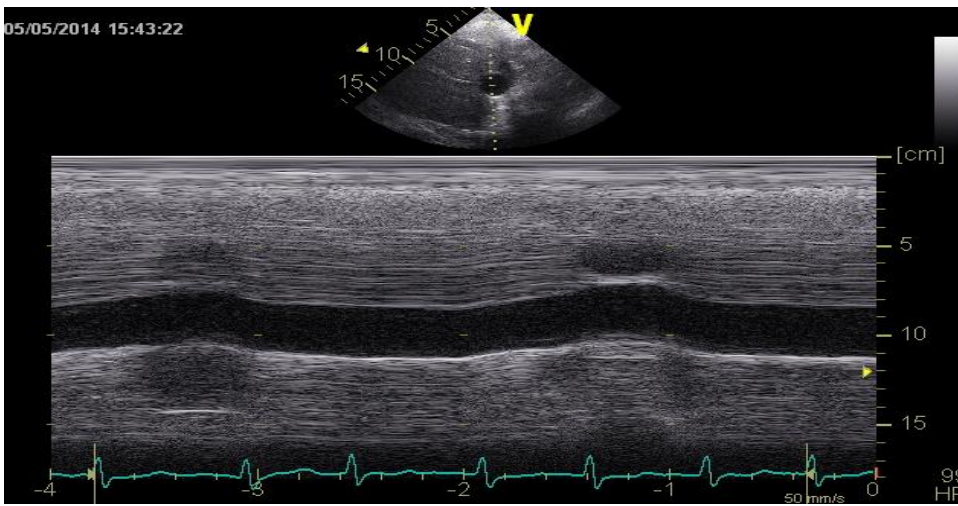


**Figure n°6 : ETT en mode doppler continu : flux d'insuffisance tricuspide.**



Vmax RT = vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide = 4,92m/sec chez ce patient.

**Figure n°7 : Analyse du diamètre de la veine cave inferieur en ETT mode temps-mouvement et ses variations avec le cycle respiratoire (compressibilité).**



## 2.2 Analyse statistique

Les données initiales étaient décrites globalement et pour chacun des deux groupes au moyen des paramètres descriptifs habituels : moyenne, écart type, pourcentage. Une régression linéaire était réalisée pour déterminer la relation entre les différentes variables. Pour les variables significatives, un graphique représentant la droite de régression a été effectué. Une analyse multivariée a été réalisée pour déterminer les variables échocardiographiques indépendamment associées aux différents types d'anomalies scanographiques. La comparaison des variables échocardiographiques à l'inclusion et à 6 mois a été réalisée grâce à un test non paramétrique de Wilcoxon. Les graphiques box et whisker étaient construits pour les variables significatives. Une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative. L'analyse était effectuée grâce au logiciel MedCalc® (version 17.10 Belgium).

L'étude NIVOLD était enregistrée auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans la catégorie recherches et collections biologiques, en soins courants. Elle avait reçu l'avis du CPP Nord-Ouest. Le comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé ainsi que comité national de l'informatique et des libertés avaient émis un avis favorable à la réalisation de cette étude.

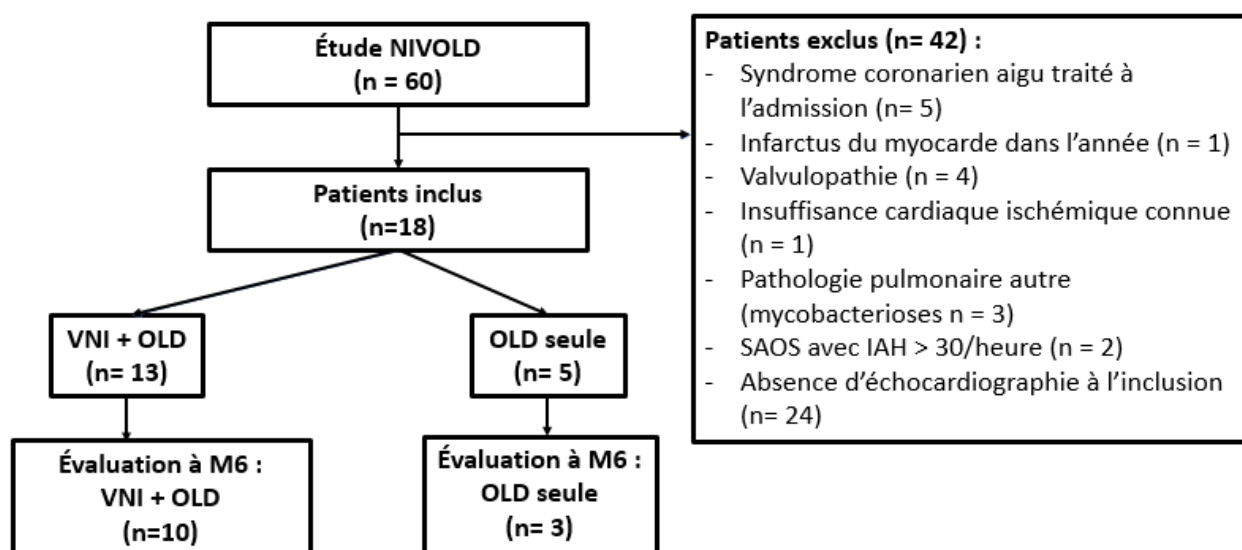
### 3. RESULTATS

#### 3.1 Population

A partir de la cohorte NIVOLD de Rouen, comprenant 60 patients randomisés en 2 groupes (VNI versus OLD), 42 patients ont été exclus. Parmi eux, 5 avaient fait un syndrome coronarien aigu à l'admission avec nécessité de traitement médical (les patients ayant eu une souffrance myocardique simple n'ont pas été exclus) et 1 avait fait un infarctus du myocarde dans l'année. 4 autres patients avaient des valvulopathies sévères et 1 patient une insuffisance cardiaque ischémique connue pré existante avec FEVG < 45%. Par ailleurs, 3 patients ont été exclus du fait d'une insuffisance respiratoire attribuée en partie à une mycobactérie (atypique pour 2 patients et tuberculeuse pour le 3<sup>ème</sup>) et 2 patients pour un SAOS avec un index apnée-hypopnée supérieur à 30/heure. La majeure partie des exclusions étaient dues à l'absence d'échographie réalisée à l'inclusion (n= 24).

Finalement, nous avons un total de 18 patients à l'inclusion soit 13 patients dans le groupe VNI ± OLD et 5 patients dans le groupe OLD seule. A M6, nous n'avions plus que 10 patients dans le groupe VNI ± OLD et 3 dans le groupe OLD du fait de l'absence d'échocardiographie réalisée à M6 (figure 8).

**Figure n°8 : Diagramme de flux**



Notre population à l'étude (n = 18) était âgée d'en moyenne 66ans et était composée d'autant d'hommes que de femmes. L'IMC moyen était de 24kg/m<sup>2</sup>. Les EFR étaient réalisées en moyenne à 16 jours de l'admission dans le service. Le rapport de Tiffeneau moyen était de 45%, le VEMS moyen de 919mL ou 37% de la théorique, le VR de 4559mL ou 211% de la théorique (rapport VR/CPT de 60% en moyenne) et une DLCO de 43%. Le TM6 était de 302 mètres. Ils étaient tous tabagiques avec une consommation moyenne de 47 paquets-année et 7 d'entre eux étaient sevrés depuis plus de 3 ans. 6 patients avaient eu des expositions professionnelles pouvant favoriser des pathologies respiratoires tels que ouvriers dans le bâtiment ou dans des usines. 5 patients ne bénéficiaient pas de traitement bronchodilatateur inhalé avant leur épisode de détresse respiratoire hypercapnique et 4 d'entre eux étaient déjà sous oxygénothérapie longue durée (tableau 1). Aucun patient n'était sous VNI au long cours avant son inclusion.

Le pH artériel à l'admission était en moyenne de 7,3 et la PaCO<sub>2</sub> de 10,2 kPa. Sur le plan cardiologique, la troponine s'échelonnait de 9ng/mL à 175ng/mL et les NTproBNP de 26 à 17426pg/mL (moyenne de 2580pg/mL). La durée moyenne de séjour était de 15 jours, unité de soins intensif/réanimation et service de pneumologie traditionnelle compris. Un patient a nécessité une intubation oro-trachéale et aucun n'a eu besoin d'amines vasopressives.

**Tableau n°1 : caractéristiques de la population à l'inclusion.**

	<b>n = 18</b>
	n (%) ou Moyenne ± écart type
<b>Age (années)</b>	66 ± 7
<b>Sexe masculin (n, %)</b>	9 (50%)
<b>IMC (kg/m2)</b>	24 ± 5,7
<b>Antécédents :</b>	
Infarctus du myocarde	2 (11%)
Fibrillation atriale	4 (22%)
Hypertension artérielle	8 (44%)
Diabète	2 (11%)
Accident vasculaire cérébral	0 (0%)
Néoplasie < 5ans	3 (17%)
Syndrome d'apnée du sommeil	4 (22%)
<b>Explorations fonctionnelles respiratoires :</b>	
VEMS/CVF	0,45 ± 0,11
VEMS (mL, % de la théorique)	919 (37%)
VR (mL, % de la théorique)	4559 (211%)
CPT (mL, % de la théorique)	6995 (126%)
VR/CPT	0,60
DLCO apnée	43 ± 18
TM6 (mètres)	302 ± 136
<b>Tabagisme :</b>	
PA	47 ± 25
Sevré depuis > 3ans	7 (38%)
<b>Exposition professionnelle :</b>	
Métiers à risque de pathologie respiratoire	6 (33%)
<b>Traitements à l'admission</b>	
Aucun bronchodilatateur	5 (27%)
LABA seul	8 (44%)
LAMA seul	6 (33%)
LABA + LAMA + CSI	5 (28%)
LABA + LAMA	5 (28%)
LABA + CSI	1 (6%)
Bétabloquants	6 (33%)
Diurétiques	4 (22%)
Oxygénothérapie longue durée	4 (22%)
<b>Bilan biologique à l'admission :</b>	
pH artériel	7,3 ± 0,1
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	10,2 ± 2,8
Troponine	50 ± 52
NTproBNP	2580 ± 4285 [min 26 ; max 17426]
<b>Séjour :</b>	
Durée moyenne de séjour (jours)	15 ± 6,6
Intubation orotrachéale	1
Amines	0

VEMS = volume maximal expiré en 1 seconde ; CVF = capacité vitale forcée ; VR = volume résiduel ; CPT = capacité pulmonaire totale ; TM6 = test de marche de 6 minutes ; LABA = béta2 mimétiques de longue durée d'action ; LAMA = anticholinergiques de longue durée d'action ; CSI = corticostéroïdes inhalés ; PaCO<sub>2</sub> = pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ; PaO<sub>2</sub> = pression partielle artérielle en oxygène.

Les échocardiographies et EFR étaient réalisées à l'inclusion, une fois le patient stabilisé, sevré de la VNI depuis au moins 5 jours et n'étant plus en sans acidose ( $\text{pH} > 7,35$ ) mais avec une hypercapnie persistante ( $\text{PaCO}_2 > 6\text{kPa}$ ). Elles étaient donc réalisées en moyenne à 15 jours de l'admission. La  $\text{PaCO}_2$  moyenne était de  $7 \pm 0,7$  et le pH était de  $7,42 \pm 0,04$ .

A la sortie de leur hospitalisation, les 18 patients bénéficiaient d'un traitement bronchodilatateur optimal, associant pour la plupart une double bronchodilatation par LABA et LAMA ( $n = 10$ ) ou une trithérapie par LABA, LAMA et CSI ( $n = 7$ ), maintenue jusqu'à leur évaluation à 6 mois. Il est intéressant de noter que 9 d'entre eux étaient sous bêtabloquants et 7 sous diurétiques à la sortie.

Parmi les 10 patients du groupe VNI  $\pm$  OLD ayant bénéficié d'une échocardiographie de réévaluation, l'observance de la VNI moyenne était de 6h avec un minimum de 3h. Tous les patients avaient des masques faciaux. Les réglages de pression inspiratoire positive et de pression expiratoire positive moyennes étaient respectivement de 19cmH<sub>2</sub>O et 5cmH<sub>2</sub>O, la fréquence respiratoire minimale était réglée à 13/minute en moyenne.

Aucun des patients réévalués à 6 mois dans notre étude n'a présenté d'exacerbation nécessitant une hospitalisation dans l'intervalle.

### 3.2 Caractéristiques scanographiques

Au total, 16 patients sur les 18 ont bénéficié d'une évaluation scanographique satisfaisante. Un patient n'a pas réalisé de scanner thoracique et un autre avait un scanner thoracique de mauvaise qualité avec des artéfacts ventilatoires empêchant la segmentation pulmonaire automatique. Parmi les 16 scanners thoraciques, 7 scanners (43%) étaient réalisés avec injection de produit de contraste et leur qualité était jugée satisfaisante dans l'ensemble (sur la base de critères subjectifs).

Un emphysème significatif, supérieur à 5% du parenchyme pulmonaire était retrouvé chez 10 patients (62%). Un emphysème destructif avancé était retrouvé chez 4 patients (25%). Sa distribution était supérieure chez 6 patients (37%) et inférieure chez 5 patients (31%). 3 patients avaient un emphysème localisé en para ventriculaire droit/ oreillette droite.

Un épaississement bronchique était constaté chez quasiment tous les patients (15patients) et le WA% moyen était de 60% ( $\pm$  30%). Le diamètre minimum moyen de la lumière des bronches étudiées pour le calcul du WA% était de 3,8mm (tableau 2).

Par ailleurs, une dilatation des bronches était constatée dans 31% des cas. Quant à la dilatation de l'artère pulmonaire, elle était présente dans 50% des cas, mais le rapport aorte sur artère pulmonaire n'était supérieur à 1 que chez 2 patients.

**Tableau n°2 : caractéristiques scanographiques**

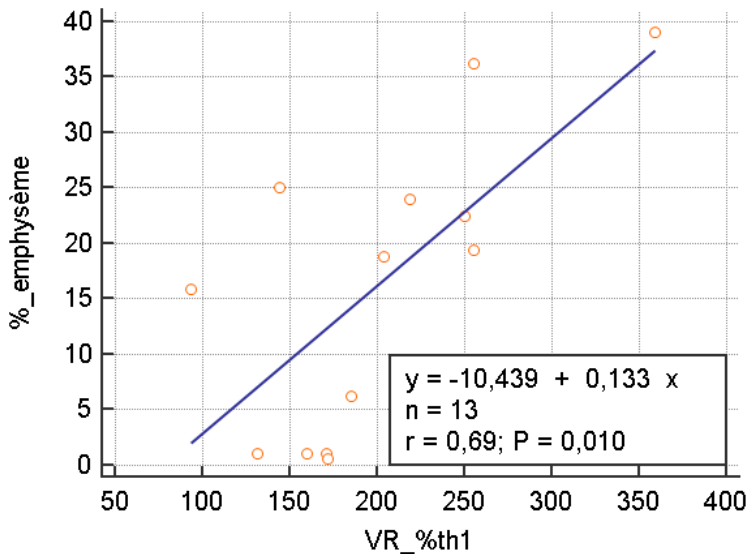
	<b>n= 16</b>
	n (%) ou Moyenne ± écart type
<b>Injection de produit de contraste iodé</b>	7 (43%)
<b>Qualité du scanner</b>	2,3
<b>Emphysème (% du parenchyme)</b>	14 ±13
<b>Emphysème &gt; 5%</b>	10 (62%)
<b>Prédominance de l'emphysème :</b>	
Supérieure	6 (37%)
Inférieure	5 (31%)
Droite	2 (13%)
Gauche	0 (0%)
Para ventriculaire droite/OD	3 (18%)
<b>Type d'emphysème :</b>	
Minime	3 (18%)
Modéré	4 (25%)
Confluent sévère	3 (18%)
Destructif avancé	4 (25%)
Paraseptal	6 (37%)
Présence de bulles	7 (43%)
<b>Zones entre -910 et -950 UH</b>	14,6 ± 10
<b>Epaississement bronchique</b>	15 (94%)
<b>Wa%</b>	60 ±30
Diamètre minimum moyen de la lumière de la bronche étudiée	3,8 ± 0,8
<b>Dilatation des bronches</b>	5 (31%)
<b>Impactions mucoïdes</b>	8 (50%)
<b>Syndrome interstitiel associé</b>	6 (37%)
<b>Dilatation de l'artère pulmonaire</b>	8 (50%)

L'emphysème ici est estimé à partir du volume de basse atténuation scanographique. Le WA% correspond au *Wall Area Ratio* mesuré au niveau de la bronche lobaire supérieure droite.

La technique d'estimation de l'emphysème par la détection des zones scanographiques de basse atténuation, utilisée dans cette étude, apparaît en effet corrélée au volume résiduel (figure 9).



**Figure n°9 : Pourcentage d'emphysème approché au moyen du volume de basse atténuation scanographique mis en parallèle avec le volume résiduel (VR) pulmonaire (en pourcentage de la théorique) retrouvé aux épreuves fonctionnelles respiratoires, en analyse univariée.**



### 3.3 Caractéristiques échocardiographiques

#### 3.3.1 Analyse du cœur gauche

Concernant les données échographiques cardiaque gauche à l'inclusion, la fonction systolique était conservée avec une FEVG moyenne à 62% et une intégrale temps vitesse aortique de 24cm. Aucun des patients ne présentait d'hypertrophie septale.

La fonction diastolique cardiaque gauche était également conservée : les pressions de remplissage ventriculaires gauches n'étaient pas augmentées, avec un rapport E/A à 0,76 soit inférieur à 1 et un rapport E/Ea de 6,7 soit inférieur à 15. L'oreillette gauche n'était pas dilatée, de surface moyenne à 9cm<sup>2</sup>.

#### 3.3.2 Analyse du cœur droit

Pour ce qui est du cœur droit, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) moyenne était à 30mmHg, avec une minimale de 15mmHg et une maximale de 49mmHg. Seuls 6 patients (33%) avaient une hypertension pulmonaire (PAPS > 35mmHg). Son calcul se basait, comme détaillé

auparavant, sur la vitesse maximale de régurgitation tricuspide qui était de 2,46m/sec en moyenne avec une minimale de 1,57m/sec et un maximum de 3,31m/sec. Pas de septum paradoxal constaté ni d'épanchement péricardique.

Le rapport des surfaces télédiastoliques ventriculaires droites sur ventriculaires gauches était de 0,58 en moyenne et 5 patients (27%) présentaient un rapport supérieur à 0,6, en faveur d'un cœur pulmonaire aigu. Parmi eux, 4 patients avaient une dilatation ventriculaire droite modérée (entre 0,6 et 1) et 1 patient une dilatation ventriculaire droite sévère. Aucun patient n'avait d'hypertrophie ventriculaire droite (la paroi libre du ventricule gauche était inférieure à 7mm).

La contractilité du ventricule droit paraissait par ailleurs conservée avec un TAPSE toujours supérieur à 18mm. Pourtant, une dysfonction cardiaque droite systolique était bien présente au vu d'autres paramètres. L'onde S à l'anneau tricuspide était de 11m/sec en moyenne avec 4 patients (22%) présentant une valeur inférieure au seuil critique de 9,5m/sec. La fraction de raccourcissement de surface ventriculaire droite était altérée avec une moyenne à 33% (pour une norme supérieure à 45%), sachant qu'un pronostic plus péjoratif est rapporté lorsque la FRSVD est inférieure à 35%. De plus, l'index de Tei était augmenté à 0,64. Et enfin, lors de l'analyse en *Speckle tracking*, le pic du *strain* global était diminué à 15% en moyenne (pour une norme supérieure à 20%). Quant à l'index de désynchronisation cardiaque droite, il était augmenté à 24ms pour une norme de 8ms ± 6 (tableau 3).

**Tableau n°3 : Caractéristiques échocardiographiques.**

	M0 (n = 18)
	Moyenne ± écart type [min ; max]
<b>Cœur gauche :</b>	
- <b>fonction systolique :</b>	
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	62 ± 8
Fréquence cardiaque (bpm)	84 ± 13
Intégrale temps vitesse Aortique (cm)	24 ± 7,5
Volume d'éjection systolique (mL)	77,6 ± 27
Surface télédiastolique ventriculaire gauche (cm <sup>2</sup> )	22 ± 4
- <b>fonction diastolique :</b>	
Onde E (cm/sec)	63 ± 18
Rapport E/A	0,76 ± 0,11
Rapport E/Ea latéral	6,7 ± 2
Surface de l'oreillette gauche (mm <sup>2</sup> )	9 ± 3,7
<b>Cœur droit :</b>	
- <b>fonction systolique :</b>	
TAPSE (mm)	20 ± 2 [min 18 ; max 24]
Onde S à l'anneau tricuspide (cm/sec)	11 ± 2,8
Fraction de raccourcissement SVD (%)	33,2 ± 15
Index de Tei	0,64 ± 0,34
- <b>hypertension pulmonaire :</b>	
Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (cm/s)	2,46 ± 0,5 [min 1,57 ; max 3,31]
Pression artérielle pulmonaire systolique (mmHg)	30 ± 10 [min 15 ; max 49]
Pression artérielle pulmonaire moyenne (mmHg)	20 ± 6
Surface télédiastolique ventriculaire droit (cm <sup>2</sup> )	12,4 ± 4
STDVD/STDVG	0,58 ± 0,16 [min 0,4 ; max 1]
Surface de l'oreillette droite (mm <sup>2</sup> )	10 ± 3
Epaisseur de la paroi postérieure du ventricule droit	4 ± 0,7
- <b>strain longitudinal ventriculaire droit :</b>	
Pic du <i>Strain</i> global (%)	15 ± 5
Délai de survenue du pic du <i>Strain</i> segmentaire	
Inféro-septal (ms)	450 ± 44
Médio-septal (ms)	461 ± 46
Médio-latéral (ms)	450 ± 60
Baso-latéral (ms)	460 ± 58
Index de désynchronisation (ms)	24 ± 16

TAPSE = *Tricuspid annular plane systolic excursion* ; STDVD = surface télédiastolique ventriculaire droite. STDVG = surface télédiastolique ventriculaire gauche. VES = volume d'éjection systolique. PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique. PAPM = pression artérielle pulmonaire moyenne calculée.

### **3.4 Relations entre les données hémodynamiques échocardiographiques, fonctionnelles respiratoires et scanographiques**

#### *3.4.1 En analyse univariée*

Les particularités scanographiques, à savoir, le pourcentage d'emphysème estimé au moyen du volume de basse atténuation (VBA), les zones d'hyperclartés non emphysémateuses (entre -950 et -910UH) et l'épaisseur bronchique évaluée au moyen du WA%, étaient mise en relation par analyse univariée avec les données échographiques du cœur droit et gauche et leurs fonctions diastoliques et systoliques respectives ainsi que les EFR (tableau 4).

Les échocardiographies et EFR étaient réalisées le même jour le plus souvent, à 2 semaines environ de l'épisode aigu. Quant aux scanners, ils étaient réalisés pour la plupart à 2 mois de l'épisode, dans le cadre du suivi habituel du patient.

**Tableau n°4 : Relations entre les données hémodynamiques échocardiographiques, fonctionnelles respiratoires et scanographiques en analyse univariée**

	Coefficient de Spearman (r)	P value
<b>Emphysème (Volume de basse atténuation)</b>		
- <b>EFR :</b>		
Volume résiduel (L)	0,69	0,010
Capacité pulmonaire totale	0,25	0,355
VEMS (en % de théorique)	0,62	0,010
VEMS (en mL)	0,56	0,024
VEMS/CVF	0,77	0,001
DLCO	-0,21	0,58
Index de masse corporelle	0,66	0,006
- <b>Cœur droit :</b>		
<i>La fonction systolique</i>		
TAPSE (mm)	0,33	0,251
Fraction de raccourcissement SVD	0,17	0,547
Index de Tei	0,265	0,491
Index de désynchronisation (en ms)	0,55	0,2
<i>Hypertension pulmonaire</i>		
Vmax de l'IT (cm/sec)	0,59	0,016
PAPS (mmHg)	0,62	0,011
<i>Les surfaces</i>		
STDVD (cm <sup>2</sup> )	0,49	0,061
Surface de l'oreillette droite (mm <sup>2</sup> )	0,73	0,007
<i>Elastance et contractilité VD</i>		
Elastance ventriculaire droite	0,67	0,033
Contractilité ventriculaire droite	0,62	0,013
- <b>Cœur gauche :</b>		
Volume d'éjection systolique (mL)	0,17	0,638
ITVAo (cm)	0,26	0,433
E/Ea	-0,007	0,979
<b>Hyperclartés non emphysemateuses (- 950 ; - 910 UH)</b>		
Volume résiduel (en mL)	0,53	0,095
VEMS (en % de théorique)	0,62	0,025
VEMS (en mL)	0,66	0,015
Surface OD	0,48	0,136
Vmax de l'IT	0,83	0,001
PAPS	0,79	0,001
<b>Obstruction bronchique (Waratio)</b>		
VEMS en % de théorique	0,3	0,31
VEMS/CVF	0,14	0,671
PAPS	0,31	0,248
Surface OD	0,04	0,88

VEMS = volume expiré maximal en 1 seconde ; CVF = capacité vitale forcée ; CPT = capacité pulmonaire totale ; STDVD = surface télédiastolique ventriculaire droite ; PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique ; Vmax de l'IT = vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide

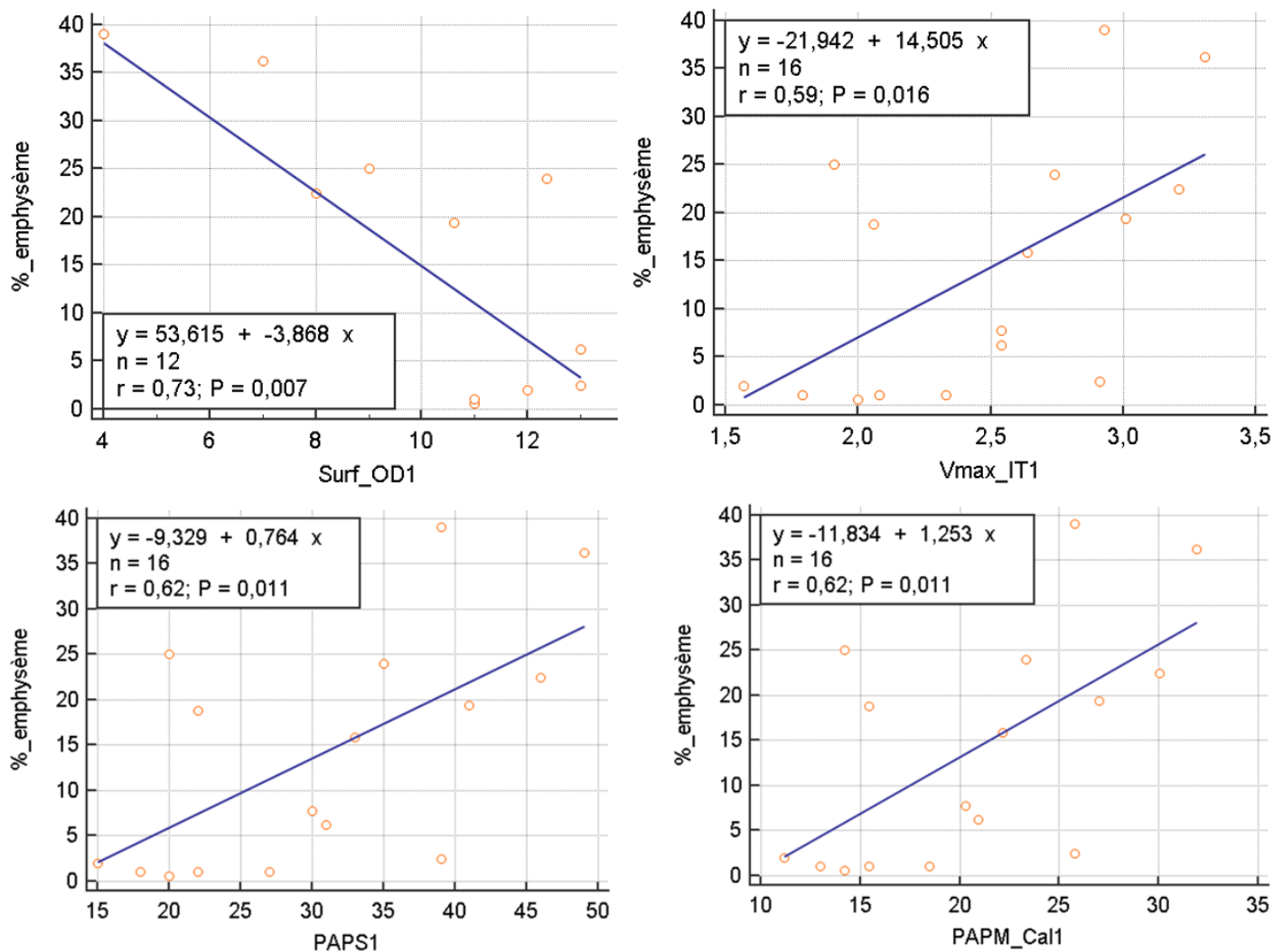
Selon les analyses réalisées en univariées, le pourcentage d'emphysème, approché au moyen du volume de basse atténuation scanographique (VBA), n'était pas corrélé au TAPSE ni à la fraction de raccourcissement de la surface ventriculaire droite (FRSVD) échocardiographique. L'index de Tei et la désynchronisation ventriculaire droite n'étaient pas non plus liés au pourcentage d'emphysème.

De même pour le cœur gauche, le pourcentage d'emphysème n'était pas corrélé au volume d'éjection systolique (VES) ni à l'intégrale temps-vitesse aortique (ITVAo). L'emphysème n'a donc probablement pas de répercussion sur la contractilité myocardique aussi bien droite que gauche.

En revanche, plus le patient était emphysémateux (VBA élevé), plus la surface de l'oreillette droite se trouvait réduite ( $p = 0,007$ ). Pour ce qui est de la surface télédiastolique ventriculaire droite (STDVD), elle n'était pas significativement plus petite dans notre étude ( $p = 0,061$ ) parmi les patients présentant un grand pourcentage d'emphysème (figure 10).

Plus le patient était emphysémateux (VBA élevé), plus la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide ( $V_{\max}$  de l'IT) augmentait ( $p = 0,019$ ) ainsi que la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) ( $p = 0,001$ ) (figure 10).

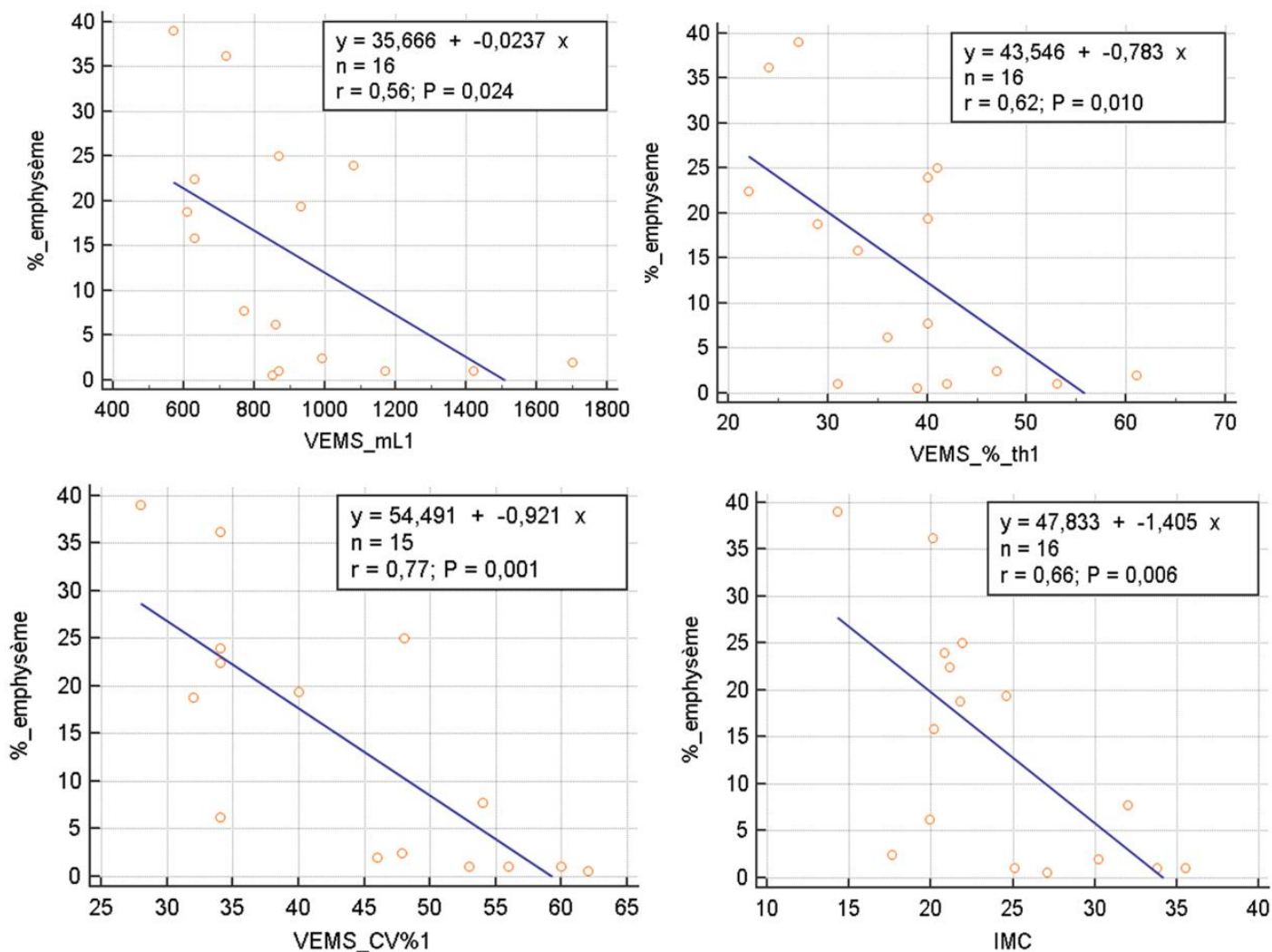
**Figure n°10 :** Pourcentage d'emphysème scanographique estimé par le volume de basse atténuation mis en relation avec la surface de l'oreillette droite (Surf OD, en mm<sup>2</sup>), la Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (Vmax IT, en m/sec), la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS, en mmHg) et la pression artérielle moyenne calculée (PAPM Cal, en mmHg) à l'inclusion, en analyses univariées



Les pressions de remplissages ventriculaires gauche (rapport E/Ea) n'étaient pas en revanche pas corrélées au pourcentage d'emphysème constaté au scanner.

Etonnement, la DLCO n'était pas corrélée à l'emphysème scanographique dans notre étude, possiblement du fait d'un manque de puissance, la DLCO n'ayant été réalisée à l'inclusion que pour 9 patients. Le VBA était en revanche corrélé à la diminution du VEMS ( $p = 0,010$ ) et de l'IMC ( $p = 0,006$ ) (figure 11).

**Figure n°11 : Pourcentage d'emphysème scanographique estimé par le volume de basse atténuation mis en relation avec le VEMS (en mL et en pourcentage de la théorique), le VEMS/CV et l'indice de masse corporelle (IMC), à l'inclusion, en analyse univariée.**

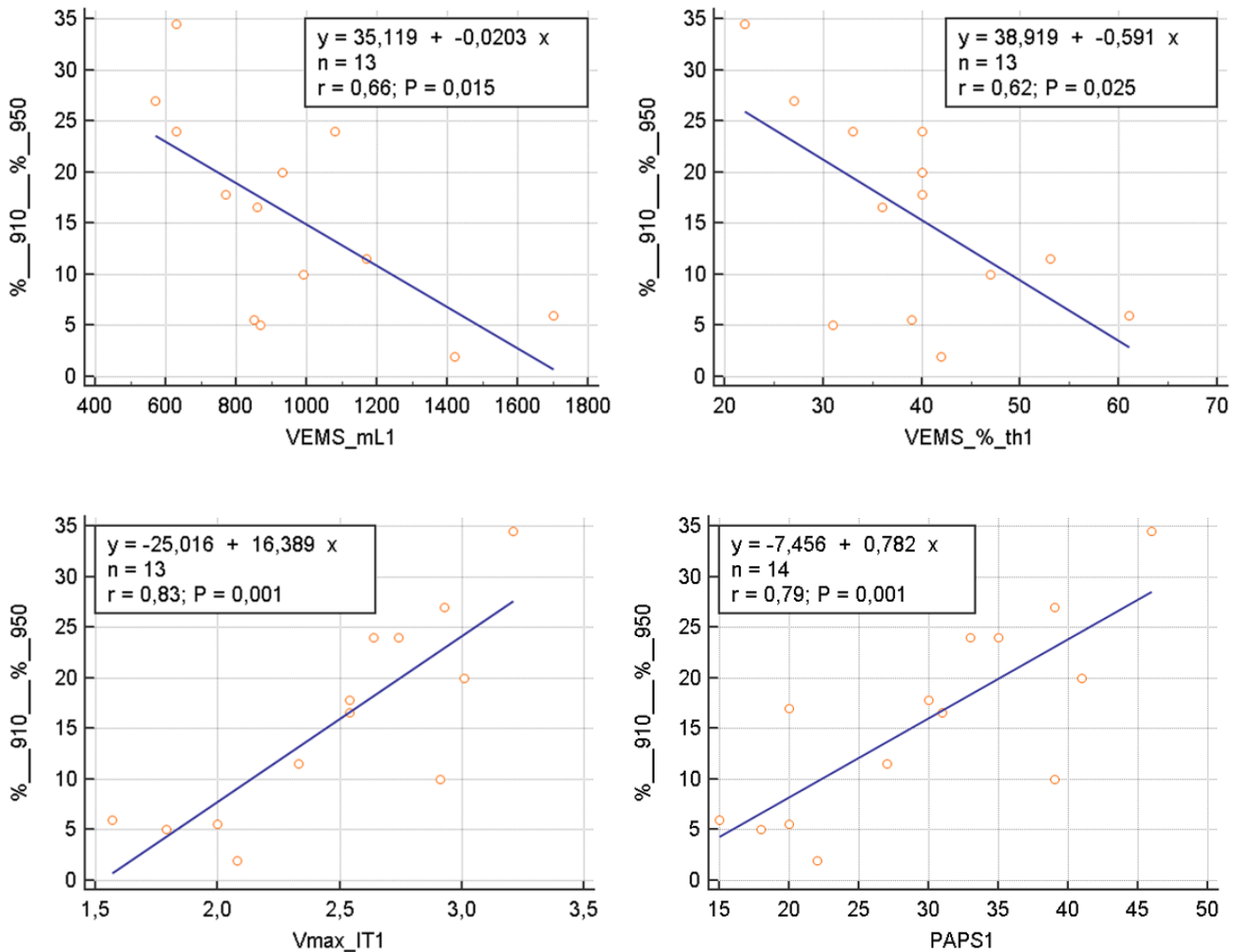


VEMS = volume maximal expiré en 1 seconde (en mL) ; CV = capacité vitale ; IMC = indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)

Pour ce qui est des zones d'hyperclartés non emphysémateuses (zones entre -910 et -950 UH), elles ne sont pas corrélées au volume résiduel pulmonaire (VR) ni à la surface de l'oreillette droite comme l'était l'emphysème. Elles sont le reflet de l'obstruction des petites voies aériennes distales et étaient dans notre étude corrélées au VEMS (en pourcentage de la théorique et en millilitres) ( $p = 0,015$ ). Elles étaient ici corrélées à l'augmentation de la PAPS ( $p = 0,001$ ) (figure 12).



**Figure n°12 : Zones d'hyperclartés non emphysemateuses (volume pulmonaire entre -950UH et -910UH) mis en relation avec le VEMS (en mL et en pourcentage de la théorique), la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (Vmax de l'IT, en m/sec) et la PAPS (en mmHg), à l'inclusion, en analyse univariée**



Quant à l'obstruction bronchique mesurée au scanner, au moyen du Wa%, ce dernier n'était ni corrélé au VEMS, au VEMS/CVF, à la PAPS, à la surface de l'oreillette droite ou même à l'élastance et à la contractilité ventriculaire droite.

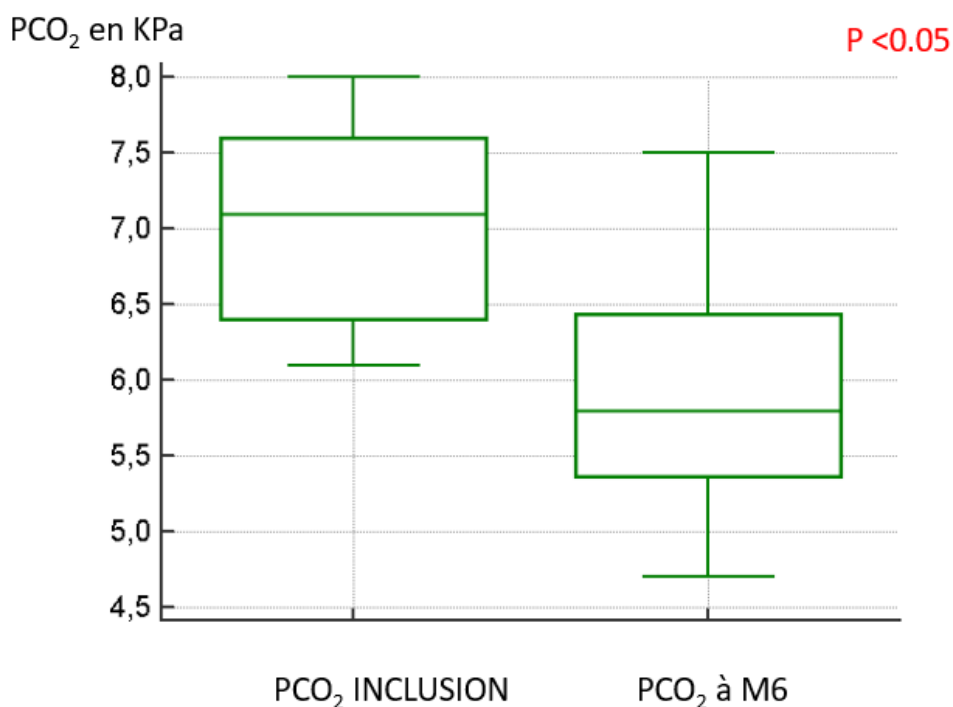
### 3.4.2 En analyse multivariée

En analyse multivariée, l'emphysème était associé de façon indépendante à la surface de l'oreillette droite ( $p = 0,0207$ ).

### 3.5 Evolution des variables échocardiographiques hémodynamiques à 6 mois

Nous avons évalué l'évolution hémodynamique, à 6 mois de l'exacerbation aiguë hypercapnique, chez des patients sous VNI au long cours ( $n = 10$ ) et sous OLD ( $n = 3$ ). Dans ce même intervalle de temps, on observait une réduction significative de la capnie ( $p < 0,05$ ) pour l'ensemble des patients (figure 14). De même, on notait une amélioration des EFR avec notamment le volume résiduel qui passait de 211% de la théorique en moyenne (4600mL) lors de l'inclusion à 183% (4300mL) à 6 mois ; le VEMS de 37% (918mL) à 44% (1990mL) à 6 mois. La PaO<sub>2</sub> en air ambiant moyenne réalisée à 6 mois à l'état stable était de 9kPa.

**Figure n° 14 : réduction significative de la PaCO<sub>2</sub> à 6 mois en comparaison à la PaCO<sub>2</sub> d'inclusion (n = 13)**



PaCO<sub>2</sub> = pression artérielle partielle en dioxyde de carbone (en kPa)

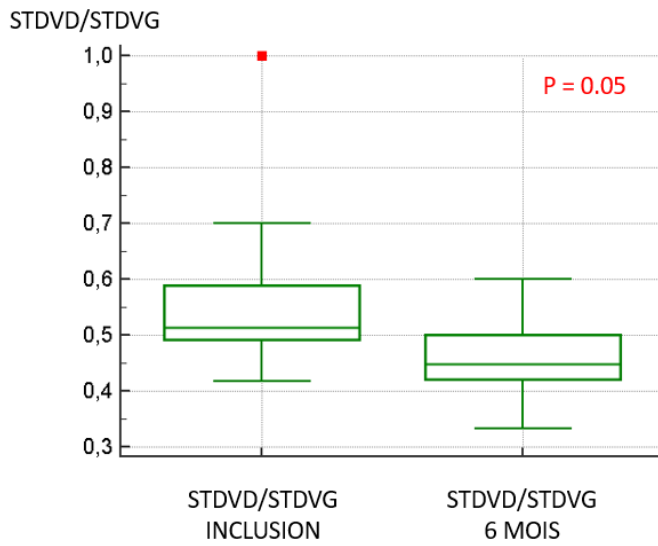
On notait une amélioration significative du remodelage du ventricule droit lors de l'échocardiographie réalisée à 6 mois, avec un rapport STDVD/STDVG qui s'était normalisé pour tous les patients ( $p = 0,05$ ) (figure 15). D'autre part, la surface de l'oreillette gauche augmentait significativement à M6 ( $p = 0,02$ ) (figure 16). Les autres paramètres hémodynamiques n'étaient pas modifiés de façon significative à 6 mois (tableau 5).

**Tableau n°5 : Evolution des variables hémodynamiques échocardiographiques à 6mois**

	<b>M0 (n = 18)</b>	<b>M6 (n = 13)</b>	<b>P value</b>
	Moyenne ± écart type	Moyenne ± écart type	
<b>- Cœur gauche</b>			
FEVG (%)	62 ± 8	62 ± 8	1
ITVAo	24 ± 7,5	22 ± 3	0,57
E	63 ± 18	64 ± 18	0,57
E/A	0,76 ± 0,11	0,855 ± 0,19	0,13
E/Ea	6,7 ± 2	7,5 ± 3	0,193
Surface oreillette gauche	9 ± 3,7	11 ± 4	0,02
<b>- Cœur droit</b>			
TAPSE	20 ± 2	21,5 ± 2	0,32
Onde S tricuspide	11 ± 2,8	11 ± 2	0,84
Vmax de l'IT (m/sec)	2,46 ± 0,5	2,45 ± 0,32	0,52
PAPS (mmHg)	30 ± 10	27 ± 7	0,216
Surface oreillette droite	10 ± 3	8,5 ± 2	0,695
STDVD/ STDVG	0,58 ± 0,16	0,46 ± 0,06	0,5
<b>- Gazométrie artérielle</b>			
pH	7,42 ± 0,04	7,41 ± 0,04	0,57
PaCO <sub>2</sub>	7 ± 0,7	6 ± 1	0,005

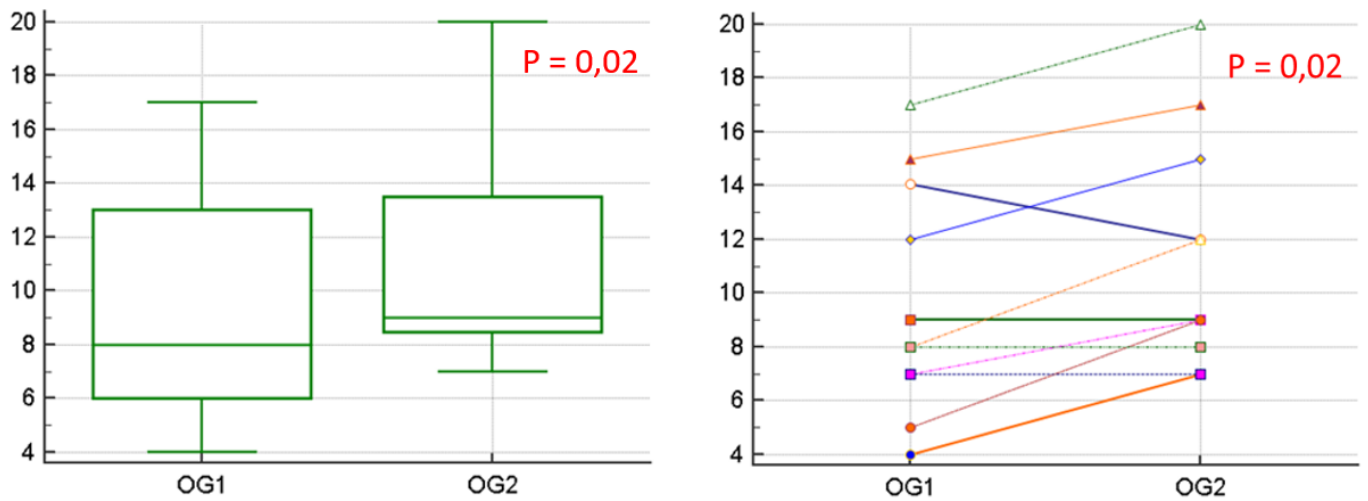
TAPSE = *Tricuspid annular plane systolic excursion* ; STDVD = surface télédiastolique ventriculaire droite ; STDVG = surface télédiastolique ventriculaire gauche ; VES = volume d'éjection systolique ; PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique ; V max de l'IT = vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide

**Figure n° 15 : amélioration significative du remodelage du ventricule droit à 6 mois.**



STDVD = surface télédiastolique ventriculaire droite ; STDVG = surface télédiastolique ventriculaire gauche

**Figure n° 16 : majoration significative de la surface de l'oreillette gauche (OG) à 6 mois**



#### **4. DISCUSSION**

Dans notre étude, qui incluait des patients atteints de BPCO après un épisode d'IRAH qui avait nécessité une VNI, nous avons mis en évidence que la prévalence du cœur pulmonaire aigu était de 27%, tel que défini par une augmentation significative des cavités cardiaques droites.

Au décours de ces épisodes de détresse respiratoire aiguë, la fonction systolique ventriculaire droite était en moyenne altérée d'après l'index de Tei et la fraction de raccourcissement de surface ventriculaire droite. Nous avons également observé une altération de la contractilité segmentaire et une désynchronisation ventriculaire droite dans notre population.

La présentation hémodynamique initiale, mesurée en échocardiographie, était associée au phénotype de BPCO et aux altérations scanographiques des patients. Les patients emphysémateux avaient une réduction significative du gradient de pression veineuse ainsi que de la taille de l'oreillette droite, indice de précharge ventriculaire droite. Chez les patients présentant une hyperclarté qualifiée de non emphysémateuse, nous n'avons pas retrouvé de relation avec la surface de l'oreillette droite. Cependant, ces hyperclartés non emphysémateuses étaient associées à la PAPS, indice de post charge ventriculaire droite.

Au cours du suivi échocardiographique nous avons essentiellement observé une amélioration du remodelage ventriculaire droit avec réduction de la taille ventriculaire droite, en parallèle d'une amélioration de la capnie.

##### **4.1 Population**

Dans cette pathologie hétérogène qu'est la BPCO, les inclusions avaient été faites de sorte que la population étudiée soit la plus homogène possible. Chaque patient bénéficiait d'une polygraphie ventilatoire nocturne afin de ne pas inclure les patients apnéiques. Ces polygraphies avaient été réalisées une fois le patient stabilisé et sevré de la VNI, mais dans ce contexte post aigu les apnées étaient probablement surestimées dans l'ensemble et les patients exclus par excès. Tous les patients

ayant eu un évènement coronarien dans l'année étaient exclus de même que les patients insuffisants cardiaques connus, ce qui excluait possiblement les patients BPCO les plus graves et expliquerait la relative normalité des échocardiographies.

L'observance de la VNI était satisfaisante dans l'ensemble, avec une utilisation moyenne de 6h/nuit, sachant qu'une utilisation cliniquement pertinente est de 4h par nuit si on se base sur les guidelines de 2015 du *groupe d'assistance ventilatoire* (25), ce qui était le cas pour l'ensemble des patients. Selon une méta-analyse publiée en 2014 les 3 éléments prédisant une amélioration de la capnie étaient : une pression inspiratoire positive supérieure à 13mmHg, une adhérence au traitement de plus de 5h par jour et une PaCO<sub>2</sub> initiale de plus de 7,3kPa (30). Dans notre étude, la capnie initiale à l'inclusion était de 7kPa ± 0,3 puis la pression inspiratoire positive était en moyenne réglée à 19mmHg, donc au-delà du seuil préconisé. Parmi les objectifs cibles afin de régler au mieux la ventilation, un objectif de PaCO<sub>2</sub> n'avait pas été établi ici, or, dans l'étude de Thomas Köhlein (26), cité précédemment, un objectif de diminution de 20% de la PaCO<sub>2</sub> ou sa baisse en dessous de 6,5kPa avait permis un bénéfice sur la mortalité à 1an des patients BPCO sévère, probablement du fait de l'augmentation des pressions inspiratoires positives utilisées pour atteindre cet objectif (PIP moyenne à 16mmHg et fréquence respiratoire de sécurité à 16/min).

## **4.2 Echocardiographie**

Nos résultats étaient pour la plupart en accord avec la littérature sur le sujet. En effet, les patients emphysémateux présentent une diminution de leurs cavités cardiaques droites d'ordre mécanique. L'hyperinflation, par compression extrinsèque va exercer un frein au retour veineux. On retrouvait une diminution de la surface de l'oreillette droite corrélée, en analyse multivariée, à l'emphysème scanographique. Cependant, pas de corrélation avec le VTDVD dans notre étude. L'emphysème n'était pas associé à une altération de la fonction contractile myocardique ventriculaires droite et gauche. Cependant, certaines études retrouvent une diminution du VES et du débit cardiaque (9), ce qui n'a pas été mis en évidence ici.

Comme développé plus haut, certains articles décrivent une dysfonction diastolique ventriculaire gauche infraclinique précoce au cours de la BPCO (13) et d'autres remarquent au contraire des pressions de remplissages basses chez les patients distendu. Dans notre étude, les pressions de remplissages ont été évaluées par le rapport E/Ea. Ces dernières n'étaient pas augmentées et aucune corrélation n'a été retrouvée avec l'emphysème scanographique. Nous n'avons pas analysé le temps de relaxation isovolumique ni le temps de décélération de l'onde E qui auraient pu nous fournir des informations plus précises sur les pressions de remplissages ventriculaires gauche.

### **4.3 Analyse scanographique**

#### *4.3.1 l'emphysème*

La quantification de l'emphysème, du volume d'air trappé et de l'épaisseur des parois bronchiques au scanner thoracique permet de mieux caractériser la BPCO et son phénotype (31).

Le pourcentage d'emphysème a été estimé à partir du pourcentage de parenchyme présentant une densité Hounsfield (HU) inférieure à 950 rapporté à l'ensemble du parenchyme pulmonaire. En effet, c'est le seuil communément utilisé pour quantifier l'emphysème (32). Le parenchyme pulmonaire normal a une atténuation de -850 HU alors que les plages d'emphysèmes se situent autour de -1000 HU. Le seuil de -950UH a été choisi de manière arbitraire et validé par de nombreuses études démontrant sa corrélation avec d'autres paramètres fonctionnels respiratoires. Il définit le volume de basse atténuation (VBA) qui est une approximation du volume d'emphysème. Ce pourcentage peut être sous-estimé lorsque le scanner n'est pas bien réalisé en inspiration, avec un volume pulmonaire proche de sa capacité pulmonaire totale. La densité pulmonaire globale est augmentée lorsque le scanner est réalisé avec injection et donc le volume de basse atténuation se retrouve également sous-estimé. De plus, lorsque les scanners thoraciques sont injectés l'inspiration n'est pas maximale et on a donc une modification des volumes qui là aussi contribue à la sous-estimation de l'emphysème. Il est de façon intéressante sous-estimé chez le sujet tabagique actif en comparaison avec le patient

sevré, du fait de l'inflammation du tissu pulmonaire qui lui donne alors une plus forte densité. On observe alors une extension rapide apparente de l'emphysème au scanner lorsque le patient arrête le tabac. Et enfin les scanners thoraciques en coupes fines permettent de moins sous-estimer l'étendue de l'emphysème alors que les low dose le surestime. L'algorithme de reconstruction joue lui aussi bien entendu un rôle.

Nous avons choisi la méthode quantitative car la concordance entre la méthode d'évaluation visuelle de l'emphysème et celle obtenue de façon quantitative est modérée à faible selon les études. En effet, lors de l'évaluation visuelle le radiologue a tendance à sous-estimer le pourcentage d'emphysème lorsque celui-ci est faible et à le surestimer lorsque l'emphysème est important et ce d'autant plus lorsqu'il y a une suspicion de cancer.

Des études ont pu montrer qu'il existe une corrélation entre l'étendue de l'emphysème et le stade GOLD du patient BPCO, bien que différents pourcentages d'emphysème puissent se retrouver à tous les stades de BPCO. Dans l'étude de Pescarolo *et al* (16), le cutoff de 31,5% permettait de distinguer les patients atteints d'une BPCO GOLD 3 ou plus. Ce pourcentage d'emphysème, ainsi calculé en inspiration, est associé au VEMS, au rapport VEMS/CVF, au volume résiduel et à la DLCO d'après l'étude de Nguyen Van Tho (33). On retrouvait dans notre étude, en effet, une corrélation significative entre l'emphysème estimé au moyen de cette méthode et le VEMS, le VEMS/CV et le volume résiduel, en revanche, pas de significativité pour la DLCO pour laquelle nous avons probablement un effectif trop petit. Dans cette même étude, le pourcentage d'emphysème au scanner est corrélé inversement à l'IMC, comme c'était le cas dans notre étude, et positivement à la dyspnée mais aussi à l'ostéoporose, la rigidité artérielle, le cancer pulmonaire et la mortalité des patients BPCO.

Les scanners ont été réalisés parfois dans les mois avant l'exacerbation comme dans les mois après, sans distinction. Or, une étude réalisée chez 60 patients BPCO suivit pendant 2ans a pu démontrer que l'augmentation annuelle de l'emphysème mesuré au scanner était plus importante chez les patients exacerbateurs fréquents alors qu'aucune différence en terme de diminution du VEMS



n'était constatée entre les deux groupes (34). L'extension de l'emphysème permettrait par ailleurs d'identifier les fumeurs à risque de développer un trouble ventilatoire obstructif.

Les scanners ayant été réalisés dans le cadre du suivi habituel des patients, nous n'avons pas de scanner thoracique en expiration. Or, c'est sur les scanners réalisés en expiration que se détecte le plus facilement les maladies obstructives des petites voies aériennes distales. Chez le sujet sain, la densité parenchymateuse va augmenter de façon homogène à l'expiration alors que lorsque de l'air est trappé la densité de la zone de poumon en amont reste basse. Ce volume trappé peut être obtenu en considérant les plages de parenchymes avec une densité inférieure à - 850 UH sur des scanners en expiration forcée (au volume résiduel pulmonaire). Cette densité étant celle d'un parenchyme pulmonaire normal en inspiration. Cette méthode montre une excellente corrélation avec le rapport VEMS/CVF et le VEMS dans l'étude de David A Lynch (35). La distinction avec les plages d'emphysème n'est cependant pas évidente d'autant plus qu'un scanner en expiration est difficile à réaliser de façon satisfaisante chez le patient BPCO. Dans un scanner en expiration ce pourcentage de zones de faible densité est donc le reflet à la fois de l'emphysème et de l'air trappé et est ainsi encore mieux corrélé selon certains auteurs aux troubles ventilatoires obstructifs constatés aux EFR et notamment au rapport VR/CPT (36). Nous avons tout de même pu analyser sur nos scanners en inspiration, les zones de densité parenchymateuse comprise entre -910 et -950 correspondantes à des zones qualifiées d'hyperclartées non emphysemateuse. Ces zones sont le reflet de l'atteinte des petites voies aériennes et est corrélé aux zones de trappages retrouvées sur les scanners en expiration. Elles étaient associées au VEMS dans notre étude. Nous aurions pu regarder sa corrélation avec le DEM25 (débit expiratoire maximal à 25% de la capacité vitale) qui est un indicateur sensible de limitation des débit aériens distaux.

Nous nous sommes basés sur la classification de la *Fleischner Society* (annexe n°10) afin de définir au mieux l'emphysème. Il est alors qualifié de minime, modéré, sévère, confluent ou destructif avancé. Nous ne décrivons pas d'emphysème pan lobulaire dans notre étude, en effet, on ne parle plus d'emphysème pan lobulaire sans avoir la confirmation d'un déficit en alpha 1 antitrypsine, mais

d'emphysème « destructif avancé ». Lorsque le volume de basse atténuation est supérieur à 5% chez un patient BPCO connu, le patient est qualifié d'emphysémateux, ce qui ne l'empêche pas bien entendu d'avoir également un phénotype obstructif associé.

#### 4.3.2 *l'obstruction bronchique*

Chez le patient atteint de BPCO, on assiste à une infiltration des parois bronchiques par des cellules de l'inflammation et un remodelage bronchique modifiant l'épaisseur mais aussi la densité de leurs voies aériennes. Afin d'appréhender le phénotype obstructif on peut étudier de façon quantitative au scanner thoracique le diamètre d'une bronche sous segmentaire, de sa lumière bronchique et mesurer l'épaisseur de sa paroi. Cette évaluation permet d'estimer le remodelage bronchique qui a lieu au niveau des petites voies aériennes distales, lieu de l'obstruction bronchique. Il a en effet été démontré qu'il y a une corrélation entre l'épaisseur des parois des petites voies aériennes mesurée en histologie et l'épaisseur des plus grosses voies aériennes mesurée au scanner (37).

L'arbre bronchique est reconstitué automatiquement par un logiciel et les contours internes et externes des parois bronchiques également. Il n'y a pour le moment pas de consensus sur la bronche à analyser. Certains n'évaluent que la bronche segmentaire apicale du lobe supérieur droit car elle serait corrélée aux dimensions des bronches basales droites et présentent l'avantage d'être perpendiculaires au plan de coupe axiale. C'est la méthode que nous avons choisie car la plus facile à réaliser et compatible avec notre logiciel mais nous n'avons trouvé aucune corrélation y compris avec le VEMS qui pourtant est, on le sait par définition, lié à l'obstruction bronchique. Certains auteurs ont analysé les bronches de la 3<sup>ème</sup> à la 6<sup>ème</sup> génération et se sont aperçus que l'association avec le phénotype obstructif était plus forte pour l'épaisseur des bronches plus distales, raison pour laquelle certaines métaanalyses ne se sont intéressés qu'aux mesures d'épaisseur bronchique réalisées après la 5<sup>ème</sup> génération et ont en effet trouvé une corrélation avec le VEMS (38). Certains préconisent de mesurer plusieurs bronches dans chaque lobe et d'en tirer une moyenne mais cette méthode pose

le problème de l'hétérogénéité des dimensions de ces bronches selon leurs générations. Ainsi, afin d'uniformiser les mesures il est finalement intéressant de se baser sur une bronche hypothétique avec une lumière bronchique de périmètre 10mm. L'épaisseur de paroi de cette dernière est alors déduite à partir de plusieurs mesures réalisées au niveau des 3èmes et 4èmes segmentaires au moyen d'une équation de régression linéaire (Pi10). On la nomme WAPi10. Cet index est bien corrélé lui aussi aux symptômes du patient ainsi que sa fonction pulmonaire (33). Une étude a pu montrer qu'il n'y avait pas d'influence du radiologue ni de la bronchodilatation préalable lors de la mesure de l'épaisseur des bronches de 3<sup>ème</sup> génération ou de leur pourcentage d'épaisseur de paroi ni lors du calcul de WAPi10 chez les patients atteints de BPCO. Ces mesures étaient significativement différentes chez les patients atteints de BPCO comparativement aux patients sains (39). Le WAPi10 est corrélé de façon indépendante aux symptômes à type de dyspnée, toux et wheezing chez les patients BPCO ainsi qu'au VEMS et au risque d'exacerbation. L'intérêt du WAPi10 est qu'il se calcule de façon automatique et à partir des 3èmes ou 4èmes générations ce qui est intéressant lorsque leurs mesures s'avèrent difficile. Il faut cependant mesurer au moins 12 épaisseurs bronchiques pour obtenir un WAPi10 avec 10% d'erreur. Les bronches sont plus épaisses chez les hommes, les personnes âgées et les patients tabagiques. La lumière bronchique mesurée en expiration était corrélée de façon plus proche au VEMS de même que la variation de la surface intra luminale entre l'inspiration et l'expiration dans les bronches distales (40).

Un élargissement de l'artère pulmonaire était parfois constaté, argument parmi d'autre pour une hypertension artérielle pulmonaire (peu spécifique) mais également reconnu récemment comme facteur de risque indépendant d'exacerbation.

Par ailleurs, certains de nos patients présentaient des bronchectasies associées. En effet les 2 pathologies sont loin d'être incompatibles et des bronchectasies peuvent être retrouvées chez 27 à 58% des patients BPCO. Leur présence est associée à des obstructions plus sévères et à davantage d'hospitalisation pour exacerbation.

#### 4.4 Limites de l'étude

Un grand nombre de patients n'ont pas été inclus faute d'échographie cardiaque réalisée à leur inclusion. Certaines échocardiographies ont par ailleurs été perdues à la suite d'un problème d'ordre technique. D'autre part, certains patients BPCO sont très peu échogènes et ce d'autant plus qu'il existe un emphysème important. Aucun patient n'a été exclu à ce titre, mais certaines mesures n'ont pu être réalisées dans certains cas, notamment les mesures de *strain* à 6 mois.

En raison de l'effectif trop faible dans le groupe OLD, nous n'avons pas pu faire de comparaison entre les deux groupes, notamment en termes d'évolution hémodynamique à 6 mois comme prévu initialement et les analyses ont donc été effectuées sur l'ensemble des patients inclus sans distinction de groupe.

En conclusion, dans une population de patients atteints de BPCO grave post IRAH ayant nécessité une VNI, le profil cardiaque des patients en post aigu immédiat et l'évolution est dépendante du phénotype de BPCO. L'existence d'un emphysème ou d'une obstruction bronchique va conditionner la sévérité de l'atteinte cardiaque droite. Le profil emphysémateux s'accompagne d'avantage d'altération du gradient de pression de retour veineux, de la précharge cardiaque droite et des pressions pulmonaires. L'amélioration de l'hématose et notamment de la capnie semble s'accompagner d'une amélioration du remodelage des cavités cardiaques droites.

Ces conclusions préliminaires seront consolidées par l'analyse de l'ensemble des données de l'étude NIVOLD et la comparaison des bras de randomisation VNI  $\pm$  OLD versus OLD seule.

# Annexes

## Annexe 1 : stades de sévérité BPCO – classification GOLD - HAS 2014

### Prise en charge thérapeutique\* selon la sévérité de la BPCO

<b>STADE I</b> <b>LÉGER</b> VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	<b>STADE II</b> <b>MODÉRÉ</b> VEMS/CV < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	<b>STADE III</b> <b>SÉVÈRE</b> VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	<b>STADE IV</b> <b>TRÈS SÉVÈRE</b> VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique
<b>Traitement systématique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt du tabac : évaluation du statut tabagique, des freins et de la motivation, à renouveler régulièrement, médicaments recommandés†, thérapies cognitivo-comportementales</li> <li>Prévention d'une exposition respiratoire aux polluants</li> <li>Vaccination antigrippale tous les ans ‡ Chez les patients insuffisants respiratoires chroniques, vaccination antipneumococcique tous les 5 ans</li> <li>Information/éducation thérapeutique du patient (ETP)</li> </ul>			
<b>Traitement selon les symptômes</b>			
Bronchodilatateur de courte durée d'action (CA) si besoin : β-2 agoniste CA ou anticholinergique CA			
Bronchodilatateur de longue durée d'action (LA) § : β-2 agoniste LA ou anticholinergique LA <u>Réhabilitation respiratoire</u>			
Glucocorticostéroïdes inhalés sous forme d'association fixe si exacerbations répétées et symptômes significatifs			
Oxygénothérapie de longue durée si IRC			

\* : hors exacerbations/décompensations, † : médicaments recommandés : substituts nicotiniques en 1<sup>re</sup> intention, varénicline en 2<sup>e</sup> intention, ‡ : remboursé par la Sécurité sociale chez les patients BPCO, § : si la réponse n'est pas satisfaisante, il est préférable de changer de classe plutôt que d'augmenter les doses.

NB : POUR LES FORMES INHALÉES, IL CONVIENT DE S'ASSURER À CHAQUE CONSULTATION QUE LA TECHNIQUE D'INHALATION EST CORRECTE.

## Annexe 2 : score BODE - HAS 2014

		0	1	2	3
B	<u>IMC (KG/M<sup>2</sup>)</u>	> 21	≤ 21		
O	VEMS (% de la valeur théorique)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	MMRC (0-4)	0-1	2	3	4
E	<u>DISTANCE PARCOURUE LORS DU TEST DE MARCHÉ de 6 minutes (m)</u>	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

B : BODY MASS INDEX, O : AIRFLOW OBSTRUCTION, D : FUNCTIONAL DYSPNOEA, E : EXERCISE CAPACITY  
 POUR OBTENIR LE SCORE BODE, AJOUTER LES NOTES OBTENUES POUR CHAQUE ITEM.

Score BODE	0 à 2	3 et 4	5 et 6	7 à 10
<u>MORTALITÉ À 4 ANS</u>	15 %	30 %	40 %	80 %

**Annexe °3:** Xu Y et al. *Hyperinflated lungs compress the heart during expiration in COPD patients : a new finding on dynamic-ventilation computed tomography.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017

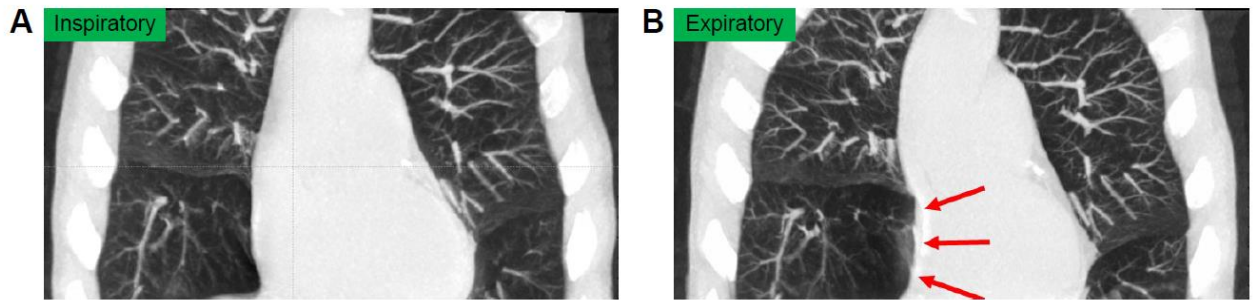


Figure 2 A 70-year-old male with COPD underwent dynamic-ventilation CT to evaluate central airway abnormalities.

**Annexe n° 4 :** Extrait de *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* 2015 ESC/ERS. Groupe 2 : pathologies du cœur gauche ; groupe 3 : pathologies pulmonaires chroniques

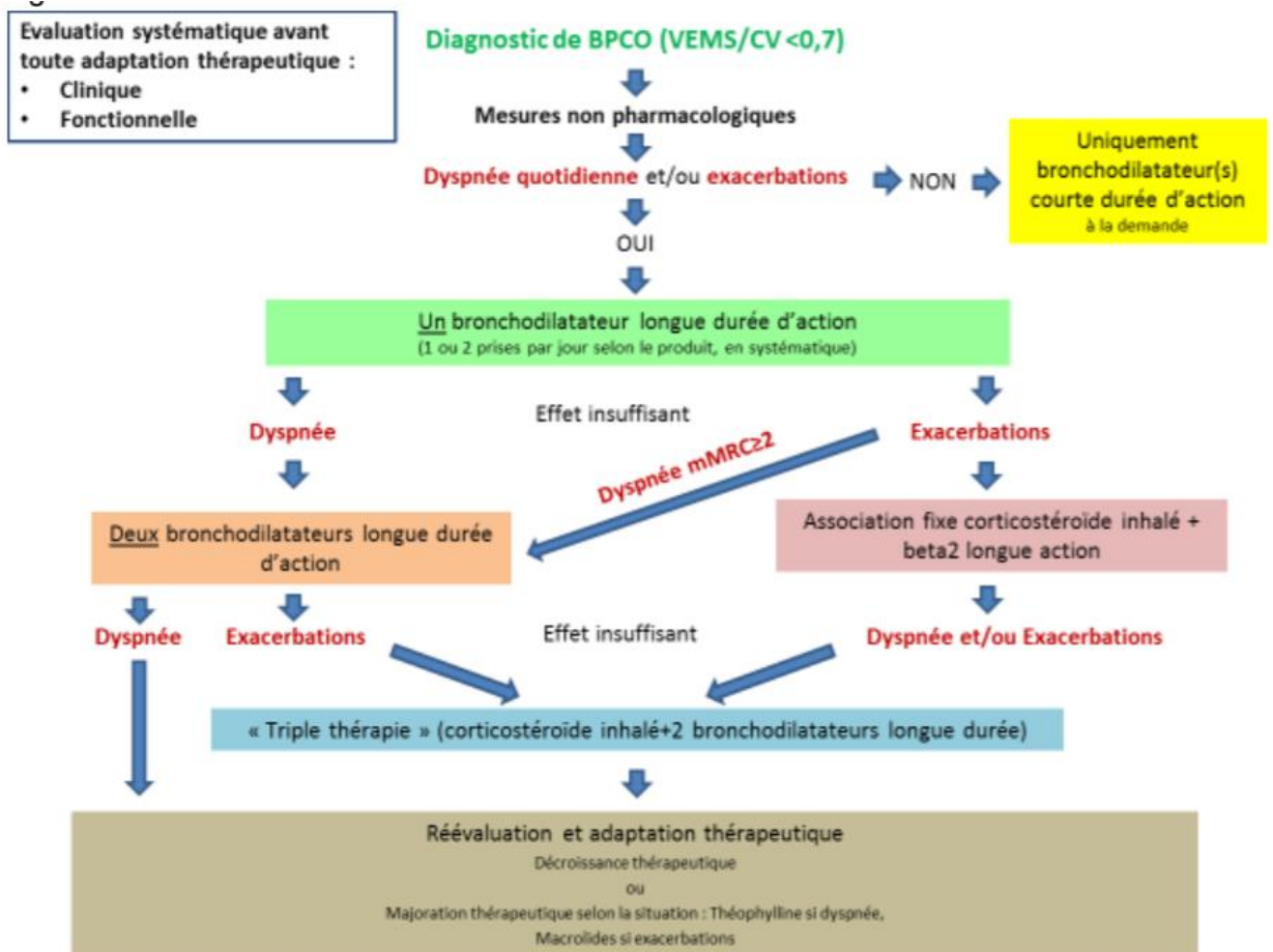
## 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
- 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease
- 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
- 2.5 Other

## 3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

**Annexe n°5 : proposition de stratégie thérapeutique émanant de la SPLF. Zysman *et al.* Rev Mal Respir 2016.**



**Annexe n° 6 : Brochard L et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 29 nov 1990**

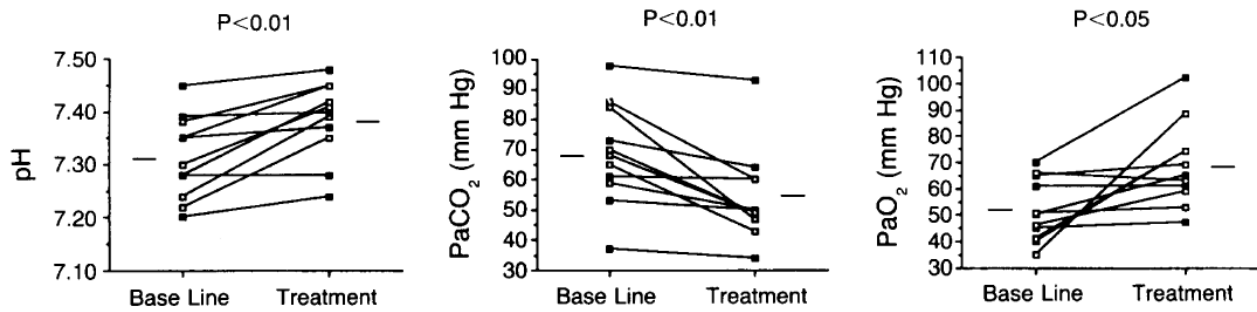


Figure 2. Values for Arterial pH, Partial Pressure of Carbon Dioxide (PaCO<sub>2</sub>), and Partial Pressure of Oxygen (PaO<sub>2</sub>) in 11 Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, at Base Line and after 45 Minutes of Treatment with Inspiratory Positive Airway Pressure at either 12 (■) or 20 (□) cm of Water.

Bars represent means. Note that the decrease in PaCO<sub>2</sub> and the increase in pH were more marked with the pressure at 20 cm of water than at 12 cm of water.

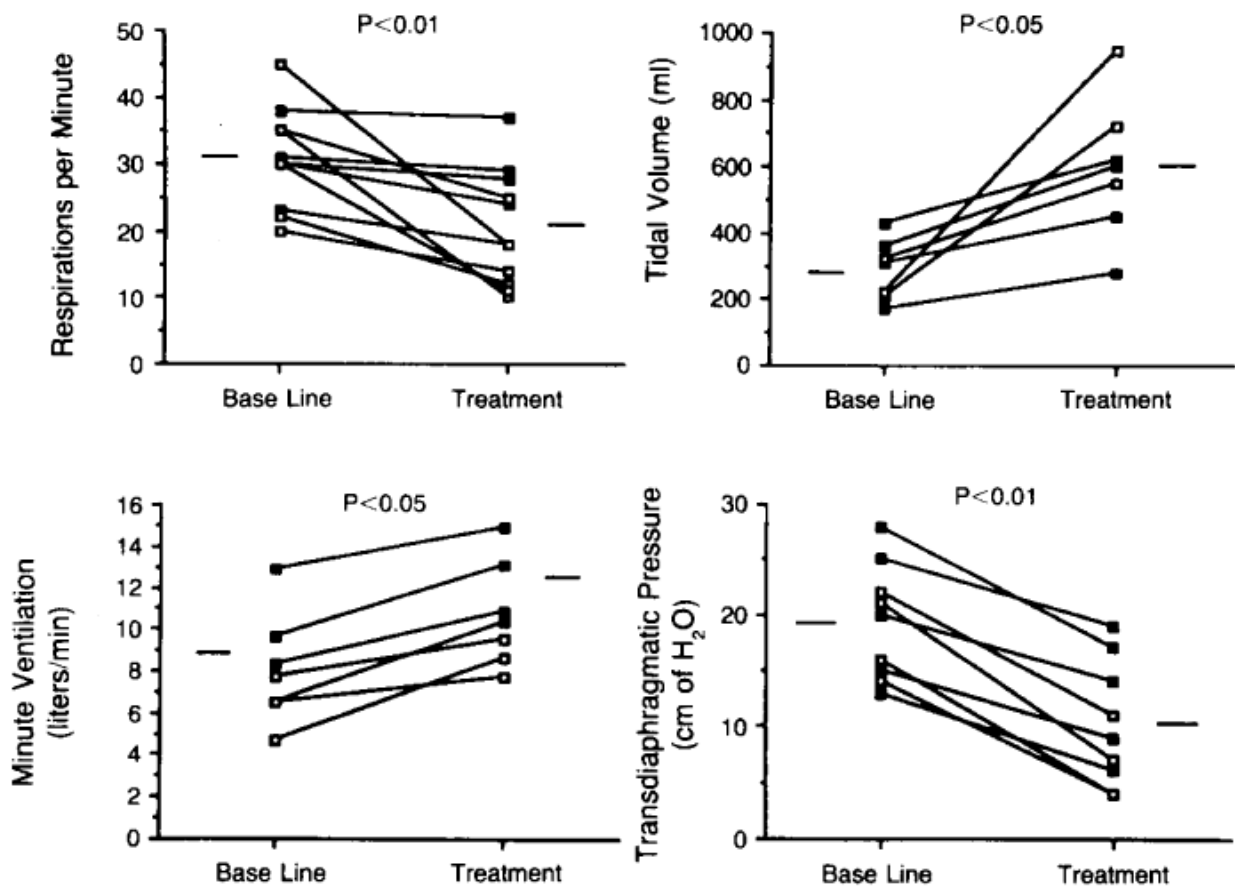
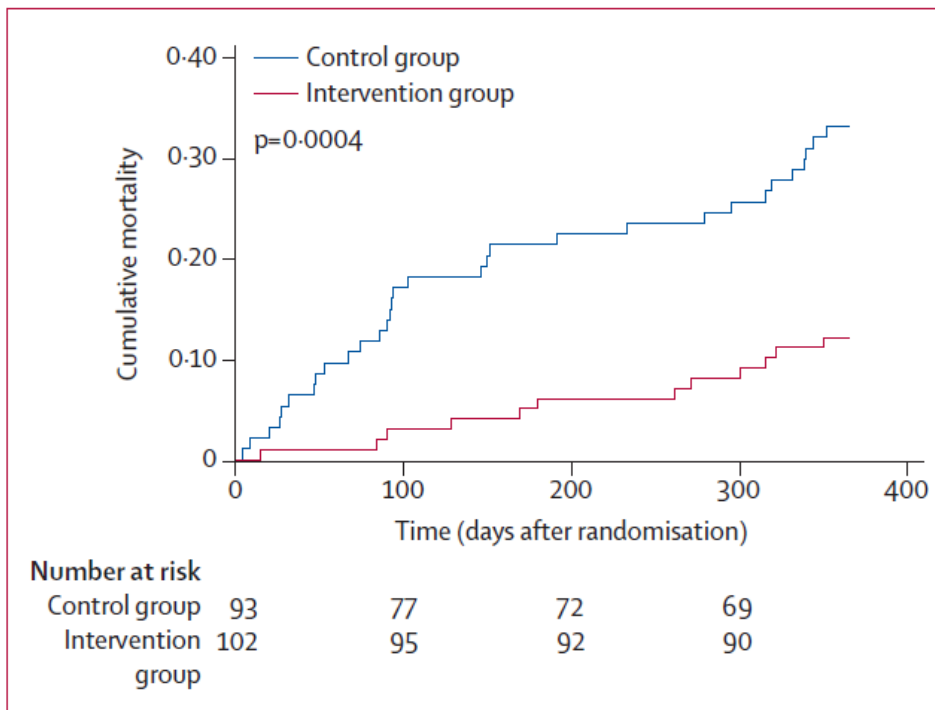


Figure 3. Values for Respiratory Rate, Tidal Volume, Minute Ventilation, and Transdiaphragmatic Pressure in 11 Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, at Base Line and after 45 Minutes of Treatment with Inspiratory Positive Airway Pressure at either 12 (■) or 20 (□) cm of Water.

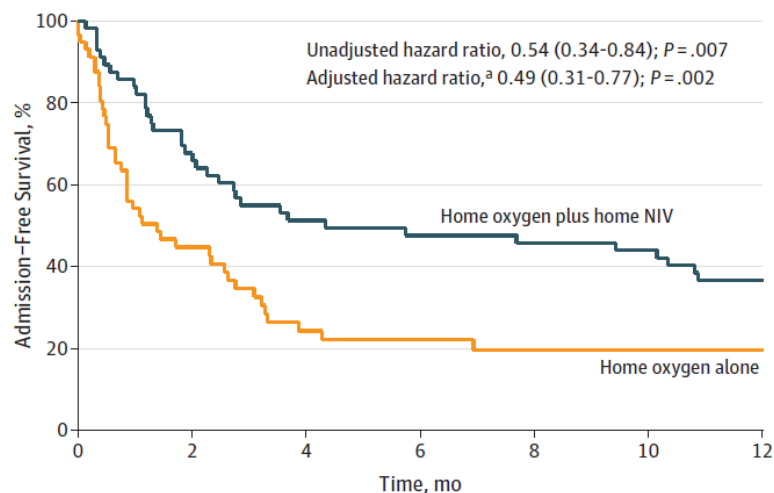


**Annexe n° 7 : Köhnlein T. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease. Sept 2014**



**Figure 2:** Kaplan-Meier estimate of cumulative all-cause mortality during the first year after randomisation (primary outcome)  
The p value results from a log-rank test of the between-group difference.

**Annexe n° 8 : Murphy PB, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. JAMA. 6 juin 2017**



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
Home oxygen plus home NIV	57	37	28	26	25	24	16
Home oxygen alone	59	23	11	10	8	8	6

# Annexe n° 9 : Triptyque de l'étude NIVOLD

## NIVOLD

Bénéfices de la ventilation non invasive à domicile au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique chez les patients BPCO

**Étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique.**

### Procédure d'inclusion randomisation :

- ✓ Valider les critères d'inclusion et de non-inclusion
- ✓ Lire, parapher et signer la note d'information (1<sup>ère</sup> pochette du CRF)
- ✓ Compléter le fax d'inclusion-randomisation
- ✓ Transmettre le fax au : **02 59 02 90 71**, lors des jours et heures ouvrables :  
**Du lundi au vendredi de 8h30 à 16h et le mercredi de 8h30 à 11h**
- ✓ Réception du n° de randomisation et du bras de randomisation.

### Procédure de mise en place de la VNI

	N	J	N	J	N	J	N	J	N
	0	1	1	2	2	3	3	4	4
Présentation du matériel	x								
Habitude à la VNI	x	x		x		x		x	
Polygraphie ventilatoire	x								
AA	AA								
oxygénémie			x		x		x		x
Capnométrie trans-cutanée	x		x		x		x		x
AA	AA								
GDS au réveil			x		x		x		x
			VNI		VNI		VNI		VNI

### Critères d'efficacité de la ventilation

1. SaO<sub>2</sub> < 90% pdt – 10% de la durée de la ventilation
2. Ventilation min stable pdt – 75 % tps ventilation
3. Fuites significatives < 25 % tps enregistrement
4. Tendance à la ↓ ou à la stabilité PCO<sub>2tc</sub> au cours de la nuit :

### Centres participant :

- CHU de Rouen N°01
- CHU d'Amiens N°02
- CHU de Dieppe N°04
- CHU d'Elbeuf N°05
- CHU du Havre N°06

### Investigateur Principal :

**Dr Bouchra LAMIA**  
Service de Pneumologie et Unité de Soins Intensifs Respiratoires du Pr Muir  
Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire EA 3830  
Hôpital de Bois-Guillaume- CHU de Rouen  
76031 Rouen Cedex  
Tél : + 33 2 32 88 90 84 - Fax : + 32 2 32 88 91 18  
E-mail: [bouchra.lamia@chu-rouen.fr](mailto:bouchra.lamia@chu-rouen.fr)

### Promoteur de l'étude :

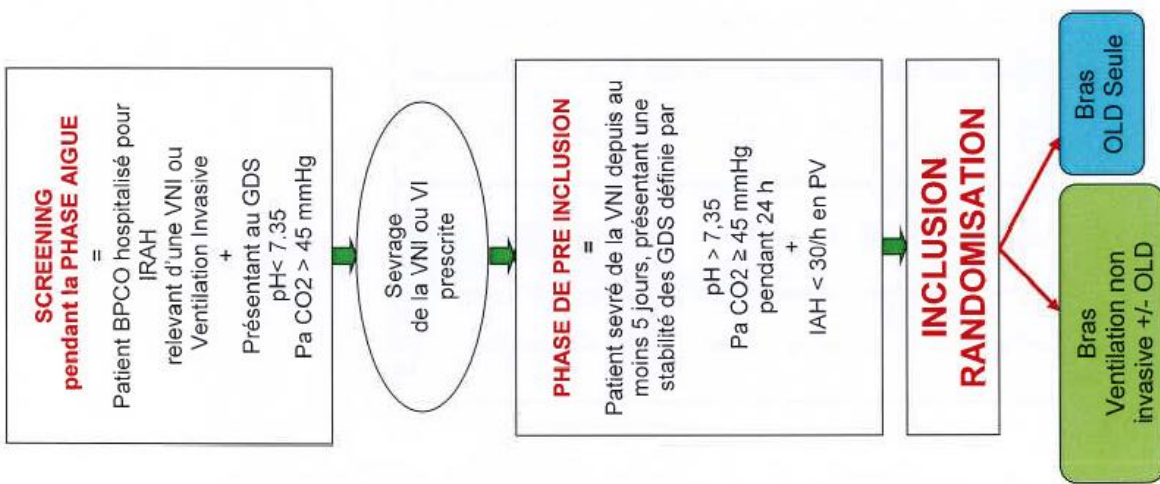
**Aide Domicile Insuffisants Respiratoires (ADIR) Association**  
Hôpital de Bois Guillaume  
147 Avenue du maréchal Juin  
76230 Bois Guillaume  
Tél : + 33 2 35 59 29 70 – Fax : + 32 2 35 59 29 71

### Responsables universitaires :

**Pr Jean-François MUJIR et Pr Antoine CUVELIER**  
Services de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires – UPRES EA 3830 – IFR MP23  
Hôpital de Bois-Guillaume – CHU de Rouen  
76031 Rouen Cedex  
Tél : + 33 2 32 88 90 83 – Fax : + 32 2 32 88 91 18

### Technicienne d'Etude Clinique :

**Marilyne LEFORT**  
ADIR Association  
Hôpital de Bois Guillaume-CHU de Rouen  
76031 ROUEN Cedex  
Tél : 06 72 15 59 11 - +33 2 35 59 06 24  
E-mail: [tec@adir-hautenormandie.com](mailto:tec@adir-hautenormandie.com)



### Critères d'inclusion :

- ✓ Patient majeur, hommes ou femmes
- ✓ Patient BPCO selon la définition GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org))
- ✓ Hospitalisés en réanimation ou unité de soins intensifs (USI) pour insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité une ventilation
- ✓ Patients au décours d'un séjour en réanimation
- ✓ Patient traité de façon optimale en fonction des critères GOLD pour BPCO en ce qui concerne les médicaments (corticostéroïdes inhalés, bêta2 et/ou anticholinergique longue durée d'action), réhabilitation, kinésithérapie respiratoire.
- ✓ Patients sévrés de la ventilation prescrite pour l'épisode aigu depuis au moins **5 jours** et dont les échanges gazeux montrent une **PaCO<sub>2</sub> ≥45 mmHg** ou **6 kPa** et un **pH>7.35** depuis au moins **24 heures**.

### Critères de non inclusion :

- ✓ Age > 85 ans
- ✓ Insuffisance respiratoire aiguë d'origine autre qu'exacerbation de BPCO.
- ✓ Fréquence respiratoire > 30/min
- ✓ Présence d'une infection respiratoire avec 2 des critères suivants : expectorations colorées, T > 38°C, infiltrats radiologiques, leuco > 10 G/L
- ✓ IAH ≥ 30/h
- ✓ Impossibilité d'effectuer des EFR en pléthysmographie
- ✓ Patient trachéotomisé
- ✓ Troubles des fonctions cognitives et personnes vulnérables.
- ✓ Refus de la VNI.
- ✓ Impossibilité d'envisager une VNI au long cours pour des raisons psychosociales.
- ✓ Patient participant simultanément à une autre recherche biomédicale.

### Remarque :

Avant l'inclusion, un scanner thoracique et une polysomnographie seront réalisés pour chaque patient.

### Critère de jugement principal :

- Le critère de jugement principal sera la survenue d'au moins une exacerbation avec insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) ou le décès (critère combiné) chez les patients BPCO. L'exacerbation avec IRAH est définie par une aggravation de la dyspnée associée à une acidose respiratoire : pH<7.35, une polypnée supérieure à 30/minutes et une PaO<sub>2</sub><6 kPa après 10 minutes au moins de ventilation spontanée en air ambiant.

### Calendrier de l'étude :

Date	Inclusion	1 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Information du patient	X					
Randomisation	X					
Evaluation clinique	X	X	X	X	X	X
GDS AA	X	X	X	X	X	X
GDS VNI	X	X	X	X	X	X
EFR	X	X	X	X	X	X
Test de marche 6'	X	X	X	X	X	X
Polygraphie ventilatoire	X					
Oxymétrie/VNI	X					
Capnométrie/VNI	X					
Echocardiographie transthoracique	X	X	X	X	X	X
Observance	X	X	X	X	X	X
Questionnaire de la qualité de vie MRF-28, SF-36, EQ-5D	X	X	X	X	X	X
Fréquences des exacerbations	X	X	X	X	X	X
Fréquences des hospitalisations pour IRAH	X	X	X	X	X	X
Durée et coût total d'hospitalisation	X	X	X	X	X	X
Durée d'hospitalisation en réa ou USIR	X	X	X	X	X	X
Consommations de soins ambulatoires	X	X	X	X	X	X
Survie	X	X	X	X	X	X

**Annexe n° 10 : CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. David.A.Lynch. Radiology 2015**

**Emphysema** (>6 % of pixels < -950 HU by QCT and/or visual identification of emphysema)\*

**Mild Centrilobular Emphysema (Mild CLE)**

Upper Lobe Predominant

**Moderate CLE**

Upper Lobe Predominant

Diffuse

**Confluent Emphysema (Con)**

Upper Lobe Predominant

Diffuse

**Advanced Destructive Emphysema (ADE)**

Diffuse

Lower Lobe Predominant

**Panlobular Emphysema (PLE)**

A1AT Deficiency Related – Commonly

Lower Lobe Predominant

**Paraseptal Emphysema (PSE)**

**Airway -Predominant Disease** (<6 % of pixels < -950 HU by QCT)

**Bronchial Disease**

**Small Airway Disease**

## **Bibliographie**

1. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. oct 2013;144(4):1163-78.
2. Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. *BioMed Res Int*. 2013;2013:184678.
3. Inomoto A, Fukuda R, Deguchi J, Toyonaga T. Relation between respiratory function and arterial stiffness assessed using brachial-ankle pulse wave velocity in healthy workers. *J Phys Ther Sci*. sept 2017;29(9):1664-9.
4. Bhatt SP, Dransfield MT, Cockcroft JR, Wang-Jairaj J, Midwinter DA, Rubin DB, et al. A randomized trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol or vilanterol versus placebo to determine effects on arterial stiffness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:351-65.
5. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB de M, Oliveira FR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014;7:43.
6. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 27 avr 1972;286(17):912-8.
7. Xu Y, Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Nagatani Y, et al. Hyperinflated lungs compress the heart during expiration in COPD patients: a new finding on dynamic-ventilation computed tomography. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3123-31.
8. Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, Hueper K, Smith BM, Bluemke DA, et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *J Am Coll Cardiol*. 11 nov 2014;64(19):2000-9.

9. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 21 janv 2010;362(3):217-27.
10. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten S-E. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. avr 2007;131(4):1050-7.
11. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. juill 2010;138(1):32-8.
12. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Scherstén H, Ricksten S-E. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest*. nov 2003;124(5):1863-70.
13. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. sept 2011;25(3):443-51.
14. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten S-E. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. *Anesth Analg*. avr 2007;104(4):887-92.
15. Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, et al. Right atrial pressure affects the interaction between lung mechanics and right ventricular function in spontaneously breathing COPD patients. *PloS One*. 2012;7(1):e30208.
16. Mair G, Maclay J, Miller JJ, McAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: relationships with clinical variables. *Respir Med*. nov 2010;104(11):1683-90.
17. Agabiti N, Corbo GM. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? *Eur Respir J*. mai 2017;49(5).

18. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
19. Stone IS, Barnes NC, James W-Y, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2016;193(7):717-26.
20. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann H-C, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):368-78.
21. Lainscak M, Anker SD. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges. *ESC Heart Fail.* sept 2015;2(3):103-7.
22. Hawkins NM. Chronic obstructive pulmonary disease and ventricular arrhythmia-Association or causation? *Heart Rhythm.* 2018;15(6):839-40.
23. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med.* 29 nov 1990;323(22):1523-30.
24. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 28 sept 1995;333(13):817-22.
25. Rabec C, Cuvelier A, Cheval C, Jaffre S, Janssens J-P, Mercy M, et al. [Noninvasive ventilation. The 2015 guidelines from the Groupe Assistance Ventilatoire (GAV) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)]. *Rev Mal Respir.* déc 2016;33(10):905-10.

26. Köhnlein T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial.
27. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA*. 6 juin 2017;317(21):2177-86.
28. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. déc 1996;9(6):838-47.
29. Lamia B, Muir J-F, Molano L-C, Viacroze C, Benichou J, Bonnet P, et al. Altered synchrony of right ventricular contraction in borderline pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. sept 2017;33(9):1331-9.
30. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens H a. M, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. sept 2014;69(9):826-34.
31. David.A.Lynch *et al*. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015
32. Wang Z, Gu S, Leader JK, Kundu S, Tedrow JR, Sciruba FC, et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *Eur Radiol*. avr 2013;23(4):975-84.
33. Van Tho N *et al*. Recent findings in chronic obstructive pulmonary disease by using quantitative computed tomography. *Respir Investig*. 2012 Sep
34. Tanabe N *et al*. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun



35. Lynch DA *et al.* Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging.* 2013 Sep;28
36. Mets OM, Murphy K, Zanen P, Gietema HA, Lammers JW, van Ginneken B, et al. The relationship between lung function impairment and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Radiol.* janv 2012;22(1):120-8.
37. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2005;171(2):142-6.
38. Xie X, de Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, Ten Hacken NHT, Miao J, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* oct 2012;22(10):2085-93.
39. Hackx M, Gysels E, Severo Garcia T, De Meulder I, Alard S, Bruyneel M, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT Quantification of Airway Dimensions, Numbers of Airways to Measure, and Effect of Bronchodilation. *Radiology.* déc 2015;277(3):853-62.
40. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y. Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with airflow limitation. *Radiology.* sept 2008;248(3):1042-9.

## Résumé :

**Introduction :** La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie très fréquente. Elle retentit sur l'appareil cardiocirculatoire par augmentation de la post charge ventriculaire droite et la compression mécanique des cavités cardiaques.

**Objectif :** L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence de la dysfonction cardiaque droite et gauche au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) chez le patient atteint de BPCO ayant nécessité un traitement par VNI en aigu et analyser l'évolution de sa fonction cardiaque à 6 mois.

**Méthode :** Il s'agit des résultats préliminaires de l'étude ancillaire de l'étude NIVOLD (*non invasive ventilation in obstructive lung disease*, NCT 03221101). Nous avons inclus des patients atteints de BPCO ayant été pris en charge en soins intensifs respiratoires au CHU de Rouen pour IRAH. Le patient devait être sevré de la VNI depuis au moins 5 jours, sans récurrence de l'acidose mais avec une hypercapnie persistante. Une randomisation était effectuée dans le groupe VNI ± OLD versus OLD dans le cadre de l'étude NIVOLD. Les données hémodynamiques échocardiographiques réalisées à l'inclusion et à 6 mois étaient comparées aux données des épreuves fonctionnelles respiratoires et aux résultats des scanners thoraciques.

**Résultats :** A partir de la cohorte NIVOLD de Rouen, comprenant 60 patients, nous avons inclus 18 patients. Notre population était âgée de 66ans et présentait un VEMS moyen à 37%. Cinq patients (27%) avaient un rapport STDVD/STDVG augmenté, en faveur d'un cœur pulmonaire aigu. Six patients (33%) présentaient une PAPS > 35mmHg. La fonction ventriculaire droite était en moyenne altérée avec un index de Tei à  $0,64 \pm 0,34$ , une fraction de raccourcissement ventriculaire droite de 33%, un pic du *Strain* global à  $15 \pm 5\%$  et un index de désynchronisation ventriculaire droite de  $24 \pm 16$ ms. L'emphysème pulmonaire, quantifié au moyen du volume de basse atténuation scanographique, était corrélé en analyse univariée à la PAPS ( $p = 0,01$ ), au VR ( $p = 0,01$ ) et inversement corrélé au VEMS ( $p = 0,01$ ), à l'IMC ( $p = 0,006$ ). En analyse multivariée, il était inversement corrélé à la surface de l'oreillette droite ( $p = 0,02$ ). Une amélioration significative du remodelage ventriculaire droit était constatée à 6 mois ( $p = 0,05$ ), en parallèle d'une amélioration significative de la capnie ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion :** Dans une population de patients atteints de BPCO grave post IRAH ayant nécessité une VNI, le profil cardiaque des patients en post aigu immédiat et l'évolution est dépendante du phénotype de BPCO. L'existence d'un emphysème ou d'une obstruction bronchique va conditionner la sévérité de l'atteinte cardiaque droite. Le profil emphysémateux s'accompagne d'avantage d'altération du gradient de pression de retour veineux, de la précharge cardiaque droite et des pressions pulmonaires. L'amélioration de l'hématose et notamment de la capnie semble s'accompagner d'une amélioration du remodelage des cavités cardiaques droites.

Ces conclusions préliminaires seront consolidées par l'analyse de l'ensemble des données de l'étude NIVOLD et la comparaison des bras de randomisation VNI ± OLD versus OLD seule.